

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 avril 2015
Par M^{elle} Virdis Alexandra**

L'approche des génériques à l'officine

Membres du jury :

Président : M^r Le Pr. Philippe Chavatte, Professeur de Chimie Thérapeutique, Lille.

Assesseur(s) : M^r Le Pr Patrick Duriez, Professeur de Physiologie, Lille.

Membre(s) extérieur(s) : M^{me} Isabelle Roger, Docteur en Pharmacie, Valenciennes.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel : 03.20.96.40.40 – Fax : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille


3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

 **A M^r Le Pr. Philippe Chavatte, mon président de jury et mon directeur de thèse, Professeur de Chimie thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Lille 2.**

Un grand merci d'être là aujourd'hui pour présider mon jury et voir l'aboutissement d'un travail longuement mené et fière d'avoir réalisé à vos côtés.

Merci M. Chavatte d'avoir accepté de me suivre dans ce projet de thèse et d'avoir été attentif et présent à chaque étape de cet exercice.

J'espère avoir été digne de votre investissement et à la hauteur de vos attentes.

 **A M^r Le Pr. Patrick Duriez, Professeur de Physiologie, à la Faculté de Pharmacie de Lille 2.**

Merci de me faire l'honneur d'assister à ma soutenance et d'être membre de mon jury de thèse.

Merci d'avance pour tout le savoir que vous saurez nous apporter au cours de cette présentation.

 **A M^{me} Isabelle Roger, Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie Roger à Valenciennes pendant 25 ans.**

Je tenais à remercier tout particulièrement M^{me} Roger pour toutes ces années passées à ses côtés.

Merci de m'avoir transmis votre amour du métier et des patients.

Merci pour toutes les connaissances que vous avez partagé avec moi.

Merci de m'avoir consacré votre temps et votre énergie.

Merci pour la confiance et l'amitié que vous m'avez accordée.

Et enfin Merci d'avoir fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Soyez sûre de mon profond respect pour vous et votre travail au sein de la Pharmacie Roger durant toutes ces années.

☛ **Merci à mes parents,**

C'est grâce à vous que je suis ici ce soir et que j'ai la chance d'exercer un métier que j'aime. Merci pour votre implication dans mes études et votre investissement à mes côtés pendant mes années de faculté. Je souhaite pouvoir un jour donner la même chance à mes enfants et leur apporter autant d'amour et de soutien.

Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

☛ **Merci à mon compagnon Salvatore,**

C'est aussi un peu grâce à toi que je suis celle que je suis devenue. Merci de m'avoir accompagnée depuis le début de mes études et de m'avoir soutenue tout ce temps. Merci de m'avoir supportée ces deux dernières années malgré la fatigue, l'angoisse et le stress de ne jamais y arriver.

Je ne n'oublierai jamais la force que tu as su m'insuffler.

☛ **Merci à mon frère,**

Je te remercie de t'être intéressé à mon travail et de m'avoir aidé à le réaliser, à le mettre en page. J'espère pouvoir être présente à mon tour lorsque tu auras besoin de moi.

Ton dévouement et ta gentillesse feront le lit de ta réussite.

☛ **Merci à mon oncle René,**

Tu fus mon premier lecteur, merci pour ta participation et pour le temps que tu m'as consacré. Et merci pour tes encouragements qui ont su me rassurer.

Discuter et argumenter avec toi de mon sujet a toujours été un plaisir.

☛ **Merci à mes grands-parents,**

A papi Henri et mamie Eliane pour m'avoir donné l'envie de devenir pharmacien.

A Nonno et Nonna pour m'avoir soutenu, encouragé et poussé à atteindre mon objectif.

Rien ne vaudra jamais plus que la fierté que je peux lire dans vos yeux.

☛ **Merci à ma famille et mes amis,**

Je vous remercie tous d'être présents pour moi ce soir et de me soutenir dans cette dernière étape décisive pour ma vie professionnelle.

☛ **Merci à mes titulaires M^r et M^{me} Bastianelli de la Pharmacie des Remparts du Quesnoy,**

Merci de m'avoir permis de réaliser mon enquête au sein de votre officine et surtout un immense merci pour m'avoir offert mon premier poste de pharmacien adjoint.

Table des matières

INTRODUCTION	1
1. La politique du médicament et sa consommation en France	2
1.1. La sécurité sociale.....	2
1.1.1 Création et réformes de la sécurité sociale	2
1.1.2. La politique du médicament en France ces dernières années	5
1.1.3. Le PFLSS 2013 et les objectifs du PFLSS 2014	10
1.1.4. Dernier plan de financement de la Sécurité Sociale en France : ce qui nous attend en 2015	12
1.2 Les médicaments remboursables : consommation et délivrance.....	17
1.2.1 Le marché pharmaceutique au cours de la dernière décennie.....	17
1.2.1.1 L'évolution du marché pharmaceutique en France entre 2000 et 2010.....	17
1.2.1.2 La composition du marché des médicaments en 2010.....	18
1.2.1.3 La consommation en ville.....	19
1.2.2 La consommation d'antibiotiques en France.....	20
1.2.2.1 La consommation en ville en 2010	21
1.2.2.2 Consommation d'antibiotiques : le constat pour l'année 2013	24
1.2.2.3. Comparaison avec nos voisins européens	25
1.2.3 La consommation de benzodiazépines en France	25
1.2.3.1 Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France pour l'année 2010 ..	25
1.2.3.2. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France pour l'année 2012	28
1.3 Les coûts engendrés par une telle consommation de médicaments.....	29
1.3.1 Le déficit de l'assurance maladie	29
1.3.2 Les mesures pour réduire le déficit	30
1.3.3 La substitution par les génériques : un outil pour faire des économies.....	31
1.3.3.1 Mise en place du dispositif	31
1.3.3.2 Evolution et composition du marché en France	32
1.3.3.3 Comparaison avec les autres pays	33
2 Les génériques.....	35

2.1	Définition du générique.....	35
2.1.1	Notion et définition du générique	35
2.2	La notion de brevet et la naissance d'un générique	36
2.2.1	Le brevet.....	36
2.2.2	La naissance d'un générique.....	37
2.3	Pharmacocinétique et bioéquivalence : des éléments d'importances	39
2.3.1	Notions de pharmacocinétique	40
2.3.1.1	1ère étape : l'absorption	40
2.3.1.2	2ème étape : la distribution	44
2.3.1.3	3ème étape : le métabolisme	48
2.3.1.4	4ème étape : l'élimination.....	50
2.3.1.5	La pharmacocinétique et le développement d'un médicament	53
2.3.2	Les études de bioéquivalence.....	54
2.3.2.1	Essais de bioéquivalence : principe et déroulement.....	54
2.3.2.2	La bioéquivalence et les médicaments génériques	56
2.4	Législation et réglementation autour du générique	57
2.4.1	Cadre législatif et répertoire des génériques.....	57
2.4.1.1	Le répertoire des groupes génériques	58
2.4.1.2	Le droit de substitution	59
2.4.1.3	Substitution et réticences.....	60
2.4.2	Production et critères de qualité des médicaments génériques	60
2.4.2.1.	La fabrication	60
2.4.2.2.	La pharmacovigilance	61
2.4.2.3	Le suivi des médicaments génériques	62
2.4.2.4	Les excipients à effets notoires.....	67
2.4.3	Les médicaments génériques : avis de l'Académie Nationale de Pharmacie	69
2.4.3.1	Qualité de production.....	69
2.4.3.2	La difficulté de la substitution	70
2.4.3.3	Les recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie	70

3.	La substitution par les génériques : retour d'expérience à l'officine	71
3.1.	Refus du générique à l'officine : les raisons.....	71
3.1.1.	Tableaux récapitulatif et résultats des données collectées	71
3.1.2.	La notion d'effet nocebo	78
3.2.	Comparaison de formulation.....	79
3.2.1.	Refus de substitution: le cas d'un inhibiteur de la pompe à protons.....	79
3.2.1.1.	Les caractéristiques de la spécialité Inexium® 40 mg [35].....	80
3.2.1.2.	Les caractéristiques de l'ésoméprazole 40 mg des laboratoires Sandoz [36]	85
3.2.1.3.	Analyse et comparaison de l'Inexium® 40 mg avec son générique des laboratoires Sandoz	89
3.2.2.	Refus de substitution : le cas d'un antihistaminique	95
3.2.2.1.	Les caractéristiques de la spécialité Xyzall® 5mg [38]	96
3.2.2.2.	Les caractéristiques de la spécialité générique : Lévocétirizine 5 mg des laboratoires Sandoz [48]	103
➤	5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine, c'est-à-dire l'équivalent de 4,2 mg de lévocétirizine ;	104
3.2.2.3.	Analyse et comparaison du Xyzall® 5 mg avec son générique des laboratoires Sandoz [38] [39]	108
3.3.	Substitution : la bonne conduite à adopter au comptoir.....	112
3.3.1.	Comment bien dispenser un générique.....	112
3.3.2.	Le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite.....	115
3.3.2.1.	Définition.....	115
3.3.2.2.	Substitution et médicaments à marge thérapeutique étroite	116
3.3.2.3.	Des exceptions à la substitution	116
3.3.3.	Les médicaments auto-génériques.....	118
3.3.3.1.	Définition et exemples.....	118
3.3.3.2.	Avantages et inconvénients.....	119
	CONCLUSION.....	121

INTRODUCTION

Dans un début d'année 2015 empreint de changements concernant le monde de la Pharmacie et les médicaments génériques, j'ai voulu dans cette thèse montrer l'ampleur de la situation sanitaire et sociale d'un point de vue économique en France et faire le point sur la solution choisie par le gouvernement pour atténuer les déficits.

Pour cela, je me suis intéressée à notre système de soins depuis sa création après la seconde guerre mondiale jusqu'à nos jours. Avec en perspective, le nouveau projet de financement de la sécurité sociale pour 2015 et l'ensemble des objectifs à atteindre.

Afin de souligner l'emprise des médicaments sur la population française, j'ai ensuite analysé notre consommation médicamenteuse et ce pour certaines classes thérapeutiques. Ce consumérisme engendrant des dépenses de santé relativement onéreuses, la solution pour faire des économies reste la mise en place des spécialités génériques.

Dans un premier temps, il a fallu expliquer la notion de générique. Comment, pourquoi et dans quelles conditions ces substitutifs arrivent-ils dans nos officines. De même, il a fallu étudier les critères d'acceptation d'Autorisation de Mise sur le Marché et toutes les notions de pharmacocinétiques qui s'y rapportent.

Dans un second temps, parce que la substitution à l'officine n'est pas toujours comprise et admise par les patients, j'ai mené l'enquête et essayé de comprendre où le bât blesse. Pendant deux mois, j'ai donc recueilli les ordonnances et avis de personnes ne souhaitant pas le remplacement de leurs médicaments princeps. Au final, les molécules les plus souvent décriées ont été analysées dans le but de mettre en exergue des dissonances valables entre médicaments référents et génériques. Le résultat de tout ceci n'est finalement pas si explicite que cela.

Enfin, toujours dans un but de compréhension et de dialogue avec les patients. J'ai entrepris d'élaborer un guide de bonne conduite à adopter au comptoir pour pouvoir substituer au mieux.

1. La politique du médicament et sa consommation en France

1.1. La sécurité sociale

La France s'est dotée d'un système de santé en sortant de la seconde guerre mondiale. C'est donc en 1945 que la Sécurité Sociale fut créée, cela fait maintenant plus de 65 ans et elle reste un acteur majeur du système de soins. [1]

1.1.1 Création et réformes de la sécurité sociale

La sécurité sociale est construite sur 3 principes fondamentaux :

- l'égalité d'accès aux soins,
- la qualité des soins,
- la solidarité.

A la base, elle était réservée aux salariés et à leur famille puis elle s'est étendue aux autres catégories de la population française. Elle permet alors à chacun de se faire soigner selon ses besoins quelque soit son âge et ses ressources. [1]

- *Ordonnances du 4 et 19 octobre 1945*

Promulguées par le gouvernement du Général De Gaulle, elles définissent l'organisation du système de sécurité sociale.

La création de la sécurité sociale implique :

- ✓ la fondation du régime général ;
- ✓ le financement par des prélèvements sur les revenus du travail ;
- ✓ l'affirmation du caractère obligatoire de la protection contre les risques de vieillesse, maladie, accidents du travail, maternité, charge de famille pour les salariés du commerce et de l'industrie ;
- ✓ le principe de l'extension du champ d'application de la sécurité sociale à d'autres catégories de population.

Article 1^{er} de la Constitution de 1946

« Il est institué une organisation de la sécurité sociale destinée à garantir les travailleurs et leurs familles contre les risques de toute nature susceptibles de réduire ou de supprimer leurs capacités de gain, à couvrir les charges de maternité ou les charges de famille qu'ils supportent ».

Préambule de la Constitution de 1958 concernant la Sécurité Sociale

« La Nation assure à l'individu et à la famille les conditions nécessaires à leur développement. Elle garantit à tous, notamment à l'enfant, à la mère et aux vieux travailleurs, la protection de la santé, la sécurité matérielle, le repos et les loisirs. Tout être humain qui, en raison de son âge, de son état physique ou mental, de la situation économique, se trouve dans l'incapacité de travailler a le droit d'obtenir de la collectivité des moyens convenables d'existence ». [1]

- *Ordonnance de 1967*

A l'époque, la sécurité sociale faisait déjà face à des difficultés financières et décide de séparer en branches autonomes : la maladie, la famille et la vieillesse.

Trois caisses nationales de Sécurité Sociale sont créées ainsi qu'une agence centrale :

- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés CNAMTS ;
- Caisse nationale de l'assurance vieillesse des travailleurs salariés CNAVTS ;
- Caisse nationale des allocations familiales CNAF ;
- Agence centrale des organismes de sécurité sociale assurant la gestion des ressources du régime ACOSS. [1]

- *La réforme de 1996 : le Plan de réforme de la sécurité sociale.*

L'objectif de cette réforme est la création d'un régime universel d'Assurance Maladie permettant l'ouverture automatique du droit à la Sécurité Sociale à toute personne âgée de plus de 18 ans et résidant régulièrement sur le territoire français.

Cette réforme implique une maîtrise des dépenses de soins ainsi que la réforme des hôpitaux publics et privés.

Il y a également la création de la contribution au remboursement de la dette sociale (CRDS) applicable aux revenus d'activité, de remplacement, du patrimoine, de placement, ainsi qu'à d'autres revenus comme ceux provenant de jeux de hasard, des paris hippiques et des casinos.

En 2000, la Couverture Maladie Universelle (CMU) est créée et il y a extension de la carte vitale personnelle aux ayant-droits âgés de plus de 16 ans. [1]

- *En 2004 : nouvelle réforme de l'Assurance Maladie*

Alors que la situation financière de l'Assurance Maladie est alarmante, le gouvernement propose une réforme structurelle de la sécurité sociale. La loi du 13 août 2004 redéfinit l'organisation de l'offre de soins, de la maîtrise des dépenses de santé et des instances dirigeantes de la CNAMTS.

Article 1^{er} de la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie

« La Nation affirme son attachement au caractère universel, obligatoire et solidaire de l'Assurance Maladie. Indépendamment de son âge et de son état de santé, chaque assuré social bénéficie, contre le risque et les conséquences de la maladie, d'une protection qu'il finance selon ses ressources ».

La réforme de 2004 a pour objectif la sauvegarde de l'Assurance Maladie. L'enjeu ici est de préserver le régime tout en luttant contre le gaspillage et les abus. Pour cela, trois systèmes ont été mis en place :

- ✓ le parcours de soins coordonnés : chaque assuré de plus de 16 ans choisi un médecin traitant, généraliste ou spécialiste, qui a en charge la gestion du dossier médical du patient et son orientation dans le parcours de soins.
- ✓ le dossier médical personnel : il est constitué et détenu par le médecin de son choix dans le respect du secret médical, il est unique et informatisé, il permet avec l'accord du patient de suivre le parcours médical du patient et d'éviter les actes et les prescriptions vaines.
- ✓ la nouvelle carte vitale : munie d'une photographie d'identité, elle constitue un passe pour accéder au dossier médical personnel.

De plus, l'Assurance Maladie voit ses compétences amplifiées. Le but étant une meilleure gestion des services de soins, une meilleure relation avec les professionnels de santé et un partage optimal des données médicales. Pour cela, la loi de 2004 prévoit une organisation des soins plus encadrées, des modifications dans le remboursement des actes, un renforcement des contrôles et une politique du médicament ambitieuse en relation avec la Haute Autorité de Santé (HAS). [2]

1.1.2. La politique du médicament en France ces dernières années

- *Plan Aubry*

C'est avec le Plan Aubry en juillet 2000 qu'une baisse du taux de prise en charge de certains médicaments est abordée.

En juin 2001, la Commission de la transparence élabore une liste de 835 médicaments dont l'efficacité est jugée insuffisante sur 4 890 évalués.

Ce n'est donc qu'à partir de septembre 2001 que la baisse du taux de remboursement, pour les vasodilatateurs périphériques et les nootropiques, devient effective. S'en suit en décembre 2001, une même baisse pour les médicaments dont le Service Médical Rendu (SMR) est jugé insuffisant.

Le Plan Aubry met également en place la première vague de baisse de prix des médicaments. L'Etat demande alors aux industriels de baisser le prix des molécules pour lesquels le SMR est insuffisant et ce sur trois ans. En moyenne, la baisse aura été de 7 à 8%. [3]

- *Plan Guigou*

C'est en 2001 avec le Plan Guigou que la deuxième vague concernant la baisse des prix des médicaments apparaît. Elle se concentre cette fois-ci sur des traitements internationaux dont l'efficacité est probante mais pour lesquels le chiffre d'affaire augmente trop vite.

En juillet 2002, la troisième vague relative aux baisses de prix se met en place pour des médicaments au SMR jugé insuffisant.

Et c'est à partir de septembre 2002 qu'est décidé le déremboursement de 650 spécialités au SMR insuffisant. Les déremboursements se feront en plusieurs années, s'étalonnant de 2003 à 2005.

En janvier 2003 les conditions de remboursement des médicaments par l'Assurance Maladie change et est créé le « Tarif forfaitaire de responsabilité » (TFR). Ce dernier s'appliquera à des médicaments appartenant à un groupe générique et pour lesquels l'Etat aura limité la base de remboursement au TFR. Ainsi, lorsque le TFR sera appliqué, si le patient souhaite la délivrance d'un médicament dont le prix est supérieur au TFR, il se verra dans l'obligation de payer la différence.

La baisse du taux de prise en charge continue en avril 2003 concernant 617 spécialités à SMR modéré ou faible soit 204 principes actifs différents. [3]

- *Plan Mattei*

En août 2003, suite au Plan Mattei, une première vague de déremboursement voit le jour et 72 spécialités sont déremboursées. [3]

- *La réforme de 2004*

En 2004, les modifications dans la politique du médicament en France continue :

- ❖ Instauration de changements dans les modalités d'inscription dans le groupe des génériques : l'Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé (AFSSAPS) peut désormais délivrer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'une spécialité générique avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle du princeps. Cependant la commercialisation du générique ne peut avoir lieu qu'après l'échéance de ces droits.
- ❖ Hausse de la taxe sur la promotion pharmaceutique.
- ❖ Contributions des industries pharmaceutiques portant sur le chiffre d'affaire hors taxes relatif aux médicaments remboursables de 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2004.
- ❖ Précision sur l'utilisation du médicament à l'hôpital avec l'accord cadre de mars 2004 et définition de cinq catégories de médicaments soumis à prescription restreinte.
- ❖ Création de la HAS en août 2004 dont la fonction sera d'évaluer l'utilité médicale des produits et actes médicaux pris en charge par l'Assurance Maladie. [3]

- *Plan de redressement de Xavier Bertrand en 2006*

Afin d'arriver à réduire le déficit de la sécurité sociale, ce plan prévoit :

- Une limitation sur les marges de rétrocession en ce qui concerne les spécialités délivrées à l'hôpital ;
- Une régulation du remboursement des préparations magistrales à l'officine ;
- Des baisses de prix ;

- Une augmentation de la taxe sur le chiffre d'affaire des grossistes répartiteurs.

En février-mars 2006, une nouvelle vague de déremboursement arrive. Elle concerne 282 spécialités pharmaceutiques et notamment des expectorants, des produits de phytothérapie, des oligoéléments ou encore des médicaments contre les troubles digestifs. En parallèle, une centaine de médicaments veinotoniques voient leur taux de prise en charge passer de 35 à 15% afin de préparer le terrain quant à leur déremboursement prochain. Ce taux de remboursement à 15% est instauré de manière provisoire et deviendra effectif pour d'autres spécialités en 2010. [3]

- *De 2007 à 2009*

Entre 2007 et 2009, le but sera de promouvoir le développement des génériques et d'arriver à un taux de substitution de l'ordre de 75 à 80%. Pour cela un accord Génériques-Tiers payant avec les pharmaciens sera signé (à noter que la mise en place effective du tiers payant contre génériques ne s'est faite véritablement faite qu'en septembre 2012). L'inscription au répertoire des groupes génériques est modifiée et les conditions assouplies. Ainsi, l'identité exacte de la composition qualitative et quantitative en principes actifs est élargie à la notion de « fraction thérapeutique active ». Enfin, il sera également possible d'inscrire au répertoire des médicaments oraux à libération modifiée.

Un Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) est proposé aux médecins libéraux en 2009. S'ils s'engagent à réaliser différents objectifs comme des actions de prévention plus nombreuses (vaccination contre la grippe, dépistage du cancer...), à réaliser des prescriptions moins onéreuses et à favoriser la prise en charge de pathologies chroniques (diabète, hypertension artérielle...), ils perçoivent une contrepartie financière (Cf. le tableau avec les objectifs). [3]

- *La loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST)*

Cette loi définit de manière précise de nouvelles missions pour les pharmaciens :

- soins de premiers recours ;
- la coopération entre professionnels de santé ;
- une mission de service public et de permanence de soins ;
- des actions de veille et de protection sanitaire ;
- l'éducation thérapeutique ;

- pharmacien référent d'un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ;
 - pharmacien correspondant susceptible de renouveler des traitements chroniques, d'ajuster leur posologie ou de dresser des bilans de médication ;
 - conseils de prestations pour améliorer ou maintenir l'état de santé des personnes.[3]
- *Le plan de loi de financement de la Sécurité Sociale 2010*

L'année 2010 voit arrivée la création d'une nouvelle vignette, la vignette orange pour laquelle la participation des assurés s'élèvera à 85%. Ainsi, plus de 150 médicaments voient leur taux de remboursement passé de 35 à 15%. Cette mesure a pour objectif une économie de l'ordre de 145 millions d'euros pour l'Assurance Maladie.

Enfin, la liste des médicaments autorisés en libre accès s'agrandit avec 32 nouvelles spécialités qui viennent s'ajouter à 300 autres médicaments. [3]

- *Le plan de loi de financement de la Sécurité Sociale 2011*

En 2011, de nouveaux changements interviennent pour les vignettes. Les vignettes bleues correspondant aux médicaments avec un SMR modéré voient leur taux de remboursement passé de 35 à 30%. A partir de mai 2011, environ 1200 spécialités ne sont plus remboursées qu'à 30%, laissant 70% à la charge de l'assuré.

De même, les dispositifs médicaux ne sont plus remboursés qu'à 60% à la place 65% à l'exception des prothèses oculaires et faciales, des orthoprothèses et des véhicules pour handicapés physiques remboursés à 100%.

En juillet 2011, 44 médicaments sont ajoutés à la liste des médicaments en libre accès portant cette dernière à 362 spécialités allopathiques, 40 spécialités à base de plantes et 35 spécialités homéopathiques.

A partir de 1^{er} octobre, 15 nouveaux TFR sont appliqués à 5 molécules : la fexofénadine 120 et 180 mg, la prednisone 1mg, le périndopril arginine 2,5 et 5 mg, le périndopril tert-butylamine 2 et 4 mg, l'association levonorgestrel 0,15 mg / éthinylestradiol 0,03 mg et lévonorgestrel 0,1mg / éthinylestradiol 0,02 mg.

Pour finir, au 1^{er} décembre 2011, 26 spécialités pharmaceutiques sont déremboursées. [3]

- *La réforme de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.*

Cette réforme n'est que la résultante du désastre du Médiator® qui a suscité une remise en cause de la politique du médicament. Cette réforme vise donc à améliorer la sécurité sanitaire, à renforcer la transparence et la gestion des conflits d'intérêts.

Pour cela, la loi du 29 décembre 2011 prévoit :

- La redéfinition du régime des autorisations temporaires d'utilisation.
- Un encadrement des prescriptions hors AMM.
- Une généralisation de la prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI).
- Un renforcement de la pharmacovigilance.
- La reconnaissance et extension du Dossier Pharmaceutique (DP) : le DP est maintenant accessible à l'hôpital et devient un véritable outil de sécurité sanitaire. Ainsi les pharmaciens des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) pourront consulter et alimenter ce dossier comme les pharmaciens d'officine.
- La certification obligatoire pour les logiciels d'aide à la dispensation.
- Un contrôle plus étroit de la publicité et de l'information aux usagers.
- Des dispositions anti-cadeaux avec une plus grande transparence des acteurs.
- La prévention et la transparence des conflits d'intérêts.
- Une nouvelle gouvernance des produits de santé : l'ANSM pour Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé dont les missions sont redéfinies et élargies et les pouvoirs plus étendus. [3]

- *L'année 2012*

Elle a commencé par la mise en place 25 nouveaux TFR en janvier et la modification du montant du TFR dans 55 groupes génériques.

Mais l'année 2012, c'est surtout l'année de la nouvelle convention pharmaceutique entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et les trois syndicats de pharmaciens. En effet, la nouvelle convention fait évoluer le métier de pharmacien en revalorisant son rôle en santé publique et en lui attribuant de nouvelles missions. Parmi les grands points de cet accord, il faut noter des avancées comme :

- ✚ La qualité de la dispensation avec comme priorité le suivi des patients sous anti-coagulant et l'accompagnement des patients asthmatiques.

- ✚ Le développement des génériques avec un taux de substitution de l'ordre de 85% d'ici fin 2012.
- ✚ Un paiement à la performance lorsque les objectifs sont atteints et des sanctions lorsqu'ils ne le sont pas.
- ✚ La modernisation de l'officine et la création d'un honoraire de dispensation.
- ✚ La garantie d'un accès aux soins des patients avec une majoration de la permanence pharmaceutique, des gardes et une optimisation du réseau officinal sur le territoire français. [3]

1.1.3. Le PFLSS 2013 et les objectifs du PFLSS 2014

- *L'année 2013 et les perspectives du nouveau Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS)*

Ce PFLSS 2013 est principalement axé sur le développement du secteur hospitalier et de la médecine de proximité. Il prévoit ainsi un investissement hospitalier de l'ordre de 354 millions d'euros et en ville la création de 200 postes de praticiens locaux de médecine générale ainsi que le développement des soins ambulatoires.

Les mesures d'économie auront pour objectifs une plus grande efficacité de l'offre de soins et une amélioration du système de santé. En ville, plusieurs centaines de millions d'euros d'économie seront donc obtenus grâce aux produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux...) et à une rationalisation des prescriptions médicales.

Comme le montre le tableau ci-dessous (Tableau 1), un certain nombre de mesures porteront sur les médicaments et la prescription, le but étant ici de faire un maximum d'économie grâce au secteur du médicament que ce soit en diminuant les prix, en favorisant la délivrance des génériques ou en incitant les médecins à prescrire moins via la maîtrise médicalisée. [4]

**Mesures d'économies 2013 sur les soins de ville
(en millions d'euros)**

Mesures d'efficience relatives aux professionnels de l'offre de soins ambulatoires	225
Dont baisses tarifaires médecins et biologistes	155
Dont amélioration de l'efficience des prescriptions de transports et harmonisation des remises	70
Mesures d'économies sur les produits de santé	876
Dont baisses de prix des médicaments princeps, baisses de prix des génériques	530
Dont baisses de prix des dispositifs médicaux	75
Dont mise en cohérence des prix des médicaments perdant leur brevet mais non substituables	50
Dont évaluation du service médical rendu de certaines spécialités	28
Dont optimisation de la tarification des génériques	100
Dont mesures de convergence de prix par classe thérapeutique	95
Mesures d'efficience des prescriptions	605
Dont maîtrise médicalisée des médicaments, dispositifs médicaux et autres prescriptions	550
Dont efficience de la prescription des médicaments d'exception	15
Dont lutte contre la iatrogénie médicamenteuse des personnes âgées	15
Dont actions de gestion du risque des ARS (prescriptions hospitalières exécutées en ville, imagerie)	25
Lutte contre les fraudes	50
Total	1756

Tableau 1 : Les mesures d'économie en 2013 sur les soins de ville (en millions d'euros) Le tableau ci-dessus affiche les objectifs du PFLSS 2013 concernant les économies à réaliser en 2013 sur l'offre de soins ambulatoires, les produits de santé, l'amélioration des prescriptions et la lutte contre la fraude. [4]

- *Le PFLSS 2014 : perspectives et objectifs*

Ce nouveau PFLSS 2014 établi par le Ministre des Affaires Sociales et de la Santé se présente comme une nouvelle étape dans le redressement des comptes sociaux et dans la modernisation de la protection sociale.

L'objectif pour 2014 c'est un déficit de la Sécurité Sociale pour le régime général et le fond de solidarité vieillesse de 12,8 milliards d'euros soit 3,4 milliards d'euros de moins qu'en 2013. Pour atteindre ce résultat, 4 milliards d'euros d'économie doivent être réalisées tel que 800 millions d'euros viendront du décalage de la date de revalorisation des pensions, 200 millions d'euros de la réforme des prestations familiales et 500 millions de la gestion des organismes de la sécurité sociale. Le poste d'économie le plus substantiel portera sur la limitation de la hausse de l'Objectif National de Déficit de l'Assurance Maladie (ONDAM) à 2,4% soit un effort d'économie de 2,4 milliards d'euros.

En outre, le PFLSS 2014 se donne également pour mission de généraliser la complémentaire santé. On a ainsi eu en juillet 2013 une hausse du plafond de ressources pour la CMU complémentaire et l'Aide à la Complémentaire Santé (ACS) et une extension de la couverture collective. Le but étant également l'accès à des contrats de qualité solidaires et responsables en améliorant le panier de soin minimal et en dissuadant les tarifs abusifs.

Concernant le médicament, le PFLSS 2014 va favoriser une politique efficiente et en faveur de l'innovation avec notamment l'expérimentation de la dispensation des médicaments à l'unité pour certains antibiotiques et l'élaboration d'un répertoire des biosimilaires. [5]

1.1.4. Dernier plan de financement de la Sécurité Sociale en France : ce qui nous attend en 2015

Alors qu'en 2014, la réduction du déficit de la Sécurité Sociale a été perturbée par un niveau de croissance plus bas que prévu, une évolution de la masse salariale et un degré d'inflation de la zone euro très faible, on observe que le déficit du régime général et du Fond de Solidarité Vieillesse (FSV) est identique à celui de 2013 c'est-à-dire 15,4 milliards d'euros.

Toujours dans un objectif de rétablissement des comptes de la Sécurité Sociale, ce nouveau projet de financement pour 2015 établit donc une prévision du déficit à 2,2

milliards d'euros en deçà de la prévision du déficit pour 2014. Soit un effort de redressement de 5,8 milliards d'euros.

Dans le secteur de la santé, la réduction du déficit pour 2015 repose sur la maîtrise de la progression des dépenses de l'Assurance Maladie dont le but est d'obtenir 10 milliards d'euros d'économie à l'horizon 2017 soit près de 3,2 milliards d'euros dès 2015.

Dans un premier temps, plusieurs mesures visant à renforcer l'accès aux soins et la prévention vont être mises en place :

- Tiers-payant intégral pour les bénéficiaires de l'ACS à compter du 1^{er} juillet 2015 en attendant de généraliser ce dispositif de tiers-payant intégral à toute la population ;
- Prise en charge de l'acquisition des vaccins pour les centres de vaccination dans les mêmes conditions que chez le médecin traitant, soit à 65% et le reste du prix restera à la charge des centres. Cela permettra d'assurer la pérennité de la gratuité de la vaccination pour les populations les plus fragiles ;
- Création de Centres d'Information, de Dépistage et de Diagnostic Gratuit des Infections (CIDDGI) avec fusion des structures existantes pour améliorer l'accès au dépistage des Infections Sexuellement Transmissibles (IST).

Dans un second temps, avec le PFLSS 2015 le gouvernement souhaite continuer à promouvoir les soins de proximité et la qualité des prestations de santé :

- 19,5 millions d'euros vont servir au développement de l'offre ambulatoire dans les établissements de santé et 100 millions d'économie sont attendus ;
- Le Pacte Territoire Santé va promouvoir la continuité de l'activité des cabinets médicaux et des médecins de montagnes ;
- Réforme dans le financement des établissements de santé avec la mise en place de contrats d'amélioration des pratiques pour améliorer la qualité et la sécurité des soins prodigués et reconnaissance des hôpitaux de proximité ;
- Promotion de la pertinence des soins avec un plan annuel d'actions régional d'amélioration de cette pertinence et le ciblage des établissements concernés par cela ;

- Création d'un nouveau mode d'inscription de certains dispositifs médicaux sur la liste des produits remboursables ;
- Accès des entreprises de taxis au conventionnement en fonction de critères démographiques, géographiques et selon l'équipement sanitaire du territoire.

Le désir c'est donc d'améliorer la justesse des pratiques pour éviter les redondances d'actes et les interventions supplémentaires.

Enfin, dans un dernier temps, le PFLSS 2015 compte évidemment faire des économies grâce au secteur du médicament en les payant au meilleur prix et en promouvant le développement des génériques. On aura ainsi une accélération de mesures déjà engagées comme la baisse des prix des médicaments, la promotion des génériques et le bon usage du médicament.

Dans ce sens, le gouvernement vient d'obtenir la baisse du prix de la spécialité destinée au traitement de l'hépatite C. L'anti-VHC Sovaldi® des laboratoires Gilead était facturé 56 000 euros en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) aux hôpitaux pour une cure de 12 semaines. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) vient donc de négocier et fixer son prix définitif à 41000 euros soit un coût de 488,095 euros par comprimé. [6]

Tableaux récapitulatif des économies souhaitées avec le PFLSS 2015 : [6]

Tableau 2 : Les économies à réaliser en 2015 sur la dépense hospitalière

Efficacité de la dépense hospitalière : 520 millions d'euros

Optimisation des dépenses des établissements	55 millions d'euros
Optimisation des achats et fonction logistiques	350 millions d'euros
Liste en sus	105 millions d'euros
Tarifcation des plasmas thérapeutiques	10 millions d'euros

Tableau 3 : Les économies à réaliser en 2015 sur la médecine ambulatoire

***Virage ambulatoire et adéquation de la prise en charge en établissement :
370 millions d'euros***

Développement de la chirurgie ambulatoire	100 millions d'euros
Réduction des inéquations hospitalières	110 millions d'euros
Rééquilibrage de la contribution de l'ONDAM à IOGD	160 millions d'euros

Tableau 4 : Les économies à réaliser en 2015 grâce aux produits de santé et aux médicaments génériques

Produits de santé et promotion des génériques : 1065 millions d'euros

Baisse des prix des médicaments	550 millions d'euros
Promotion et développement des génériques	435 millions d'euros
Biosimilaires	30 millions d'euros
Tarifs des dispositifs médicaux	50 millions d'euros

Tableau 5 : Les économies à réaliser en 2015 grâce à la pertinence et au bon usage des soins

Pertinence et bon usage des soins : 1155 millions

Baisse des tarifs des professionnels libéraux	150 millions d'euros
Action de maîtrise des volumes et de la structure de prescription des médicaments	400 millions d'euros
Lutte contre les iatrogénies médicamenteuses	100 millions d'euros
Maîtrise médicalisée hors médicament	375 millions d'euros
Mise en œuvre des réévaluations de la HAS	130 million d'euros

Et enfin :

Lutte contre la fraude : 75 millions d'euros

Au total c'est près de 3185 millions d'euros que souhaite réaliser comme économie le gouvernement sur l'exercice 2015. A noter que le poste produits de santé et médicaments doit réaliser plus d'un milliard d'euros d'économie donc près de la moitié proviendrait de la promotion et du développement des génériques. Et toujours dans ce sens, deux avenants sur les génériques viennent d'être signés en novembre 2014 fixant le taux de substitution à 85% et la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP). Or une nouvelle étude sur le marché des génériques réalisée par le cabinet *Smart Pharma Consulting* montre qu'en 2013 les génériques n'ont représenté que 19% des ventes officinales en valeur et 30,2% des spécialités remboursables en volume. De plus, même si le taux de substitution est en hausse depuis 2012, avoisinant les 77,7% en 2013, la croissance de ce marché devrait s'essouffler d'ici 2017 (baisse des pertes des brevets, pression sur les prix...), le taux de croissance en volume devrait ainsi passer de 9 à 4% entre 2015 et 2016. [6]

1.2 Les médicaments remboursables : consommation et délivrance

1.2.1 Le marché pharmaceutique au cours de la dernière décennie

1.2.1.1 L'évolution du marché pharmaceutique en France entre 2000 et 2010

En ce qui concerne le chiffre d'affaires réalisé par les spécialités pharmaceutiques en France, le bilan de l'année 2010 se rapproche de celui de l'année 2009. En effet, la croissance du marché pharmaceutique français reste encore modérée avec seulement +1,2% par rapport à 2009. Ce qui porte à 4,7% la croissance par rapport à l'an 2000 avec notamment un taux de 3,9% d'augmentation pour le marché de ville.

En parallèle, le marché hospitalier lui ne cesse d'augmenter avec un taux moyen annuel de croissance de l'ordre de 8 à 9% entre 1999 et 2010. Cette tendance s'explique notamment par un surcroît des médicaments de spécialités utilisés dans des pathologies lourdes et qui sont majoritairement prescrits à l'hôpital. On constate donc au cours du temps, une augmentation progressive de la part du marché hospitalier dans les ventes de médicaments en France.

Le nombre de boîtes vendues en officine est lui en recul avec une baisse de -1,8% et se positionne en dessous des valeurs que l'on avait en 2005 : en millions de boîtes vendues cela fait 3 127 en 2010 contre 3 247 en 2005. Malgré tout, si on rapporte cela au nombre de boîtes par habitant, cela représente tout de même 48 boîtes de médicaments par habitant en 2010. Cela peut se motiver par une offre de médicaments en France qui reste majeure avec un choix divers et varié pour une même substance active en terme de spécialités disponibles et de présentations.

Ces chiffres nous montrent que la consommation de médicaments en France tend à diminuer avec le temps et à rejoindre le rythme des autres pays européens. Cette inflexion qui se confirme en 2010 reste la résultante des mesures explicitées dans le chapitre précédent et mises en place au cours de la dernière décennie. En effet, les plans médicaments avec la baisse du prix des médicaments, les diminutions du taux de prise en charge, les différentes vagues de déremboursements ou encore le développement des génériques et des grands conditionnements ont contribué à ralentir la consommation de médicaments en France. Le résultat de 2010 peut également s'expliquer par une incidence des pathologies hivernales moins importantes qu'en 2009. [7]

1.2.1.2 La composition du marché des médicaments en 2010

En ce qui concerne la composition du marché officinal pour les médicaments remboursables et non remboursables, l'évolution reste également peu significative entre 2000 et 2010. On constate que le niveau de médicaments non remboursables demeure stable avec en moyenne une part du marché de l'ordre de 8% et ce même si beaucoup de spécialités pharmaceutiques sont passées du statut remboursable à celui de non remboursable. Parmi ces spécialités qui ne sont plus prises en charge par l'Assurance Maladie, la part des médicaments en libre accès ne représente qu'un tiers tant en valeur qu'en quantité.

En 2010, les spécialités remboursables pour lesquelles il faut obligatoirement une ordonnance représentent plus de 80% du marché officinal en valeur et un peu plus de 55% en quantité. En parallèle, les médicaments remboursables pour lesquels une ordonnance n'est pas forcément nécessaire constituent un peu moins de 10% du marché officinal en valeur et 30% en quantité. Cela montre que même s'ils peuvent l'avoir sans ordonnance, les patients préfèrent passer par leur médecin pour avoir un avis médical mais aussi pour bénéficier du remboursement. [7]

La nature des ventes de médicaments est totalement différente entre la ville et l'hôpital:

- ✓ En ville, les médicaments les plus vendus sont ceux de la classe des antalgiques dont la principale molécule reste le paracétamol seul ou en association. Les médicaments de la sphère Oto-Rhino-Laryngée (ORL) destinés aux pathologies hivernales représentent aussi une part du marché officinal non négligeable. *A contrario*, si l'on s'intéresse aux chiffres d'affaires, les classes de médicaments concernées changent. Ainsi, ce sont les médicaments utilisés dans les maladies cardiovasculaires (hypolipémiants, antihypertenseurs...), les antiulcéreux avec notamment les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP), les antiasthmatiques (particulièrement les corticoïdes inhalés seuls ou associés à un bronchodilatateur) ou encore les traitements relatifs au Système Nerveux Central (SNC) (maladie d'Alzheimer, neuroleptiques...) qui engendrent des chiffres d'affaires importants. A noter que parmi toutes ces spécialités pharmaceutiques, les médicaments récents constituent presque 20% du chiffre d'affaires des médicaments remboursables en 2010 et que par conséquent ils participent de manière significative à la hausse du taux de croissance du marché : +5,1% contre -3,8% pour les médicaments plus anciens. La prescription de médicaments récents pour lesquels le bénéfice n'est pas toujours probant crée donc

un surcoût de dépenses et vient contrebalancer les bénéfices obtenus avec la vente des génériques. On peut noter que les associations fixent qui représentent une bonne partie des nouveaux médicaments mis sur le marché concourent à ce phénomène.

- ✓ A l'hôpital, le constat est différent. Ceux qui prédominent sont les médicaments destinés aux traitements de pathologies lourdes. Les antinéoplasiques, les immunosuppresseurs et immunomodulateurs, les antiviraux ou encore les facteurs de la coagulation sanguine représentent à eux seuls une grosse partie du chiffre d'affaires qui s'élève en 2010 à 5 890 millions d'euros. [7]

1.2.1.3 La consommation en ville

Les classes thérapeutiques les plus consommées en 2010 :

- En première place, on a celle concernant le SNC qui comprend notamment les antalgiques. En effet, les trois médicaments les plus vendus en France sont des antalgiques et leur volume de prescription augmente régulièrement depuis plusieurs années. Les antalgiques en 2009 ont progressés de +7,2% en nombre de boîtes remboursées par rapport à 2008 ce qui représente plus de 45 millions de dépenses en sus par rapport à 2008. Parmi ces dépenses, le paracétamol comptabilise plus de 35 millions d'euros et les 10 millions restant sont imputables aux opioïdes.
- Les médicaments concernant les voies digestives et le métabolisme arrivent en seconde place avec parmi eux les antiulcéreux et les médicaments pour le diabète.
- En troisième position, on trouve les médicaments du système cardiovasculaire qui représentent environ 12% des ventes mais qui d'un point de vue coût sont les premiers. Leurs prix sont en effet en général plus élevés que celui d'un simple antalgique.
- Les médicaments de spécialités comme les antinéoplasiques ou les immunomodulateurs sont eux peu vendus mais représentent tout de même une part non négligeable du marché au niveau financier. Il s'agit ici de médicaments aux prix parfois très élevés. [7]

Tableau 6: Les classes thérapeutiques les plus vendues en valeur sur le marché officinal en 2010 [7]

Le tableau ci-dessous répertorie les classes de médicaments les plus vendues en termes de chiffre d'affaires pour l'année 2010 ainsi que leur pourcentage de croissance entre 2009 et 2010.

RANG	Code ATC	CLASSE ATC niveau 2	C.A. 2010 en millions d'€	% croissance 2010/2009
1	C09	MEDICAMENTS AGIS. SUR LE SYST. RENINE-ANGIOTENSINE	1 398	-2,3%
2	C10	HYPOLIPIDIEMIANTS	1 281	3,6%
3	N02	ANALGESIQUES	1 152	-2,3%
4	R03	MEDIC. SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	1 109	2,9%
5	J05	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	830	1,6%
6	A10	MEDICAMENTS DU DIABETE	818	11,3%
7	A02	MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE	810	-7,2%
8	N06	PSYCHOANALEPTIQUES	784	7,0%
9	L04	IMMUNOSUPPRESSEURS	770	15,0%
10	B01	ANTITHROMBOTIQUES	698	-22,8%
11	N05	PSYCHOLEPTIQUES	689	10,6%
12	S01	MEDICAMENTS OPHTHALMOLOGIQUES	658	12,8%
13	J01	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	635	-7,4%
14	L03	IMMUNOSTIMULANTS	606	4,7%
15	L01	ANTINEOPLASIQUES	558	11,6%
16	G03	HORM. SEXUELLES ET MODUL. DE LA FONCTION GENITALE	511	-0,9%
17	J07	VACCINS	480	-2,9%
18	L02	THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	427	0,6%
19	M01	ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX	413	-5,4%
20	B03	PREPARATIONS ANTIANEMIQUES	397	1,7%

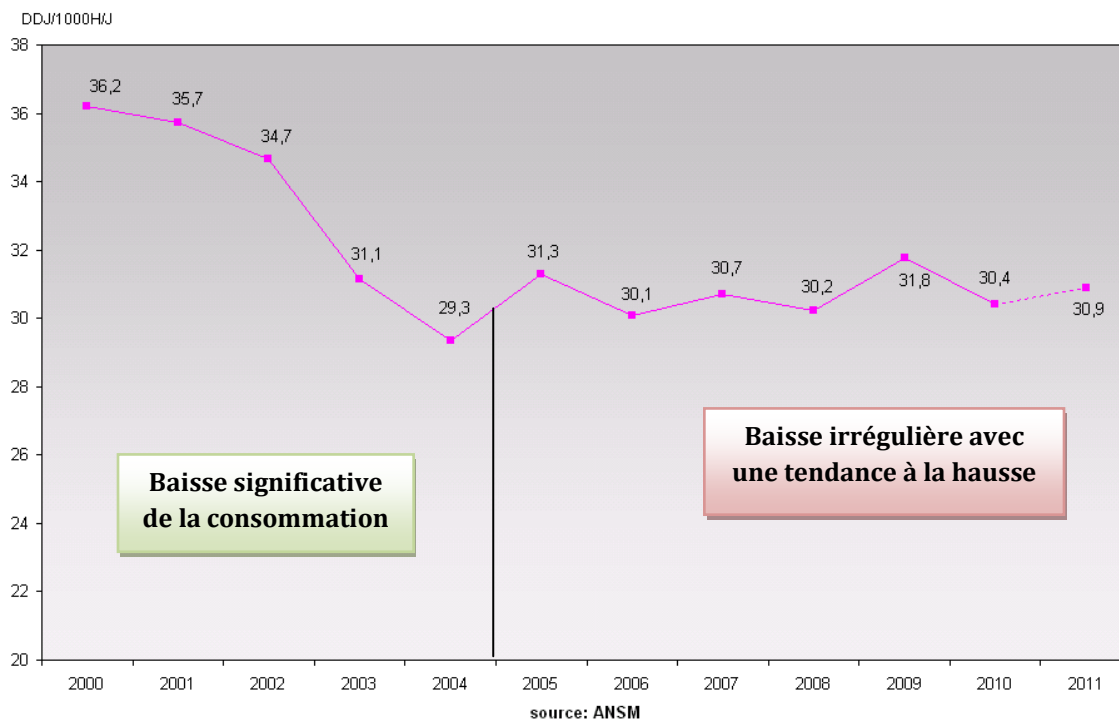
1.2.2 La consommation d'antibiotiques en France

Les antibiotiques étant largement consommés dans notre pays, les autorités sanitaires cherchent depuis plusieurs années à freiner leur utilisation *via* différentes actions et campagnes. Le principal objectif étant de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques et éviter les impasses thérapeutiques. Ainsi, le plan pour 2011-2016 a comme cible un meilleur usage de cette classe et fixe comme objectif une réduction de la consommation à hauteur de -25% d'ici 2016. Pour cela, trois axes ont été définis : l'amélioration de la prise en charge des patients, la préservation de l'efficacité des antibiotiques et la promotion de la recherche.

La classe des antibiotiques est particulière car le nombre de molécules disponibles sur le marché a diminué de 18% suite aux arrêts de commercialisation de 27 substances actives alors que seulement 8 nouveaux antibiotiques sont sortis. L'innovation thérapeutique est donc en panne au sein de ce groupe et cela conduit parfois à de véritables impasses thérapeutiques.

Entre 2000 et 2010, le nombre de prescription d'antibiotiques a diminué d'où une baisse de la consommation totale de 16%. Cette réduction a notamment été probante dans la première moitié de la décennie grâce à la mise en place de programmes européens sur le suivi des résistances et des consommations et d'un plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques en 2001. Cependant, depuis 2005 cette tendance à la baisse tend à ralentir voir à s'inverser. [8]

Figure n° 1 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France [8]



La consommation est présentée en nombre de Doses Définies Journalières pour 1000 Habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Définie par le « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology » de l'OMS la DDJ, ou posologie standard pour un adulte de 70 Kg, permet de calculer, à partir du nombre d'unités vendues, et en fonction du nombre d'habitants, la consommation de chaque molécule.

1.2.2.1 La consommation en ville en 2010

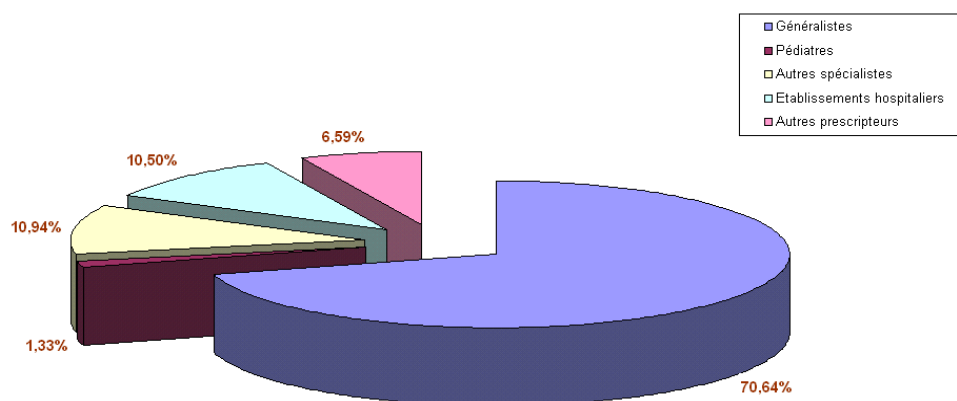
Elle suit la tendance générale avec une baisse importante entre 2000 et 2005 mais une évolution irrégulière à partir de 2005. Ce phénomène peut s'expliquer par une incidence des pathologies hivernales plus importantes comme en 2009 et par le fait que la population française vieillit. Malgré tout, les volumes d'antibiotiques prescrits demeurent bien inférieurs à ce que l'on avait au début de la décennie.

A noter qu'en 2010, les antibiotiques c'est encore 130 millions de boîtes vendues pour un chiffre d'affaires de 637 millions d'euros (en prix fabricant). Par conséquent, des efforts sont toujours à fournir si on veut atteindre l'objectif du plan 2011-2016 et les 25% de baisse souhaités.

La classe la plus utilisée est celle des bêta-lactamines composées à la fois des pénicillines et des céphalosporines. Ce groupe représente 55,3% des antibiotiques consommés en ambulatoire soit à lui seul deux tiers de la consommation. On trouve ensuite les macrolides, les tétracyclines et les quinolones. Ces données se confirment en 2011, avec une part de bêta-lactamines atteignant 57,6% suite à l'augmentation de l'utilisation des pénicillines et surtout des céphalosporines de troisième génération. [8]

Comme le montre le graphique ci-dessous, ils sont majoritairement prescrits par les médecins généralistes et pour seulement 10,9% par des spécialistes. A signaler également qu'environ 10% des prescriptions émanent de l'hôpital et ce phénomène tend à s'accroître.

Figure 2: Part relative des prescriptions d'antibiotiques en ville selon les prescripteurs [8]

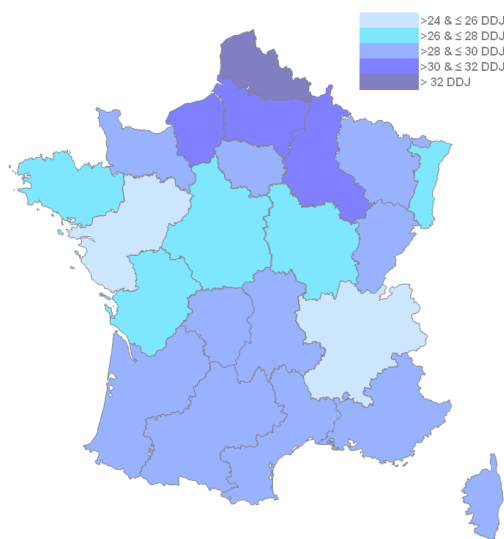


Source: CNAMTS & ANSM

L'analyse ces prescriptions, permet de constater que l'usage des antibiotiques varie en fonction de différents facteurs tels que :

- L'âge et le sexe : entre 15 et 34 ans les femmes sont plus consommatrices que les hommes alors que cela tend à s'équilibrer entre 55 et 64 ans. Dans tous les cas, à partir de 65 ans les consommations ne cessent d'augmenter et sont bien supérieures au reste de la population.
- La classe des antibiotiques : les pénicillines sont utilisées de la même manière quelque soit l'âge par contre on remarque que l'utilisation des tétracyclines diminue avec l'âge alors que celle des quinolones croît avec l'âge. Cela s'explique par le fait que les tétracyclines (doxycycline, minocycline) sont principalement prescrites pour des problèmes d'acné alors que les quinolones vont plutôt traiter des pathologies urinaires ou gynécologiques qui touchent des personnes plus âgées.
- Le lieu de résidence : en fonction de la région la consommation d'antibiotique n'est pas la même. Ainsi, dans le nord de la France dans des régions comme le Nord-Pas de Calais, la Picardie, la Haute Normandie ou la Champagne-Ardenne les consommations d'antibactériens sont bien supérieures au reste du territoire. Par contre, les régions Rhône-Alpes ou Pays de la Loire sont elles les moins consommatrices et sont proches de la moyenne européenne. [8]

Figure 3 : Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les Régions de France Métropolitaine [8]



Source: CNAMTS & ANSM

Cette répartition irrégulière sur le territoire français se justifie par des variations plus ou moins importantes entre les régions en ce qui concerne : l'offre de soins, l'activité médicale, l'espérance de vie, l'état de santé, la moyenne d'âge ou le niveau socio-économique. Tous ces éléments font que chaque région consomme différemment.

Remarque : même si la tendance générale est à la baisse, l'usage des antibiotiques demeurent importantes à l'hôpital. En 2010, plus de 4 personnes hospitalisées sur 10 ont reçues une dose d'antibiotique et cette tendance se confirme en 2011. Et comme en ambulatoire, les pénicillines constituent la classe la plus utilisée suivi par les quinolones. A noter tout de même, une forte utilisation des céphalosporines de troisième génération et des carbapénems ce qui pourrait cependant engendrer de nouvelles souches bactériennes résistantes. [8]

1.2.2.2 Consommation d'antibiotiques : le constat pour l'année 2013

Un nouveau rapport de l'ANSM vient de sortir et établit l'évolution de la consommation d'antibiotiques en France de 2000 à 2013.

Comme précédemment, une recrudescence dans l'utilisation des antibiotiques se poursuit depuis quelques années. En effet, ce rapport nous signale que même si la consommation d'antibiotiques a baissé de 10,7% entre 2000 et 2013, elle a augmenté de 5,9% depuis 2010.

En ville, les antibactériens représentent pour l'année 2013, 125 millions de boîtes vendues et une consommation en Doses Définies Journalières pour 1000 habitants de 30,1. Soit près de 4% en volume de la consommation de médicaments en 2013. C'est ainsi que quasiment 90% de l'utilisation des antibiotiques se fait en ville et 10% à l'hôpital. Les génériques d'antibiotiques ont représenté quant à eux 82,5% de la consommation d'antibiotiques en France en 2013. Au final, l'évolution de ces dernières années a conduit l'année 2013 à un niveau de consommation légèrement supérieur à celui constaté en 2003.

Dans le secteur hospitalier, les chiffres sont beaucoup moins impressionnants. On comptabilise pour l'année 2013, 17,9 millions de boîtes vendues et une consommation en Doses Définies Journalières de 2,2. Néanmoins, l'exposition est considérée comme élevée puisque environ 4 patients sur 10 reçoivent un jour donné une dose d'antibiotique.

Cette hausse dans le recours aux antibactériens en France est un problème qu'il ne faut pas sous-estimer. Car même si l'incidence plus forte des pathologies hivernales et le vieillissement de la population peuvent nuancer cette surconsommation, on se doit de préserver l'efficacité de nos antibiotiques en limitant le développement de souches bactériennes résistantes. Cela revient alors à prescrire moins et mieux. [9]

1.2.2.3. Comparaison avec nos voisins européens

En utilisant la Dose Journalière par 1000 habitants et par jour (DDJ /1000H/J), il est possible de comparer la consommation d'antibiotiques en ambulatoire des pays européens. La moyenne européenne est estimée à 20,9 DDJ/1000H/J alors que la moyenne française est de 28,2 DDJ/1000H/J soit un écart important qui fait de la France un pays à forte consommation d'antibiotiques. L'Europe est donc divisée en trois parties telles qu'en Europe du Nord on a une faible consommation, en Europe de l'Est une consommation modérée et en Europe du Sud une consommation importante. Et même si avec le temps les écarts tendent à se réduire, il reste encore beaucoup d'efforts à fournir à la France pour arriver à un niveau raisonnable de consommation similaire aux pays nordiques ou de l'Est.

- *Dernier constat de l'ANSM pour la consommation européenne*

En 2012, la consommation moyenne d'antibiotiques en Europe est passée à 21,5 DDJ/1000H/J pour le secteur ambulatoire et celle de la France à 29,7 DDJ/1000H/J. Soit dans les deux cas une tendance à l'augmentation.

En définitive, même si la consommation d'antibiotiques en France reste conséquente, elle ne figure plus (dans le secteur de la ville) comme le premier consommateur en Europe. En 2012, la France occupait alors la quatrième place pour le secteur ambulatoire et se trouvait dans la moyenne européenne à l'hôpital. [9]

1.2.3 La consommation de benzodiazépines en France

1.2.3.1 Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France pour l'année 2010

En s'appuyant sur divers documents et particulièrement le rapport d'expertise de l'ANSM de janvier 2012, on va voir comment, par qui et pour quelles indications sont prescrites les benzodiazépines en France. Cet état des lieux met en exergue une forte utilisation par les français des médicaments psychotropes tels que les anxiolytiques et

hypnotiques mais également les différentes actions menées et à venir pour enrayer le phénomène.

Découvertes et commercialisées pour la première fois dans les années 60, les benzodiazépines ont une action sur le SNC *via* les récepteurs GABA, ce qui leur confère des propriétés myorelaxantes, anxiolytiques, sédatives et anti-convulsivantes. Elles sont donc utilisées dans le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation motrice ou encore des convulsions.

Actuellement, 22 benzodiazépines différentes sont commercialisées en France et malgré un mode d'action similaire, les indications ne sont pas tout à fait les mêmes. De ce fait les benzodiazépines se divisent en plusieurs sous-classes telles que : les anxiolytiques, les hypnotiques, les myorelaxants, les anticonvulsivants et les apparentés aux benzodiazépines qui sont utilisés comme hypnotiques. [10]

Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisés en France.

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Classe	Demi-vie (h)	Conditionnements des formes orales
Anxiolytiques				
Alprazolam	Kanax et génériques	Anxiolytique	10-20	30 comprimés
Bromazépam	Lexomil et génériques	Anxiolytique	20	30 comprimés
Clobazam*	Libraxyl	Anxiolytique	20	30 gélules (5 mg) 30 comprimés (10 et 20 mg)
Clonazépate potassique	Tranxène	Anxiolytique	30-150	30 gélules (5 et 10 mg) 28 gélules (20 mg)
Clonazépam	Nertran	Anxiolytique	4	30 comprimés
Diazépam	Valium	Anxiolytique	32-47	30 comprimés (10 mg) 40 comprimés (2 et 5 mg) flacon 20 ml solution buvable
Ethyl loflazépate	Victan	Anxiolytique	77	30 comprimés
Lorazépam	Temesta et génériques	Anxiolytique	10-20	30 comprimés
Nordazépam	Nordaz	Anxiolytique	30-150	30 comprimés
Oxazépam	Seresta et génériques	Anxiolytique	8	30 comprimés (10 mg) 20 comprimés (50 mg)
Praxépam	Lysanxia et génériques	Anxiolytique	30-150	40 comprimés (10 mg) 20 comprimés (40 mg) flacon 20 ml solution buvable
Hypnotiques				
Estazolam	Fluctalon	Hypnotique	17	20 comprimés
Flunitrazépam	Rohypnol, Flarozap	Hypnotique	16-35	7 comprimés
Lorazépam	Havlene	Hypnotique	8	20 comprimés
Lormétazépam	Flactamide	Hypnotique	10	14 comprimés
Midazolam	Hypnovel et génériques	Hypnotique	1,5-2,5	formes injectables uniquement
Nitrazépam	Mogadon	Hypnotique	16-48	20 comprimés
Témazépam	Flormison	Hypnotique	5-8	14 comprimés (10 mg) 7 comprimés (20 mg)
Apparentés aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	Hypnotique	0,7-3,5	7 et 14 comprimés
Zopiclone	Imovane et génériques	Hypnotique	5	5 et 14 comprimés
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolestan et génériques	Myorelaxant	18-26	20 comprimés
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	Antiépileptique	20-60	28 comprimés flacon 20 ml solution buvable

Tableau 7 : Les benzodiazépines et apparentées commercialisés en France en 2010 [10]

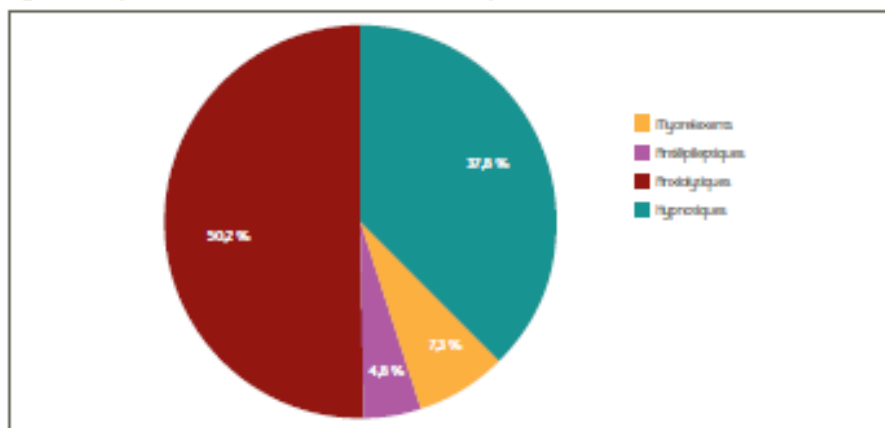
Le tableau ci-contre fait état de toutes les benzodiazépines et apparentés présentes sur le marché en France en 2010. A noter que le tétrazépam a été retiré du marché en juillet 2013.

En termes de consommation, ce sont les anxiolytiques qui sont les plus vendus, ils représentent plus de la moitié des ventes de cette classe et sont suivis de près par les hypnotiques. Cette tendance s'est encore confirmée en 2010 avec 64,9 millions de boîtes vendues pour les anxiolytiques et 48,2 millions pour les hypnotiques. Les myorelaxants et les anticonvulsivants étant moins représentés, ils constituent une part plus faible de la

consommation des benzodiazépines. A noter que le tétrazépam, contrairement aux autres molécules remboursées à 65% par la sécurité sociale, a été déremboursé depuis le 1^{er} décembre 2011 et finalement retiré du marché en juillet 2013. [10]

Figure 4 : Répartition des indications de benzodiazépines en 2010 [10]

Figure 5: Répartition des indications de benzodiazépines en 2010



Globalement sur l'année 2010, 134 millions de boîtes ont été vendues dont 128 millions en ville. Cela reste conséquent pour des médicaments soumis à prescription obligatoire et donc l'usage ne doit pas excéder 12 semaines. En effet parmi les mesures prises pour limiter la consommation de ce type de molécules, la prescription médicale est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et à 4 semaines pour les hypnotiques. Ce type d'action vise à réduire l'usage des benzodiazépines et à conduire à une remise en question régulière du traitement.

Le chiffre d'affaires demeure cependant raisonnable au vu des quantités délivrées. Il était de 183 millions d'euros (en prix fabricant hors taxes) en 2010 ce qui représente au final 0,7% des ventes totales de médicaments. Cela s'explique par le fait que les benzodiazépines sont une classe peu onéreuse et en majeure partie générique.

Ces chiffres assez frappants signent tout de même un changement et une inflexion de la consommation française de benzodiazépines par rapport au début des années 2000. En effet, les mesures prises pour limiter leur usage ont eu un impact non négligeable sur la consommation totale. Les exceptions concernent néanmoins le tétrazépam et le clonazépam dont l'emploi ne cesse de croître régulièrement. [10]

1.2.3.2. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France pour l'année 2012

Un nouveau rapport de l'ANSM est paru en janvier 2013 et confirme une reprise de la consommation des benzodiazépines qui fait suite à des prescriptions trop nombreuses et une durée de traitement souvent trop longue.

Malgré les mesures citées précédemment pour enrayer ce phénomène, en 2012 il s'est encore vendu 131 millions de boîtes de benzodiazépines ou apparentés dont 53,2% d'anxiolytiques et 40,5% d'hypnotiques. Ce qui représente 4% de la consommation totale de médicaments en 2012.

A noter qu'entre 2012 et 2013, de nouveaux changements sont apparus et que 3 benzodiazépines ont été la cible de mesures restrictives. Ainsi, le clonazépam plus connu sous le nom de Rivotril® a vu ses conditions de prescriptions restreintes, le flunitrazépam a été retiré du marché et surtout le tétrazépam a été retiré du marché en Europe le 8 juillet 2013 suite un rapport bénéfice/risque défavorable.

Le top 3 des molécules les plus consommées en 2012 est maintenant constitué de l'alprazolam suivi de près par le zolpidem et le bromazépam. Il ressort également de ce dernier rapport que ce sont principalement les femmes âgées en moyenne de 56 ans qui sont les principales consommatrices de benzodiazépines en France. Les prescripteurs restent pour la majorité des médecins libéraux et notamment des médecins généralistes. Quant à la durée de consommation de ce type de molécules, on continue de constater que les recommandations de l'AMM ne sont pas suivies avec une consommation annuelle de 4 à 5 mois et bien souvent sur plusieurs années.

Suite à de tels résultats, un nouveau plan d'action va être mis en place par l'ANSM pour faire reculer les chiffres de 2012 et de nouvelles mesures vont voir le jour en 2014. Ainsi, le taux de remboursement des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées comme le zolpidem (Stilnox®), le zopiclone (Imovane®), le nitrazépam (Mogadon®), le loprazolam (Havlane®), le témazépam (Normison®), l'estazolam (Nuctalon®) ou encore le lormétazépam (Noctamide®) est passé de 65 à 15% au 1^{er} décembre 2014.

Ces nouvelles données ne corroborent pas l'inflexion constatée depuis l'an 2000. Comme pour les antibiotiques, on semble reparti dans une spirale de consommation excessive qui malheureusement ne pourra pas être stoppée nette et pour laquelle une autre

communication auprès de patients et des professionnels de santé devra être trouvée. [11]

1.3 Les coûts engendrés par une telle consommation de médicaments

1.3.1 Le déficit de l'assurance maladie

Le niveau de dépenses publiques de santé en France est l'un des plus élevés au monde et atteint 11,8% du PIB (produit intérieur brut) soit environ 225 milliards d'euros à la valeur du PIB. C'est ainsi le troisième pays de l'OCDE après les Etats-Unis (17%) et les Pays-Bas (12%) à consacrer autant d'argent à son système de santé. Pour mieux comprendre, cela représente une dépense moyenne par habitant d'environ 3200 euros.

Au-delà d'un niveau de protection important et d'une prise en charge des dépenses de santé à hauteur de 78% cela implique surtout un déficit de l'Assurance Maladie que l'on peine à réduire et ce malgré les différentes réformes engagées depuis le début des années 2000. [12]

Tableau 8: Déficit de l'assurance maladie par année depuis 1999 (en milliards d'euros) [12]

Le tableau ci-dessus reprend l'évolution du déficit de l'Assurance Maladie de 1999 à 2013. Cela permettant de mieux apprécier les hausses et les baisses d'une année à l'autre.

Année	Déficit	Année	Déficit
2000	1,6	2007	4,6
2001	2,1	2008	4,4
2002	6,1	2009	10,6
2003	11,1	2010	11,7
2004	11,6	2011	8,6
2005	8	2012	5,9
2006	5,6	2013	6,8

Ce tableau met en exergue un déficit de l'Assurance Maladie récurrent, difficile à résorber et résultant de deux éléments. D'une part les dépenses de santé progressent à un rythme supérieur à celui du PIB et d'autre part ces mêmes dépenses restent plus importantes que les recettes obtenues grâce aux différentes réformes mises en place par les lois de financement de la sécurité sociale.

Grâce à la réforme de 2004, un infléchissement du déficit entre 2004 et 2006 et une économie de 6 milliards d'euros en 2 ans ont été constatés. Or dès 2009, le déficit progresse de nouveau pour passer à 10,6 milliards d'euros et 11,7 milliards d'euros en 2010. En 2011, le déficit se monte alors à 8,6 milliards d'euros, c'est 2 milliards d'euros de moins qu'en 2010 mais l'équilibre des comptes est encore loin d'être atteint. Enfin, grâce aux diverses réformes et aux efforts consentis sur les médicaments, le déficit de l'Assurance Maladie en 2012 passe à 5,9 milliards d'euros. Cette amélioration n'est que de courte durée puisqu'en 2013, le déficit de l'Assurance Maladie s'élève à nouveau à 6,8 milliards d'euros. [12]

1.3.2 Les mesures pour réduire le déficit

Concernant le poste médicaments, de nombreuses mesures ont été mises en place depuis une dizaine d'années afin de faire baisser les dépenses de l'assurance maladie. Chaque année, on définit ainsi l'ONDAM c'est-à-dire l'objectif national de déficit de l'assurance maladie. Ce dernier représente les économies qui doivent être réalisées sur l'année qui arrive et détaille les objectifs à atteindre. En ville, les médicaments sont les premiers impactés par ces mesures économiques.

Ainsi, un rapport du BIPE de juin 2013 explicite les économies réalisées entre 2005 et 2013 grâce aux médicaments. Sur cette période le médicament a permis 56% des économies totales alors qu'au final il ne constitue que 15% de l'ONDAM. Cette étude montre que les économies faites sur le médicament ont été de 10,3 Milliards d'euros soit 1,15 milliard d'euros par an entre 2005 et 2013. En 2004, on estimait le déficit de l'Assurance Maladie à 11,6 Milliards d'euros et en 2012 on est passé à 5,9 Milliards d'euros et ce grâce à des efforts de maîtrise des dépenses de santé conséquentes.

Parmi les mesures adoptées, devant le secteur de la biologie et de l'imagerie qui ont également subi des baisses de tarifs, c'est de loin le médicament qui a le plus été touché. En ville, la réduction des dépenses de santé sur ce dernier repose principalement sur les baisses de prix, la substitution par les génériques et la régulation médicalisée qui

consiste en la baisse du volume de médicaments vendus. Ainsi, pour 2012 et 2013 on attend encore une hausse importante des économies grâce à la baisse des prix des spécialités pharmaceutiques qui représente près de 800 Millions d'euros en 2012 et à la substitution par les génériques dont le taux de pénétration ne cesse d'augmenter. [13]

1.3.3 La substitution par les génériques : un outil pour faire des économies

Grâce à une politique volontariste mise en place depuis 1999, les médicaments génériques n'ont cessé de progresser dans le marché du médicament français et ils représentent aujourd'hui une boîte sur quatre délivrée en officine contre une sur vingt en 2000. Il constitue une source d'économie colossale pour l'Assurance Maladie qui souhaite encore en 2014 en augmenter la consommation au détriment des médicaments princeps plus coûteux.

1.3.3.1 Mise en place du dispositif

Plusieurs étapes ont permis d'intégrer les spécialités génériques au sein de notre système de santé et grâce à elles les taux de substitution ont pu décoller dans les années 2000. Première étape dans la politique favorable aux médicaments génériques, l'apparition en 1999 du droit de substitution accordé aux pharmaciens. S'en suit plus tard en janvier 2006 un accord relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques entre l'UNCAM et les syndicats des pharmaciens d'officine. Puis en 2012, la nouvelle convention pharmaceutique met en place la notion de rémunération sur objectif de santé publique. En pratique, cela porte sur le taux de substitution générique et sur la généralisation et le renforcement du dispositif « tiers-payant contre génériques » qui subordonne la dispense d'avance de frais à l'acceptation des médicaments génériques. Ces dernières décisions ont véritablement permis un essor conséquent des génériques au cours des dernières années et une évolution du marché du médicament. [14]

A noter que les médecins ont également été mis à contribution avec, dès 1996, une recommandation de la CNAM pour privilégier les prescriptions au sein du répertoire des génériques. Puis en juillet 2009, la mise en place du CAPI. Ce dernier consiste en rémunération conditionnée à l'atteinte d'objectifs de santé publique et vient s'ajouter à la rémunération à l'acte. Ce contrat de 3 ans établi entre l'Assurance Maladie et le médecin libéral incite ce dernier à faire des efforts dans le suivi et le dépistage des pathologies chroniques et dans l'optimisation des prescriptions. Si le médecin atteint au moins 25% des objectifs sur ces deux champs il bénéficie alors d'une rémunération.

Enfin depuis le 1^{er} janvier 2012 a été mis en place la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP). Ce dispositif décidé à la convention Médecins - Assurance Maladie signée en juillet 2011 pour 5 ans permet un paiement à la performance et s'adresse aux médecins généralistes et spécialistes. [15]

1.3.3.2 Evolution et composition du marché en France

Dans une période où il est plus que nécessaire de réduire les dépenses de santé, le développement des médicaments génériques apparaît comme une solution indiscutable.

Ainsi depuis 1999, le marché du générique ne cesse de progresser et de se développer tant en valeur qu'en quantité :

- ✓ en 1999, il représente 3,4% en quantité et 1,8% en valeur ;
- ✓ en 2005, il est déjà passé à 14,9% en quantité et 7,4% en valeur ;
- ✓ en 2010, les génériques représentent 24,5% des spécialités remboursables pour une valeur de 11,5%.

En 2011, le générique du Plavix®, le clopidogrel, a réalisé le chiffre d'affaires le plus élevé avec 102,1 millions d'euros. Cela s'explique par le fait que le Plavix® était jusqu'alors le médicament le plus vendu du marché français. Il est suivi de près par l'oméprazole avec 101,6 millions d'euros et par deux statines (pravastatine et simvastatine) dont les chiffres d'affaires sont de l'ordre de 65 millions d'euros. D'une année sur l'autre le classement ne change pratiquement pas mais le prix des médicaments étant sans cesse revu à la baisse, les chiffres d'affaires baissent de plusieurs millions d'euros.

En termes de quantité, l'antibactérien amoxicilline a été la plus délivré avec 26 millions de boîtes vendues en 2011. Il est suivi par un hypnotique (le zolpidem) avec 19,5 millions de boîtes vendues et un antidiabétique (la metformine) avec 17,8 millions de boîtes. En 2010, la seconde place était occupée par l'association paracétamol-dextropropoxyphène retirée du marché en mars 2011 et plus connue sous le nom de Di-Antalvic®. Ce dernier représentait en 2010 un volume de 31 millions de boîtes. Parmi le top 10 des médicaments génériques les plus vendus, on note la présence de deux hypnotiques (zolpidem et zopiclone), un anxiolytique (l'alprazolam) et un

antidépresseur (la paroxétine) soit 4 spécialités sur 10 concernent le SNC et plus particulièrement l'équilibre psychique. [16]

1.3.3.3 Comparaison avec les autres pays

- **Au niveau européen**

Les principaux marchés en Europe sont l'Allemagne, la France, la Grande Bretagne, l'Italie et l'Espagne. Dans tout ces pays, le médicament générique constitue un outil pour maîtriser les dépenses de santé. Cependant, il existe des disparités entre le Nord et le Sud de l'Europe.

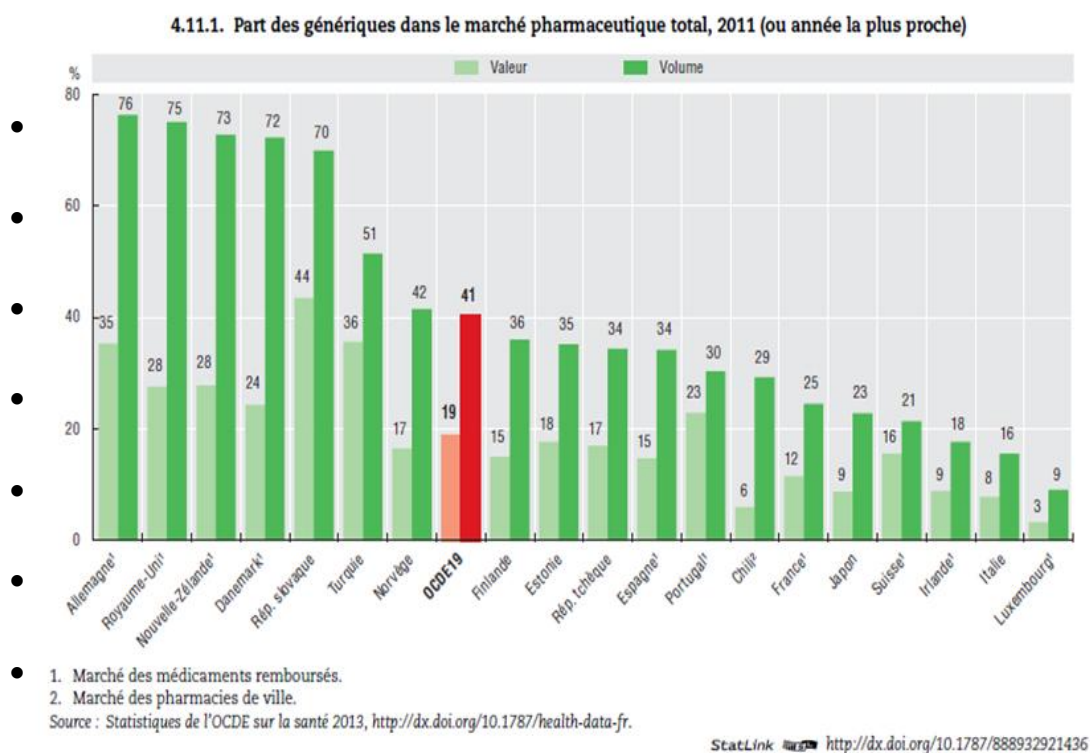
En effet, les pays du Nord de l'Europe pratiquent des politiques incitatives à l'égard des génériques telles que :

- ✓ un contrôle budgétaire de la prescription médicale associé à une prescription en DCI;
- ✓ des sanctions en cas de dépassements de budgets.

Par rapport à ces voisins européens, la France fait donc figure d'élève médiocre en ce qui concerne l'utilisation des génériques. En Allemagne, Royaume-Uni ou Danemark la part des génériques en volume dans le marché pharmaceutique dépasse les 60%, là où la France atteint péniblement les 25%. De même, la part des spécialités génériques en valeur dans le marché du médicament français ne pèse que 12% en 2011 contre 35% pour l'Allemagne, 28% pour le Royaume-Uni et 24% pour le Danemark pour la même année. Au niveau de la France, on retrouve tout de même des pays comme l'Espagne ou le Portugal chez qui les génériques représentent environ 30% en volume du marché pharmaceutique et respectivement 15 et 23% en valeur. Enfin, des nations comme l'Italie ou l'Irlande restent à la traîne en Europe puisque les médicaments génériques symbolisent chez eux moins de 20% en volume du marché pharmaceutique en 2011. [17]

Figure 5 : La part des génériques dans le marché pharmaceutique total en 2011

[17]



• **A l'échelle mondiale**

A ce niveau, les Etats-Unis possèdent la part de marché des génériques la plus élevée. Ils sont en effet le marché de produits génériques le plus important du monde avec 42% des ventes mondiales. Une étude américaine a montrée que les génériques représentaient 80% des prescriptions de médicaments aux Etats-Unis en 2011 pour une part de marché au sein du marché pharmaceutique d'environ 89%. Il en est de même au Canada avec une part de marché des génériques d'environ 81%. Malgré tout, on trouve également des pays comme le Japon où cette part est faible et représente à peine 23%.

[16] [17]

2 Les génériques

2.1 Définition du générique

2.1.1 Notion et définition du générique

Le médicament générique joui d'une définition bien précise définie par le Code de la Santé Publique (CSP). Selon cette dernière, le générique contient le même principe actif que le médicament original et obligatoirement en même quantité.

Définition officielle du médicament générique (ordonnance N=°96-345 du 24 avril 1996) : *« spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. »*

Outre le principe actif qui doit être identique en quantité et qualité, les excipients qui sont des composants sans activité peuvent être différents tant qu'ils n'altèrent pas la biodisponibilité de la molécule active. De part cette dissemblance, le médicament générique peut avoir un aspect différent que ce soit en termes de taille, de couleur, de forme ou de goût. Concernant les excipients à effets notoires qui peuvent provoquer des réactions chez certaines personnes sensibles, il faut savoir qu'on les retrouve autant dans les génériques que dans les princeps.

De même, le CSP précise deux points importants quant à la composition des génériques (art. L.5211-1, 5° a) :

- D'une part *« les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique »*. Cela signifie par exemple qu'un comprimé peut être le générique d'une gélule.
- D'autre part *« les différents sels, esters, éthers, isomères, mélange d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché »*. Autrement dit, un médicament générique peut contenir une forme différente du principe actif de la

spécialité de référence tant que cela ne modifie pas les profils de sécurité et d'efficacité. [16]

Au final, un générique ce n'est pas une copie conforme du médicament de référence. Et c'est peut-être là que le bât blesse. Dans l'opinion publique cette nuance est d'importance. Pour eux, si ce n'est pas la copie conforme, s'il y a des composants différents et bien ce n'est pas le même médicament avec notamment la même efficacité. Cet argument est donc celui auquel nous sommes le plus souvent confrontés à l'officine lors de l'exercice de notre fonction. On constate tous les jours que sous prétexte d'une composition en excipients différente les patients n'ont pas confiance et ont parfois tendance à refuser la substitution.

2.2 La notion de brevet et la naissance d'un générique

2.2.1 Le brevet

Le brevet est un titre juridique, il est nécessaire pour divulguer sans être dépossédé. Il permet la communication au public et la protection de l'inventeur.

Pour obtenir un brevet, plusieurs conditions sont nécessaires. Il y a tout d'abord la condition de fond telle que l'invention ne doit pas être comprise dans l'état de la technique. On entend par état de la technique tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date de dépôt de la demande de brevet. L'invention doit alors apporter un résultat concret correct auquel on peut attribuer une valeur commerciale. L'innovation doit en fait être véritablement nouvelle pour pouvoir être brevetée. Une fois le brevet obtenu, il est obligatoirement publié et va conférer à son titulaire une exclusivité commerciale. Dans le cadre du médicament, il constitue une protection qui figurera dans le dossier de demande d'AMM et permettra à son dépositaire de protéger des recherches qui ont occasionnées des frais en général colossaux.

Une fois le brevet obtenu, la durée de droit est limitée à 20 ans. Or en pharmacie, peut s'ajouter le Certificat Complémentaire de Protection (CCP) qui court pour une durée de 5 ans. Ce dernier s'explique par le fait qu'après le dépôt et l'obtention du brevet plusieurs années s'écourent encore avant que le médicament ne soit réellement mis sur le marché. Le CCP permet alors de protéger commercialement la nouvelle molécule pendant une quinzaine d'années et ainsi d'amortir l'investissement. Une fois le brevet expiré, l'invention tombe dans le domaine public et le médicament peut alors être légalement copié, c'est ce que l'on appelle les médicaments génériques. [16][18]

Le brevet est un élément d'importance dans le domaine de la recherche. Il permet à l'industrie pharmaceutique de continuer ses efforts pour découvrir de nouveaux traitements même si cela engendre des dépenses massives. De plus, de part sa publication, il est mis à disposition de la communauté scientifique qui a le droit de s'en inspirer pour d'autres recherches ou expérimentations.

A savoir que le développement d'une nouvelle spécialité pharmaceutique nécessite un financement de près de 1 Milliard d'euros. Ces coûts de recherche reflètent le prix des médicaments et expliquent que les génériques sont moins chers que les originaux. En effet, ces derniers n'ont plus à supporter tous ces frais de recherche. [19]

Une seconde protection vient se superposer au brevet. Pour pouvoir être commercialisé, le médicament doit obtenir une AMM délivrée par l'ANSM. Un dossier démontrant alors la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit doit être constitué par le demandeur d'AMM. Ces données relatives au médicament pourront bénéficier d'une protection administrative pendant 8 ans. Durant cette période, il sera impossible de faire référence à ces données pour obtenir une AMM générique. Cela signifie qu'un délai de 8 ans est nécessaire pour déposer une demande d'AMM pour un médicament générique à partir de l'obtention de l'AMM du médicament de référence. [16]

2.2.2 La naissance d'un générique

Lorsqu'un laboratoire veut créer un nouveau générique, il doit respecter deux étapes. Il doit attendre que les données administratives (soit environ 8 ans) du princeps ne soient plus protégées afin de pouvoir y faire référence dans son dossier de demande d'AMM et déposer ce dossier auprès de l'ANSM. Et la commercialisation de ce nouveau générique ne sera possible qu'après échéance du brevet protégeant le médicament princeps.

Comme pour tous les médicaments, la mise sur le marché du générique est conditionnée par l'obtention d'une AMM délivrée par le Directeur Général de l'ANSM. Le dossier de demande d'AMM devra alors comporter un dossier pharmaceutique prouvant la qualité du médicament et un dossier biopharmaceutique prouvant sa bioéquivalence avec la spécialité de référence.

- **Le dossier pharmaceutique**

Il permet d'assurer que le demandeur d'AMM est capable de fabriquer un produit de qualité constante et reproductible. Pour cela, on s'appuie sur les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et sur les monographies de la Pharmacopée Européenne. Ici, le même niveau d'exigence que pour le médicament princeps est requis. Le fabricant doit prouver que son médicament possède une composition qualitative et quantitative en substance active identique à la spécialité de référence. Et si différence il existe, démontrer que celle-ci n'altère en rien la qualité, la sécurité et l'efficacité de son produit. Enfin, des études de similarité concernant par exemple la mise à disposition de la molécule dans l'organisme ainsi qu'un profil d'impuretés analogue à la spécialité de base doivent également figurer dans ce dossier pharmaceutique. [16]

- **Le dossier biopharmaceutique**

Ce dossier permet d'établir la bioéquivalence entre le médicament princeps et son générique. Cette notion de pharmacocinétique (abordée en détails un peu plus loin) consiste à comparer les biodisponibilités des deux médicaments après l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration. Le but étant pour le demandeur d'AMM de prouver que la biodisponibilité de son générique est équivalente à celle de la spécialité de référence et pouvoir dire que les deux médicaments sont bioéquivalents. Si tel est le cas, la quantité de principe actif disponible dans la circulation sanguine ainsi que la vitesse à laquelle il l'atteint sont les mêmes pour le princeps et son générique.

L'obtention de l'AMM pour un médicament générique répond donc aux mêmes exigences que celle appliquées pour tous les médicaments autorisés sur le marché. Et cette dernière ne sera accordée que si le Directeur Général de l'ANSM estime que les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité sont réunis. [16]

Tableau 9 : Dossier de demande d'AMM : tableau comparatif entre princeps et générique [20]

Le tableau ci-dessous répertorie les différents éléments que l'on doit retrouver dans un dossier d'AMM pour un médicament princeps et pour un médicament générique. Il permet de voir quels contenus sont ou non nécessaires pour mettre un générique sur le marché.

Dossier d'AMM	Princeps	Générique
Module 1	Données administratives	Données administratives
Module 2	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3 Qualité	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques
Module 4 Sécurité	Données toxicologiques	EXONERATION
Module 5 Efficacité	Données cliniques complètes	ETUDES DE BIOEQUIVALENCE

Contrairement aux médicaments princeps, les médicaments génériques n'ont plus besoin de mener des études sur la toxicologie de la substance active qu'ils copient. En effet, celles-ci ayant déjà été menées lors de la demande d'AMM du princeps, on estime inutile de prouver à nouveau son innocuité. Il suffit alors pour le laboratoire génériqueur d'établir la qualité et l'efficacité de son produit. [20]

2.3 Pharmacocinétique et bioéquivalence : des éléments d'importances

La pharmacocinétique et la bioéquivalence sont deux notions déterminantes dans le dossier de demande d'AMM. En démontrant que le princeps et sa spécialité générique sont bioéquivalents, on prouve qu'ils jouissent d'une efficacité *in vivo* identique. Or pour établir qu'ils sont bien bioéquivalents, il faut comparer leurs biodisponibilités et comprendre ce que cela signifie.

2.3.1 Notions de pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Par définition, la pharmacocinétique est l'étude de la cinétique des 4 étapes du devenir du médicament dans l'organisme c'est-à-dire l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. Ces informations sont essentielles pour comprendre les effets du médicament sur l'organisme autrement dit la pharmacodynamie. [21]

Figure 6 : Schéma de la relation DOSE/CONCENTRATION/EFFET [22]



2.3.1.1 1ère étape : l'absorption

Définition : phénomène par lequel un médicament passe de son site d'administration à la circulation générale. [22]

- **Les voies d'administration**

La voie d'administration de référence est la voie intraveineuse pour laquelle la totalité du médicament passe dans la circulation sanguine. Il existe malgré tout d'autres voies d'administrations pour lesquelles le passage du médicament dans le sang pourra se faire soit par transport actif (via un transporteur membranaire) soit par diffusion passive.

Les voies d'administration parentérale sont la voie intraveineuse (IV), la voie intramusculaire (IM) et la voie sous-cutanée (SC). On a ensuite la voie orale pour laquelle l'absorption du médicament peut s'effectuer soit au niveau gastrique soit au niveau intestinale, cela dépendra du caractère acido-basique du médicament. Et enfin, il y a les voies d'administration transmuqueuse telles que la voie respiratoire et perlinguale et les voies d'administration locale telles que la voie cutanée ou oculaire par exemple. [22]

- **Facteurs influençant l'absorption d'un médicament**

A savoir que plusieurs facteurs peuvent influencer le processus d'absorption par ces voies d'administration. Ils peuvent notamment être relatifs au médicament lui-même ou au patient.

Les éléments liés au patient et pouvant interférer dans le phénomène d'absorption sont variés. Ils peuvent être de nature digestive : le pH de l'estomac, la vitesse de la vidange gastrique, la motilité intestinale ou encore l'effet de premier passage intestinale peuvent en effet modifier l'absorption d'un médicament. Cependant l'âge, le sexe, la nourriture, les autres médicaments et les pathologies associées comme l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sont également capables de perturber ce processus.

Les caractéristiques du médicament lui-même pourront aussi influencer son passage dans la circulation sanguine. Ainsi la forme galénique, le caractère hydro ou liposoluble, le poids moléculaire et les caractéristiques physico-chimiques sont autant d'éléments qui vont déterminer l'absorption d'un médicament. [21] [22]

Tableau 10 : Influence du pH sur l'absorption d'un médicament [21]

	<i>Estomac</i>	<i>Intestin</i>
pH	<i>Acide 1,5 - 7</i>	<i>Basique 6,2 - 7,5</i>
Acide faible	<i>Non ionisé</i>	<i>Ionisé</i>
Absorption	↑ ↑ ↑	↑
Base faible	<i>Ionisé</i>	<i>Non ionisé</i>
Absorption	↑	↑ ↑ ↑

- **Etude de l'absorption**

Pour étudier l'absorption d'un médicament, différents paramètres pharmacocinétiques vont nous permettre de déterminer la vitesse d'absorption et la quantité réelle de principe actif absorbé.

Pour cela, la concentration du médicament dans le sang est mesurée en fonction du temps et on détermine les paramètres pharmacocinétiques en question :

- ✓ La biodisponibilité : c'est la fraction de la dose de médicament absorbé qui pénètre dans la circulation générale et la vitesse à laquelle s'effectue ce processus. Elle est caractéristique d'une forme pharmaceutique et correspond en fait à la quantité de principe actif libéré qui est réellement absorbé et se retrouve dans la circulation générale.

On définit deux types de biodisponibilité :

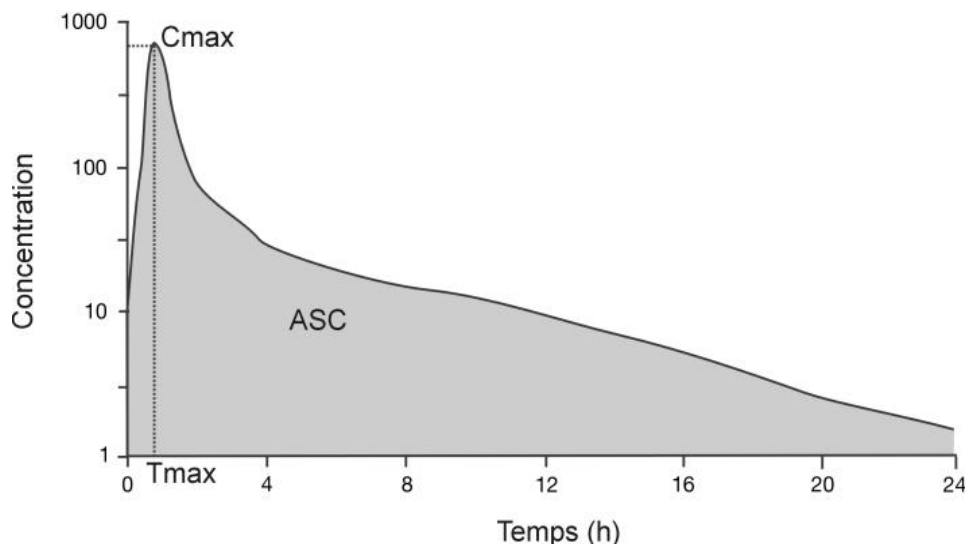
La biodisponibilité absolue : lorsque la fraction totale du produit atteint la circulation sanguine. La voie d'administration de référence est la voie intraveineuse puisque 100% de ce qui est administré se retrouve dans le sang.

La biodisponibilité relative : c'est la biodisponibilité de la forme pharmaceutique d'une substance par rapport à la forme pharmaceutique d'un produit de référence. Elle est utilisée pour comparer plusieurs modes d'administration autres que la voie intraveineuse ou pour comparer deux formulations comme c'est le cas dans les études de bioéquivalence lors de la mise sur le marché d'un médicament générique.

- ✓ La concentration maximale C_{max} : concentration maximale atteinte par le principe actif dans la circulation sanguine.
- ✓ Le temps T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale C_{max} .

En mesurant les concentrations sanguines en fonction du temps cela permet d'établir un graphique sur lequel figure C_{max} , T_{max} et l'aire sous la courbe ASC des concentrations en fonction du temps (figure 7). [21] [22] [24]

Figure 7 : Graphe des concentrations sanguines en fonction du temps [23]



(Graphique donné à titre d'exemple afin de mieux représenter les paramètres pharmacocinétiques)

L'aire sous la courbe est proportionnelle à la quantité de médicament dans la circulation générale et va nous permettre de déterminer le facteur de biodisponibilité F. Ce facteur est utile pour définir la quantité de principe actif réellement biodisponible et est compris en 0 et 1. De la sorte, s'il est égal à 1 toute la dose administrée a été absorbée et s'il est égal à 0,5 cela signifie que seulement la moitié de la dose administrée est réellement passée dans la circulation. [22]

Le calcul du facteur de biodisponibilité F s'obtient en divisant l'aire sous la courbe du médicament administré par voie orale par exemple par l'aire sous la courbe du même médicament administré par voie intraveineuse (figure 8).

Figure 8 : Calcul du facteur de biodisponibilité F [22]

$$F = \frac{\text{Aire sous la courbe du médicament par voie orale}}{\text{Aire sous la courbe du médicament par voie intraveineuse}}$$

Le fait de déterminer ce facteur de biodisponibilité F va nous permettre de connaître la quantité de principe actif réellement absorbé par rapport à la dose initiale contenue dans la spécialité pharmaceutique.

Dernière donnée importante à déterminer, la vitesse d'absorption du médicament. Cette notion est fondamentale pour connaître le délai d'action du principe actif et savoir si l'effet thérapeutique culminant sera atteint rapidement. Elle s'établit grâce à la concentration C_{max} , au temps T_{max} et une constante d'absorption nommée K_a . C'est par exemple un critère essentiel quand on élabore un antalgique, il faut que son effet soit obtenu le plus rapidement possible pour pouvoir soulager la douleur au plus vite. [22] [24]

2.3.1.2 2ème étape : la distribution

Définition : lorsque le médicament a atteint la circulation sanguine, il va se répartir dans tout l'organisme. Puis, en fonction de ses caractéristiques physico-chimiques il pourra ou non se lier aux protéines plasmatiques et se retrouver dans différents tissus en quantité plus ou moins grande.

Il existe différentes phases dans la distribution d'un médicament :

- ✓ *Phase 1* : le médicament est distribué très rapidement aux organes les plus fortement vascularisés tels que le cerveau, le cœur, le foie et les reins.
- ✓ *Phase 2* : la distribution est plus lente et peut prendre plusieurs heures. Elle va permettre au médicament d'atteindre les muscles, les viscères, la peau et les tissus graisseux.
- ✓ *Phase 3* : elle est très lente et permet au médicament de rejoindre les tissus graisseux très profonds. [22]

- **La fixation aux protéines plasmatiques**

Une fois dans le sang, le principe actif se retrouve en présence d'une grande quantité de protéines plasmatiques avec lesquelles il pourra former des complexes réversibles et en équilibre.

Figure 9 : Schéma de la formation de complexe médicament/protéine plasmatique
[22]

Médicament libre + Protéine libre  *Complexe Médicament-Protéine*

Plusieurs protéines plasmatiques sont concernées par la formation de ce type de complexes et leur liaison au médicament dépendra essentiellement du caractère acido-basique de ce dernier.

L'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine acide (AAG) sont les protéines le plus souvent rencontrées dans ce genre de complexe. Mais les lipoprotéines, les gammaglobulines ainsi que les cellules sanguines peuvent aussi se lier aux médicaments. [21] [22]

Tableau 11: Fixation des protéines plasmatiques en fonction de la nature du médicament [22] [24]

	Type 1	Type 2
Nature du médicament	Acide faible	Base faible Médicament non ionisable
Protéine fixatrice	Albumine	Albumine, AAG
Affinité	Forte	Faible
Nombre de site de fixation	Petit	Grand
Saturation	Oui	Non
Interaction	Possible	Improbable

A savoir que seule la fraction libre du médicament sera active et que la liaison du principe actif aux protéines plasmatiques sera considérée comme significative si elle est supérieure à 90% ou s'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite. Ce phénomène concerne la majorité des médicaments et peut être responsable d'une compétition entre molécules. [22]

Enfin, il existe un état d'équilibre entre le plasma, les tissus et les voies d'élimination.

- **La distribution tissulaire**

Elle se fait principalement dans le compartiment extracellulaire composé du volume plasmatique et du volume interstitiel. Elle se fait aussi dans une moindre mesure dans le volume cellulaire.

En fonction des tissus à atteindre, la distribution du médicament sera plus ou moins facilitée et dépendra du type de capillaires présents sur les parois vasculaires.

On distingue ainsi :

- Les capillaires discontinus notamment rencontrés au niveau du foie, ils permettent un passage aisé du médicament.
- Les capillaires continus difficilement franchissables, retrouvés au niveau du cerveau et spécialement au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

De nombreux autres critères peuvent venir influencer la diffusion tissulaire et la rendre plus ou moins laborieuse. De la sorte, les caractéristiques physico-chimiques de la molécule active ainsi que ses capacités à franchir les parois cellulaires et vasculaires vont être décisives dans le processus de distribution tissulaire. Une molécule liposoluble et/ou de petit poids moléculaire passera facilement les parois vasculaires. De même, la fixation aux protéines tissulaires et sanguines influera autant que le débit sanguin tissulaire. On différencie alors les organes fortement vascularisés, comme le foie et les reins, des organes peu vascularisés, comme la peau et les os, dans lesquels le médicament aura plus de mal à diffuser. [22] [24]

Lorsqu'un médicament bénéficie d'une diffusion tissulaire élevée, ses concentrations plasmatiques chutent sans pour autant diminuer le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques. Et à l'inverse, si un médicament se voit fortement lié aux protéines plasmatiques, il se retrouvera dans l'espace vasculaire. [22]

- **Les facteurs pouvant influencer la distribution**

Le phénomène de distribution peut varier en fonction de nombreux facteurs qui seront propres au patient lui-même et à sa physiopathologie.

Premiers éléments pouvant jouer un rôle dans la distribution d'un médicament :

- ✓ Les volumes liquidiens, ils résultent de l'état d'hydratation et de l'âge de la personne. En effet, ils sont différents pour le nouveau-né, l'enfant et l'adulte.
- ✓ Les facteurs vasculaires tels que les débits sanguins locaux ou encore la perméabilité endothéliale.
- ✓ L'hémodynamique en cas de situation d'état de choc ou d'insuffisance cardiaque chronique.
- ✓ La proportion masse maigre-tissu adipeux qui sera changée en fonction de l'âge et de la surcharge pondérale. [22]

Comme précédemment, les protéines plasmatiques ont une place de choix dans le processus de distribution et peuvent en fonction de leur proportion dans le sang influencer sur son essor :

- ✓ L'albumine : son taux sanguin sera plus faible chez les nouveau-nés, il va diminuer si la personne est dénutrie ou souffre d'un syndrome néphrotique ou d'une cirrhose. De même, il sera plus bas chez les grands brûlés.
- ✓ L'AAG : elle sera présente en quantité moins importante dans le sang des nouveau-nés et son taux sanguin diminuera en cas de grossesse, de prise de contraceptifs oraux ou de cirrhose. Or il pourra augmenter en cas d'inflammation, d'états infectieux sévères ou d'affections rhumatologiques. [22]

A noter que la fixation aux protéines plasmatiques pouvant faire l'objet d'une compétition entre médicaments, les phénomènes d'interactions médicamenteuses peuvent venir modifier le processus de distribution.

- **Le volume de distribution**

Le volume de distribution Vd est le paramètre pharmacocinétique utilisé pour évaluer la quantité de principe actif distribué dans les tissus, c'est une valeur virtuelle. Le compartiment tissulaire étant inaccessible, on l'obtient grâce à la concentration plasmatique C extrapolée à l'origine Co après injection intraveineuse et à la dose administrée D .

Figure 10 : Calcul du volume de distribution [22] [24]

$$Vd = \frac{D}{Co}$$

Le volume de distribution Vd peut aussi se calculer avec la clairance Cl et la constante d'élimination Ke tel que :

$$\left. \begin{array}{l} Cl = Ke \times Vd \\ Cl = D / ASC \end{array} \right\} \text{ d'où } Vd = \frac{D}{ASC \times Ke}$$

La valeur obtenue grâce à cette formule correspond en fait au volume apparent de distribution. C'est-à-dire un volume dans lequel le médicament devrait se répartir de façon homogène pour obtenir une concentration similaire à celle du plasma. Ainsi, lorsqu'une molécule diffuse bien dans les tissus, sa concentration plasmatique chute et son volume de distribution augmente. [22] [24]

De ce fait, en cas d'intoxication par surdosage avec une molécule ayant un grand volume de distribution il sera inutile de vouloir pratiquer une épuration par dialyse, les quantités éliminées seraient minimales.

2.3.1.3 3ème étape : le métabolisme

Définition : le métabolisme consiste en la transformation du médicament par différents processus en un ou des composés pharmacologiquement actifs ou inactifs.

Le foie, fortement vascularisé avec un débit sanguin de 1,5 litre par minute, est le principal site de la métabolisation. Grâce à un grand nombre d'enzymes contenus dans les hépatocytes, il est responsable des principales biotransformations des médicaments.

Ainsi, il sera le siège des réactions de Phase I et II essentielles dans la métabolisation des médicaments et mettant en jeu le complexe de cytochromes P450. [22] [24]

- **Les cytochromes P450**

Localisés essentiellement au niveau du foie et un peu dans les intestins, ce sont des hémoprotéines enzymatiques qui possèdent plusieurs fonctions et sont importantes pour le métabolisme oxydatif des médicaments.

Figure 11 : Classification de la superfamille des cytochromes P450 [22]

CYP	Famille	Sous-famille	Isoenzyme	Variant allélique
------------	----------------	---------------------	------------------	--------------------------

	1 à 4	A à F	1 à 20	
--	--------------	--------------	---------------	--

Les cytochromes P450 les plus souvent rencontrés dans le métabolisme des médicaments sont : les CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. [22]

- **Les réactions de Phase I et II**

Réactions de Phase I

On distingue 3 réactions de Phase I :

- Les réactions d'oxydations : principalement hépatiques, elles sont réalisées par les cytochromes P450.
- Les réactions de réduction : elles sont moins fréquentes et pas spécifiques du foie puisqu'elles se déroulent également au niveau de l'intestin.
- L'hydrolyse : réaction métabolique classique retrouvée dans le foie, les tissus et le plasma. Elle est réalisée via des enzymes de type estérases le plus souvent non spécifiques.

Les réactions métaboliques de Phase I conduisent à la formation de dérivés avec des groupements fonctionnels tels que -OH, -NH₂ et -COOH. [22] [24]

Réactions de Phase II

Elles consistent en la conjugaison des groupements fonctionnels issus des réactions de Phase I. Plusieurs conjugaisons sont possibles et notamment celles qui font appels à l'acide glucuronique, au glyco-colle, au sulfate ou à l'acétyl-coenzyme A.

La conjugaison la plus courante est la glucuroconjugaison faite au moyen de l'acide glucuronique et catalysée par les glucuronyltransférases. Elle permet d'obtenir des glucuronides très hydrosolubles et donc éliminés par voie biliaire ou urinaire. [24]

- **Conclusion**

Au final, diverses voies métaboliques interviennent dans le devenir d'un médicament dans l'organisme. Les cytochromes rencontrés ont des affinités plus ou moins importantes selon les substrats. De plus, il existe des molécules appelées inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques qui sont capables de modifier l'activité des enzymes de biotransformation. Ces phénomènes sont notamment à l'origine de beaucoup d'interactions médicamenteuses. Enfin, si un médicament pris par voie orale possède une forte affinité pour les enzymes hépatiques, sa biodisponibilité n'en sera que plus faible, on appelle cela l'effet de 1^{er} passage hépatique. [22]

2.3.1.4 4ème étape : l'élimination

Définition : cette dernière étape du devenir d'un médicament dans l'organisme s'articule principalement autour de deux organes : le foie et les reins. Elle consiste en une excrétion de la molécule hors de l'organisme et associe deux paramètres pharmacocinétiques fondamentaux la clairance et la demi-vie.

L'élimination des médicaments est essentiellement hépatique et rénale mais dans une moindre mesure elle peut se faire via les poumons, la salive, le lait et la sueur. [22]

- **Notion de clairance**

La clairance représente la capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule que ce soit sous forme inchangée ou après biotransformation. Elle est la somme de toutes les clairances des organes et se définit comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps.

La clairance d'un organe c'est donc sa capacité à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. [24]

- **Élimination et clairance hépatique**

L'élimination hépatique se fait via le système biliaire. Après avoir été métabolisé, le médicament est excrété dans la bile et déversé dans la lumière intestinale où il pourra de nouveau être absorbé, c'est le cycle entéro-hépatique.

La clairance hépatique ou la capacité du foie à éliminer une molécule est définie par deux types de clairance :

- La clairance métabolique : clairance inhérente au fonctionnement du foie c'est-à-dire à la capacité des enzymes hépatiques à métaboliser un médicament. Néanmoins, elle dépend du degré de fixation aux protéines plasmatiques.
- La clairance biliaire : elle consiste en une élimination du xénobiotique *via* le système biliaire, elle concerne surtout les médicaments de bas poids moléculaire et se fait par le biais de transporteurs.

Plusieurs éléments peuvent modifier la clairance hépatique :

- ✓ Le débit sanguin hépatique : il peut varier après un repas, suite à une insuffisance cardiaque ou à la prise d'autres médicaments ;
- ✓ La proportion de fraction libre du médicament ;
- ✓ Une altération de la clairance biliaire résultant d'une cholestase ;
- ✓ La clairance intrinsèque : elle peut changer avec l'âge, en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou suite à une induction ou une inhibition enzymatique. [22]
[24]

- **Élimination et clairance rénale**

L'élimination rénale d'un médicament dans les urines peut se faire soit sous forme inchangée soit sous forme d'un métabolite. Trois mécanismes vont intervenir dans cette excrétion : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion active.

La filtration glomérulaire est un mécanisme passif qui ne concerne que les molécules de faible poids moléculaire et non fixées aux protéines plasmatiques. Le phénomène de réabsorption est lui aussi passif, il se déroule tout le long du néphron rénal et va dépendre du pH urinaire et de l'ionisation du médicament. De ce fait, seules les molécules non ionisées au pH urinaire seront réabsorbées. Enfin, la sécrétion active n'intéresse que les cations et les anions au niveau des tubules rénaux et se fait au travers de transporteurs spécifiques saturables et consommateurs d'énergie. [21] [22]

D'une façon générale, la capacité de fonctionnement des reins va s'altérer avec l'âge et la clairance rénale diminuera progressivement. Mais d'autres causes comme l'insuffisance rénale ou cardiaque peuvent modifier la filtration glomérulaire ou la sécrétion tubulaire, tout comme une modification de la fraction libre de médicament. La réabsorption tubulaire sera plus sensible aux variations de pH et au débit de fraction filtrée. [24]

Lorsqu'une personne présente une fonction rénale dégradée, il sera fondamental d'adapter la posologie des médicaments dont l'élimination se fait principalement par les reins. Ceci dans le but d'éviter une accumulation du produit dans l'organisme et un surdosage pouvant induire des effets indésirables graves.

- **La demi-vie d'élimination d'un médicament**

On entend par demi-vie le temps nécessaire pour que la concentration sanguine du médicament décroisse de moitié quelque soit la dose administrée ou le niveau de la concentration de départ. C'est un élément important pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament. [21] [22]

En fonction du volume de distribution, la quantité de médicament dans le sang varie. Une molécule qui possède un petit volume de distribution aura des concentrations plasmatiques élevées et son élimination sera essentiellement réalisée par les organes d'élimination en contact direct avec le sang ou le plasma. De ce fait, la vitesse d'élimination de la molécule dépend de la clairance et du volume de distribution. On détermine ainsi une constante d'élimination K_e .

Figure 12 : Calcul de la constante d'élimination Ke et la demi-vie $t_{1/2}$ [22]

$$Ke = Cl / Vd$$

et

$$t_{1/2} = 0,693 / Ke$$

Cela signifie que la demi-vie $t_{1/2}$ n'est pas une valeur absolue, c'est un paramètre pharmacocinétique hybride de la distribution et de l'élimination du médicament. Toute modification de ces deux éléments entraînerait par conséquent une modification de la demi-vie.

L'intérêt de déterminer la demi-vie $t_{1/2}$ est double :

- d'une part cela permet la prédiction du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre ou *Steady-state* lors d'une perfusion ou de prises répétées ;
- d'autre part, il permet de prédire l'accumulation du médicament après des prises répétées.

L'état d'équilibre est généralement obtenu au bout de cinq demi-vies. [21]

2.3.1.5 La pharmacocinétique et le développement d'un médicament

Lorsqu'on décide de développer un médicament, plusieurs années de recherche et d'expérimentation sont nécessaires avant d'obtenir une AMM et de le commercialiser. Les études de pharmacocinétique font partie intégrante du développement d'une spécialité pharmaceutique et interviennent à chaque étape.

Lors de la recherche, elles permettent de déterminer et de prouver que la molécule a une bonne absorption et une bonne biodisponibilité par voie orale. Ou encore, qu'elle n'engendre que peu ou pas d'interactions médicamenteuses et si besoin qu'elle passe correctement la barrière hémato-encéphalique pour les médicaments du SNC.

Lors de la phase préclinique du développement d'un médicament, le but est d'étudier le devenir de la molécule chez l'animal *in vivo*. Cela nous donne des indications sur la toxicocinétique à dose unique ou après des prises répétées. Cela permet également

d'étudier chaque étape du devenir du médicament dans l'organisme telle que l'absorption, la diffusion tissulaire et l'identification des métabolites et des voies d'élimination.

En clinique, la molécule est tout d'abord expérimentée sur des volontaires sains. La dose maximale tolérée est recherchée, la biodisponibilité absolue est définie grâce à la voie intraveineuse, les interactions médicamenteuses sont détectées ainsi que les effets de la prise de nourriture. L'étude de populations spéciales comme les insuffisants hépatique ou rénaux est également réalisée. Enfin, lorsque le médicament se retrouve sur le marché et s'adresse aux patients, on analyse encore les paramètres pharmacocinétiques et on tend à examiner les variabilités interindividuelles pour pouvoir proposer des ajustements de posologie.

Les études de pharmacocinétiques sont donc nécessaires et obligatoires lors de l'arrivée d'un nouveau médicament sur le marché, qu'il s'agisse d'un médicament princeps ou d'un générique. [16]

2.3.2 Les études de bioéquivalence

Concernant les médicaments génériques, les études de bioéquivalence servent à s'assurer que le devenir du principe actif dans l'organisme est superposable à celui du médicament princeps. L'objectif étant de démontrer une équivalence de leur biodisponibilité. Si deux formulations donnent des profils pharmacocinétiques similaires suite à une même dose administrée alors elles sont dites bioéquivalentes et leurs effets thérapeutiques sont considérés comme identiques. [16]

2.3.2.1 Essais de bioéquivalence : principe et déroulement

Lorsqu'un laboratoire veut mettre sur le marché une nouvelle molécule générique, il doit obligatoirement réaliser des essais de bioéquivalences pour prouver que son générique est analogue à la spécialité de référence.

Trois paramètres pharmacocinétiques sont importants dans ce type d'essai :

- la concentration maximale plasmatique en principe actif après administration par voie orale : C_{max} ;
- l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif en fonction du temps : ASC (ou AUC) ;
- le moment où le pic plasmatique est atteint : T_{max} . [16]

➤ **Cadre réglementaire de l'essai**

Les protocoles établis pour réaliser des études bioéquivalences ainsi que l'interprétation des résultats sont retracés dans une ligne directrice de l'EMA.

En conséquence, les essais sont toujours effectués sur des individus volontaires, sains et homogènes en termes d'âge, de sexe, de corpulence ou d'habitudes de vie. Les conditions d'administration sont elles aussi strictement définies, chaque dose est prise à jeun afin d'éviter toutes interactions avec les aliments. [16]

➤ **Déroulement de l'essai**

On fonctionne en essai croisé tel que chaque volontaire reçoit alternativement une même dose unique à jeun du princeps et du générique. Après administration, les concentrations plasmatiques du produit actif sont comparées.

Afin de comparer nos deux spécialités, plusieurs prélèvements sanguins sont réalisés et l'évolution de la concentration sanguine en principe actif au cours du temps est mesurée. Grâce aux résultats obtenus, il sera possible de faire un graphique des concentrations plasmatiques en principe actif en fonction du temps pour la spécialité de référence et sa molécule générique. Au départ, dans les deux cas, le principe actif est absent puis progressivement les concentrations plasmatiques augmentent pour atteindre un pic qui correspond à C_{max} et s'ensuit une diminution graduelle des concentrations jusqu'à disparition complète.

Pour suivre au mieux l'évolution des concentrations, il est nécessaire que les prélèvements sanguins soient les plus nombreux possibles et sur un laps de temps suffisant. Cela donne les moyens d'évaluer précisément la vitesse d'absorption et d'apprécier correctement la fraction absorbée.

Les courbes obtenues sont ensuite analysées par une étude statistique dont les résultats définissent ou non la bioéquivalence entre les deux spécialités. [16]

➤ **Validation de l'essai**

La bioéquivalence entre les deux spécialités pharmaceutiques est établie lorsque les intervalles de confiance des paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC) sont à 90% inclus dans l'intervalle [80% - 125%]. Cet intervalle est défini par une règle européenne et déterminé de façon à ce que les variations de concentrations dans le sang du princeps

et de son générique soient semblables à ce qui est accepté pour les différents lots d'un même médicament.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite dont les variations de concentrations dans le sang peuvent annuler l'effet thérapeutique attendu et/ou induire d'éventuels effets indésirables font l'objet d'une réglementation plus stricte. En effet, pour eux il s'agit de restreindre l'intervalle à [90% - 111%]. Cela signifie que les intervalles de confiance des paramètres pharmacocinétiques comparés devront à 90% être dans cet intervalle. [16]

2.3.2.2 La bioéquivalence et les médicaments génériques

Pour obtenir l'AMM et être commercialisé, ces études de bioéquivalence sont indispensables car elles permettent de prouver que le princeps et son générique auront les mêmes effets thérapeutiques.

En effet, dire qu'un médicament princeps et son générique sont bioéquivalents signifiera que les quantités et les vitesses auxquelles les médicaments sous forme actifs atteignent la circulation générale (après avoir administré une dose de principe actif analogue) sont suffisamment similaires pour pouvoir conclure à une efficacité et une sécurité d'utilisation identique.

Pour valider ces essais de bioéquivalence, il faut respecter une fourchette comprise entre 80 et 125%. Autrement dit, les intervalles de confiance des paramètres pharmacocinétiques, comme la concentration C_{max} , l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ASC ou encore le temps T_{max} , devront être inclus dans cette fourchette. Si tel est le cas la bioéquivalence sera prouvée. [25] [26]

➤ Cas particuliers des différents sels d'un même principe actif

Le CSP précise qu'un médicament générique peut contenir une forme de sel de principe actif différente du princeps tant que cela ne modifie pas les profils de sécurité et d'efficacité du médicament.

Cependant, ces sels sont-ils susceptibles de présenter des disparités au niveau de l'absorption, de la distribution ou de l'élimination ? Il s'avère que généralement, les différents sels d'une même substance active sont analogues d'un point de vue pharmacocinétique. Et lors de l'examen de la demande d'AMM, les experts tiennent

compte du sel proposé. On évalue alors la bioéquivalence entre les sels d'une même substance active pour pouvoir déterminer l'équivalence thérapeutique mais on réalise également en complément des études toxicologiques afin de valider le profil de sécurité. [25]

➤ **Cas particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite**

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, une différence même légère de dose ou de concentration peut avoir des conséquences sur l'effet thérapeutique et l'apparition d'effets indésirables.

Pour les génériques de ce type de médicament, les règles de bioéquivalence sont plus strictes. Ainsi, la fourchette dans laquelle doivent être les intervalles de confiance des paramètres pharmacocinétiques est resserrée à 90-111%. On accepte beaucoup moins de variations que pour un médicament classique. [25]

De même, la substitution d'un médicament à marge thérapeutique nécessite de prendre plus de précautions lors de la délivrance.

2.4 Législation et réglementation autour du générique

2.4.1 Cadre législatif et répertoire des génériques

L'évolution fulgurante du marché des génériques peut s'expliquer par plusieurs facteurs et notamment par l'évolution du cadre législatif autour des génériques. En 1996, est introduit dans le CSP une définition légale du générique et en 1998 est créé un répertoire des génériques établi par l'ANSM. Le développement important de ce répertoire au cours des années 2000 a en effet permis la progression des taux de substitutions et on retrouve des génériques dans la plupart des classes thérapeutiques. Les antalgiques, les antiasthmatiques, les antibiotiques, les antiulcéreux, les anxiolytiques, les antidiabétiques ou les antihypertenseurs sont maintenant pour une majeure partie vendus en génériques. De ce fait, même si les quantités prescrites continuent d'augmenter, le prix de ces médicaments étant beaucoup moins élevés, les coûts sont réduits.

2.4.1.1 Le répertoire des groupes génériques

Définition : selon l'article L.5121-1 5^b du Code de la Santé Publique, le groupe générique est composé du regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. [16]

Autrement dit, ce répertoire géré par l'ANSM permet pour chaque médicament de référence de connaître les génériques qui lui sont associés. Il se présente sous forme de tableaux tels que chaque tableau correspond à un groupe générique. Ces groupes sont classés par ordre alphabétique de la DCI et par voie d'administration. Pour chacun d'entre eux sera alors précisé le nom de chaque spécialité, son dosage, sa forme pharmaceutique, les excipients à effets notoire s'il y en a, le nom du titulaire de l'AMM et le nom de l'exploitant s'il est différent. Dans ces tableaux la spécialité de référence est définie par la lettre « R » et les spécialités génériques par la lettre « G ». [27]

En octobre 2012, le répertoire comprend exactement : 421 principes actifs ou associations, 970 groupes génériques et 1096 spécialités de référence pour 7769 spécialités génériques. [7]

A noter que conformément à l'article L5121-1 5^b du CSP, le répertoire des génériques a été étendu aux « spécialités qui se présentent sous une forme pharmaceutique orale à libération modifiée différente de celle de la spécialité de référence, à condition que ces spécialités et la spécialité de référence appartiennent à la même catégorie de forme pharmaceutique à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ». Cela signifie notamment que dans un même groupe, on peut trouver des présentations galéniques différentes à libération immédiate. [28]

Une fois l'AMM du médicament générique accordée, le directeur de l'ANSM en informe le titulaire et dans un délai de minimum 60 jours, la nouvelle spécialité générique est inscrite au répertoire. A savoir qu'un générique peut être inscrit au répertoire avant l'expiration du brevet de la spécialité de référence mais il ne pourra être commercialisé qu'à échéance de ce dernier.

Enfin, ce répertoire constitue un véritable outil et une aide à la substitution pour les pharmaciens qui vont s'en servir pour délivrer les médicaments génériques mais il peut également constituer une base informative pour les patients. [16]

Remarque :

Le répertoire des génériques est également une notion importante pour évaluer le taux de pénétration des génériques chaque année dans le marché des médicaments en France.

2.4.1.2 Le droit de substitution

Ce dernier a été accordé aux pharmaciens en 1999 et signifie que ce dernier « peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription ». La dite mention étant « *Non substituable* » écrite en lettres manuscrites et ce devant chaque spécialité ne pouvant être remplacée par son générique.

Pour renforcer ce droit du pharmacien et faire adhérer les patients à la délivrance de médicaments génériques, a été mis en place en juillet 2012 le dispositif « Tiers-payant contre générique ». Cela oblige les patients à faire l'avance des frais lorsqu'il refuse la substitution et exige la spécialité de référence. Ce procédé a notamment permis une augmentation du taux de pénétration des génériques en fin d'année 2012.

Pour pouvoir exercer son droit de substitution, le pharmacien doit respecter plusieurs règles bien précises :

- La spécialité délivrée doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite ;
- La mention « *Non substituable* » écrite par le médecin ne doit pas figurée sur l'ordonnance ;
- La substitution ne doit pas engendrer un surcoût pour l'Assurance Maladie ;
- Le patient ne doit pas s'être opposé à la substitution. [16] [28]

Remarque :

Un tel essor n'aurait pas été possible sans des mécanismes incitant à la délivrance du médicament générique. Il fallait conserver la marge du pharmacien d'officine pour que celui-ci ne soit pas perdant. Pour l'encourager dans cette démarche, la marge des génériques est égale à celle du princeps. Il faut également souligner la notion de remises faites sur les génériques, celles-ci étaient en moyenne de 15,8% pour les génériques remboursables en 2010 et elles expliquent que pour des quantités vendues importantes la part en valeur du marché soit relativement faible. [16]

2.4.1.3 Substitution et réticences

Lorsqu'il y a expiration des brevets protecteurs, les médicaments « princeps » peuvent être copiés. Ces copies seront commercialisées et vendues par les laboratoires génériqueurs à des prix bien plus bas que la spécialité de référence. En effet, n'ayant pas les frais de recherche et développement à inclure dans le prix, seules les études de bioéquivalence et biodisponibilité viennent fixer le coût.

Tout cela a donc un impact sur le chiffre d'affaires engendré par les « *blockbusters* » et par conséquent sur celui des grandes firmes. Un des arguments à la défaveur des génériques est les pertes financières importantes pour l'industrie pharmaceutique qui ne serait plus capable de financer de nouvelles recherches pour de futurs médicaments. Cependant, il faut nuancer ce point en comprenant qu'en vendant durant plusieurs années leurs princeps à un prix fixé par l'Etat, les laboratoires ont fait des bénéfices colossaux. Les nouvelles économies dues à la vente des médicaments génériques permettront donc de rémunérer les nouveaux efforts de recherche. Pour informations, il faut savoir qu'en 2011, 65 médicaments avaient un prix de vente au public supérieur à 500 euros. L'ANSM rappelle d'ailleurs qu'en dix ans, plus de 7 milliards d'euros ont été économisés en France grâce aux génériques. Cette dernière estime ainsi que les génériques permettent, en plus des économies, de remettre en questions les laboratoires, les poussant à innover et à trouver de nouvelles molécules. [16]

2.4.2 Production et critères de qualité des médicaments génériques

L'examen du dossier d'AMM pour les médicaments génériques repose sur les mêmes méthodes que pour les médicaments princeps. Le demandeur d'AMM doit fournir toutes les données nécessaires pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'emploi de son produit.

2.4.2.1. La fabrication

Pour fabriquer un médicament en France, que ce soit ou non un générique, le fabricant ou l'exploitant doit obtenir une autorisation délivrée par l'ANSM pour que son établissement soit considéré comme un établissement pharmaceutique.

Le fabricant doit respecter un certain nombre de règles découlant du CSP et de textes européens et internationaux. Le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BFP) ainsi que des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) sont des éléments cruciaux dans la fabrication d'une spécialité pharmaceutique. Il faudra aussi respecter les

dispositions concernant la responsabilité pharmaceutique et la sécurité de la chaîne pharmaceutique de fabrication et de distribution.

Toutes les spécifications incluses dans le dossier d'AMM doivent être rigoureusement mises en œuvre dans le processus de fabrication et mises à jour si besoin. Cela sera particulièrement vérifié lors d'une inspection faite par les inspecteurs de l'ANSM et ce quelque soit le lieu de fabrication ou la catégorie de médicament. [16]

2.4.2.2. La pharmacovigilance

Définition du CSP : « *la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain (article R. 5121-150)* ».

La pharmacovigilance s'applique à tous les médicaments faisant l'objet d'une AMM, que ce soit un médicament princeps ou un générique, et s'exerce tout le long de la vie de ce dernier.

Le but d'un tel système est la prévention et la réduction du risque d'effets indésirables *via* le recueil et l'évaluation des informations liées à l'utilisation du médicament. Que ce soit conformément aux termes de son AMM ou dans des situations de mésusage, de surdosage ou d'erreurs médicamenteuses.

Le recueil des effets indésirables se fait grâce aux professionnels de santé qui ont l'obligation de déclarer toute suspicion d'effets indésirables dus à un médicament ou à un produit de santé dont ils ont connaissance. De même, les patients ou les associations de patients peuvent déclarer un effet indésirable. Ces déclarations se font au centre régional de pharmacovigilance dont le déclarant dépend.

A savoir que toute entreprise exploitant un médicament doit posséder un service dédié à la pharmacovigilance dont les missions sont déterminées dans le CSP et avec une personne compétente. Celle-ci sera l'interlocutrice avec les autorités sanitaires. L'objectif étant de prendre si besoin et le plus rapidement possible les mesures appropriées. Ces obligations concernent de la façon identique les titulaires des médicaments princeps et les titulaires des médicaments génériques. De la sorte, lorsqu'un effet indésirable survient, il doit être enregistré et déclaré à la base de données européenne de pharmacovigilance « EudraVigilance ».

Selon une directive européenne, les titulaires d'une AMM doivent fournir régulièrement un rapport périodique actualisé de pharmacovigilance. Or, il s'avère qu'un organisme exploitant un médicament générique (conformément à l'art. R 5121-28 du CSP) se doit de présenter un tel rapport que si cela constitue une condition de l'AMM ou lorsque la spécialité pharmaceutique en question pose quelques interrogations concernant la pharmacovigilance.

Même si ce dernier point constitue une différence entre médicaments princeps et génériques, il faut savoir que si une molécule fait l'objet d'un plan de minimisation des risques cela s'appliquera à toutes les spécialités pharmaceutiques qui en contiennent. [16]

Enfin, à l'heure où les médicaments sont souvent malmenés dans les médias, de nouvelles dispositions européennes viennent renforcer la sécurité d'utilisation des médicaments avec la mise en place de Plan de Gestion de Risque (PGR). Cela concerne notamment toutes les spécialités (princeps et génériques) dont l'AMM a été accordée après le 21 juillet 2012. Lorsqu'une spécialité pharmaceutique est sous un PGR, elle est plus étroitement surveillée en termes d'efficacité ou de survenue d'effets indésirables et elle peut faire l'objet d'études post-autorisation.

Au final, médicaments princeps et génériques disposent du même circuit de pharmacovigilance et d'un dispositif de déclaration d'effets indésirables identiques. Dans les deux cas, et si elle le juge nécessaire, l'ANSM peut prendre des mesures correctrices appropriées afin de préserver la sécurité d'emploi et de réduire le risque lié à l'utilisation du médicament.

2.4.2.3 Le suivi des médicaments génériques

➤ Inspection des sites de production

Une directive européenne impose à l'ANSM d'inspecter au moins une fois tous les 3 ans les établissements pharmaceutiques de production présents sur le territoire français.

Régulièrement l'ANSM s'adonne donc à la réalisation d'inspection des activités de fabrication. Cela permet de contrôler la qualité des médicaments, de vérifier que l'exploitant respecte bien les BPF et que les opérations réalisées soient conformes à ce qui est décrit dans le dossier d'AMM.

La mondialisation faisant, les médicaments sont de plus en plus fabriqués à l'étranger et plus particulièrement en Inde, aux USA ou encore en Chine. Ce phénomène concerne tous les médicaments et n'est pas spécifique aux médicaments génériques.

Afin de toujours garantir la qualité de nos médicaments, les agences européennes et internationales du médicament travaillent ensemble et réalisent des inspections sur des sites de production lointains hors Union Européenne. Etant donné les disparités possibles entre les sites de production européens et ceux présents en Chine ou en Inde, des audits pour vérifier le respect des BPF ou la qualité de la substance active sont effectués. Ils sont nécessaires pour les fournisseurs des établissements pharmaceutiques européens. De plus, une nouvelle directive européenne de juillet 2013 impose aux substances actives d'être jointes avec un papier attestant le bon respect des BPF signé par les autorités sanitaires compétentes du pays de provenance. [16]

➤ **Inspection des essais de bioéquivalence**

La notion de bioéquivalence est essentielle lorsque l'on veut commercialiser un nouveau médicament générique et pour pouvoir justifier de cela, des essais sont réalisés. Dans un dossier de demande d'AMM, il n'y a qu'un seul essai de bioéquivalence et celui-ci est bien souvent accompli hors Union Européenne tel qu'en Amérique du Nord, en Afrique du Sud et en Inde. Toujours dans un souci de qualité et de sécurité, pour les médicaments commercialisés en France et en Europe, des inspections des sites considérés comme les plus à risque sont effectués. Ainsi, entre 2005 et 2011, l'ANSM dit avoir fait 131 inspections dont 90 en Inde pour ce qui concernait 71 dossiers de demande d'AMM. Et lorsqu'il y a invalidation des résultats de l'essai de bioéquivalence, la procédure de demande d'AMM est arrêtée.

Comme précédemment pour la fabrication, les actions d'inspections menées ici nécessitent une coopération européenne et internationale et surtout une harmonisation des pratiques d'inspection. [16]

➤ **Contrôles de produits finis**

Les contrôles de produits finis impliquent les spécialités du répertoire des génériques et leurs principes actifs et concernent environ 200 spécialités par an. Ces contrôles consistent en une analyse comparative des spécialités génériques et de références.

En général, on essaye de cibler les produits à contrôler. Sont sélectionnés les spécialités pour lesquelles :

- il y a eu un problème de qualité qui pourrait engendrer un risque en termes de sécurité ;
- celles pour lesquelles l'adaptation de posologie peut poser problème.

De même, le contrôle du produit fini peut permettre de vérifier le caractère gastro-résistant d'un médicament ou sa stabilité en conditions normales d'utilisation.

Selon l'ANSM, 1065 produits ont été ainsi contrôlés et surveillés entre 2007 et 2011. Sur ces 1065, 866 étaient des médicaments génériques et 199 des médicaments princeps. Les résultats ont donné des taux de non-conformité de l'ordre de 3%.

Tableau 12 : Résultats de conformité des médicaments contrôlés [16]

Le tableau ci-dessous répertorie le nombre de médicaments contrôlés par l'ANSM entre 2007 et 2011 et le nombre de non-conformité qui ont concernés l'ensemble des médicaments et plus précisément les princeps et les génériques.

	Nombre de produits contrôlés	Nombre de non- conformité
Nombre total de médicaments contrôlés	1065	32
Médicaments génériques	866	28
Médicaments princeps	199	4

A noter que pour chaque non-conformité avérée, un suivi coordonné a été mis en place.

Les spécialités contrôlées sont majoritairement des génériques et le taux de non-conformité au final n'excède pas 3%. Par conséquent, les médicaments génériques sont

autant voire plus contrôlés que les spécialités de référence et les résultats de non-conformité obtenus sont largement acceptables au regard de ceux obtenus pour les princeps.

Comme pour les activités d'inspection, les agences nationales européennes du médicament travaillent ensemble. Ainsi, les molécules bénéficiant d'une AMM par reconnaissance mutuelle ou décentralisée font l'objet d'un contrôle coordonné européen. Entre 2007 et 2011, l'ANSM a de ce fait examiné 304 spécialités pharmaceutiques et a profité du contrôle de 421 autres spécialités par différents laboratoires européens. A l'heure actuelle, ces activités de contrôle concernent essentiellement les médicaments génériques et aucune alerte n'a été signalée.

Remarque : le cas de la spécialité Plavix®

L'EMA et l'EDQM ont réalisées une étude sur les génériques du Plavix® qui possèdent une AMM centralisée. Elle a concernée la spécialité princeps Plavix® et les trois sels autorisés au niveau européen. Au total, ce sont 12 produits finis et 10 matières premières qui ont été contrôlés par trois laboratoires nationaux situés en France, au Luxembourg et en Allemagne. L'étude a même été complétée par l'analyse de 18 autres spécialités génériques ayant une AMM nationale. Les résultats ont démontré une bonne qualité de l'ensemble des spécialités générique de ce groupe et prouvent par la même occasion que la substitution du Plavix® par son générique peut être faite sans appréhension et sans risque pour le patient. [16]

➤ **Contrôle des substances actives**

Le contrôle des substances actives consiste en l'examen des matières premières. L'ANSM a effectué l'analyse de 626 lots de matières premières entre 2007 et 2011 dont 41 pour lesquels il y avait suspicion de défaut de qualité. Résultat, on a obtenu 26 non-conformités dont 7 concernés les 41 lots douteux. La non-conformité est le plus souvent due à une teneur en impuretés supérieure à ce qui est demandé. Auparavant, le titulaire de l'AMM fournissait lui-même les échantillons à contrôler mais maintenant l'agence du médicament essaie de cibler ses inspections en réalisant elle-même ses propres prélèvements. [16]

➤ **Médicaments génériques et mise en garde de l'ANSM**

Connaissant le climat actuel et la notion de méfiance de la part des patients envers les médicaments génériques, l'ANSM mène des actions de prévention et donne des recommandations lorsqu'elle l'estime nécessaire. De la sorte, différentes classes de médicaments ou de formes galéniques font l'objet de mise en garde pour que l'arrivée d'un nouveau médicament générique et la substitution se passe dans le meilleur des cadres.

Plusieurs spécialités pharmaceutiques peuvent être mises en exergue :

- Les antibiotiques en solution buvable pédiatrique : il faut que l'enfant puisse accepter et prendre son médicament sans difficultés. Pour cela la spécialité générique se doit d'être acceptable en termes de goût et de couleur. Le risque est un défaut d'observance de la part du patient d'où une efficacité thérapeutique altérée et un danger de résistance bactérienne. Pour s'assurer de cela, des actions européennes sont menées avec un projet de ligne directrice sur les formulations pédiatriques.
- Les antiépileptiques : l'épilepsie est par définition une maladie anxiogène et le fait de changer son médicament habituel pour un médicament générique peut générer une peur pouvant se traduire par un retour ou une fréquence plus élevée des crises d'épilepsie. Afin de faciliter l'introduction des médicaments génériques dans l'épilepsie, l'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé où elle conseille aux médecins de discuter d'une éventuelle substitution du médicament antiépileptique. Et dans le cas où la substitution s'avérerait trop compliquée à accepter, le prescripteur peut décider d'exclure la délivrance du générique et ce dans l'intérêt du traitement.
- La levothyroxine : c'est une hormone thyroïdienne à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que la bonne posologie au bon dosage n'est pas toujours évidente à trouver. Par conséquent, la substitution du médicament de référence par un générique peut engendrer des bouleversements. Suite à de nombreuses notifications de perturbations de l'équilibre thyroïdien après substitution, il a été décidé de restreindre l'intervalle d'équivalence à 95-105% de la teneur théorique au lieu de 90-111,11% pour les autres spécialités génériques. De plus, l'équilibre thyroïdien étant sensible à la moindre variation dose, il est recommandé de faire un contrôle clinique et biologique régulier.

- Les immunosuppresseurs : comme pour les antiépileptiques, il est important d'informer le patient pour éviter toute situation de stress. Un dialogue doit être établi avec les médecins pour évoquer une éventuelle délivrance du médicament générique. Dans le cadre du traitement immunosuppresseur, des recherches pharmaco-épidémiologiques sont aussi conduites dans le but de détecter tout signe de différence d'efficacité clinique entre le médicament de référence et sa copie.

Comme pour les médicaments princeps, l'ANSM et toutes les agences européennes et internationales du médicament ne relâchent pas la pression sur les laboratoires pharmaceutiques produisant des médicaments génériques. L'objectif est toujours d'assurer un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité qui soit optimal quelque soit l'étape de la vie du médicament. [16]

2.4.2.4 Les excipients à effets notoires

La présence d'excipients à effets notoires dans une spécialité médicamenteuse peut nécessiter des précautions d'emploi chez certains patients.

Un médicament générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que le médicament de référence. Néanmoins, tant qu'il n'y a pas de modification de la biodisponibilité de la molécule active, les excipients peuvent être différents.

Définition d'un excipient : *substance naturelle ou de synthèse sans activité pharmacologique incorporée aux médicaments afin d'améliorer certains critères galéniques comme la mise en forme, le goût, l'aspect, la conservation, l'administration ou encore pour optimiser l'absorption par l'organisme.* [29]

En conséquence, même si les excipients jouent un rôle essentiel dans la formulation d'un médicament, ils doivent présenter une totale inertie. Que ce soit vis-à-vis du principe actif, du patient ou du conditionnement. En aucun cas, ils ne doivent être doués d'une quelconque activité pharmacologique. [30]

Certains excipients, sont dits à « effets notoires » lorsque leur présence au sein d'une spécialité médicamenteuse peut engendrer des précautions d'emploi chez certains types de patients.

Parmi ces excipients, on retrouve par exemple : [31]

- *L'huile d'arachide* : tout médicament en contenant est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja sous peine de provoquer des réactions d'hypersensibilité telles qu'un urticaire ou un choc anaphylactique.
- *Les colorants azoïques (tartrazine, jaune orangé, rouge de cochenille...)* : ils sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques.
- *Le baume du Pérou* : utilisé par voie topique, il peut être responsable de réactions cutanées.
- *L'huile de ricin* : elle peut être utilisée par voie parentérale et provoquer des réactions allergiques sévères (hypotension, dyspnée, trouble de la circulation...). Par voie orale, on aura le risque de troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée...). Et par voie topique, il y a un risque de réactions cutanées type eczéma de contact.
- *Le glucose* : au-delà de 5 grammes par unité de prise, il sera nécessaire d'en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète. De plus, quelque soit sa quantité, il sera déconseillé en cas de malabsorption du glucose ou du galactose.
- *Le lactose* : comme pour le glucose, en fonction de sa teneur dans le médicament il faudra en tenir compte en cas de diabète et dans tous les cas il sera déconseillé en cas de syndrome de malabsorption.
- *L'amidon de blé* : sa présence contre-indique l'utilisation du médicament en cas d'allergie au blé mais l'administration en cas de maladie cœliaque reste possible. En effet l'amidon de blé contient du gluten mais seulement à l'état de trace.

Au total, on comptabilise 47 excipients à effet notoire, tous répertoriés dans une liste établie par l'ANSM (cf. annexe 1).

Concernant les médicaments génériques, il faut savoir que les excipients à effet notoire ne leur sont pas spécifiques. Ils sont présents de la même manière dans les médicaments princeps. Il faut cependant rester vigilant lors de la substitution. On préférera ainsi substituer une spécialité sans excipient à effet notoire par une spécialité générique également dépourvu de ce type d'excipient et une spécialité avec excipient à effet notoire par une spécialité générique avec des excipients similaires ou sans effet notoire.

Il faut être vigilant lorsqu'on choisit de substituer un médicament par un autre et prendre en compte tous les éléments concernant le générique choisi pour que la substitution se fasse au mieux.

2.4.3 Les médicaments génériques : avis de l'Académie Nationale de Pharmacie

L'Académie Nationale de Pharmacie a rendu public en mai 2012 un avis et une liste de recommandations concernant les médicaments génériques. Dans un contexte difficile, elle a voulu faire le point sur la définition du générique, sur la qualité de leur production et émettre quelques conseils à l'intention des pharmaciens mais aussi des fabricants, des pouvoirs publics et des patients.

L'objectif de l'Académie a été de redorer l'image du médicament générique pour qu'à nouveau il soit considéré comme un médicament à part entière et comme une avancée fondamentale pour faire des économies. En effet, sa prescription par les médecins, sa dispensation par les pharmaciens et son acceptation par les patients sont autant d'éléments essentiels pour continuer à garantir une offre de soins de qualité et un égal accès aux soins pour tous. [32]

2.4.3.1 Qualité de production

L'Académie rappelle dans son rapport qu'un médicament générique n'arrive sur le marché que s'il a obtenu une AMM délivrée par l'ANSM ou l'EMA.

Elle précise que l'AMM est fondée sur :

- ✓ L'analyse du dossier pharmaceutique au sein duquel le fabricant doit démontrer la qualité du médicament par rapport aux normes en vigueur et suivre les règles européennes de BPF;
 - ✓ L'examen des résultats des études de bioéquivalence par rapport à la spécialité de référence ;
 - ✓ Les études toxicologiques et cliniques du médicament princeps qui sont transposables au médicament générique lorsque la bioéquivalence est démontrée.
- [32]

2.4.3.2 La difficulté de la substitution

L'Académie Nationale de la Pharmacie dit dans son rapport être consciente de la réticence des patients face aux médicaments génériques et comprend que souvent la substitution peut s'avérer délicate.

Pour favoriser cette substitution, elle considère que les médecins prescripteurs se doivent de prescrire les médicaments en DCI. Dans certaines situations, comme en cas d'allergie, d'intolérance à un excipient ou pour ne pas perturber une personne âgée dans son traitement chronique, le médecin peut écrire la mention « *Non Substituable* » mais cela n'a pas lieu d'être s'il s'agit d'un traitement sans autres difficultés.

Pour cela, il est nécessaire d'expliquer l'intérêt de la prescription et de la dispensation du générique. Il est nécessaire que médecins et pharmaciens travaillent ensemble pour favoriser le bon usage du médicament et rassurer les patients.

Enfin, l'Académie rappelle que le développement des génériques n'est pas contre-productif pour l'innovation pharmaceutique. Les Etats-Unis, où la pénétration des génériques dans le marché du médicament est l'une des plus importantes, sont aussi le pays où l'innovation pharmaceutique est considérable avec plus de la moitié des brevets pharmaceutiques internationaux. [32]

2.4.3.3 Les recommandations de l'Académie Nationale de Pharmacie

Afin de favoriser le développement du marché des médicaments génériques et faire que leur utilisation soit la plus aisée possible, l'Académie émet plusieurs recommandations à l'encontre de tous les maillons de la chaîne du médicament.

Tout d'abord, elle préconise aux fabricants de limiter au maximum les différences d'aspect entre la spécialité de référence et son analogue générique. Et pour les princeps, elle souhaiterait que la DCI de la molécule soit plus lisiblement inscrite sur le conditionnement extérieur.

Concernant les pouvoirs publics, elle conseille de rendre obligatoire la prescription en DCI et prône la multiplication d'actions d'informations auprès des patients et du grand public.

Les professionnels de santé devraient, selon l'Académie, avoir un dialogue avec le patient, favoriser l'échange d'informations pour limiter les risques d'erreurs médicamenteuses et améliorer l'observance du traitement.

Les pharmaciens d'officine doivent avoir un rôle central puisque ce sont les acteurs de la substitution. Pour cela, l'Académie recommande aux pharmaciens de fournir des explications précises et adaptées à chaque produit lors de la substitution, de noter sur l'ordonnance le nom du médicament délivré et ce dans le but de rassurer, d'éviter tout risque de confusion ou de non observance. Elle conseille fortement d'éviter le plus possible les changements de laboratoire de médicaments génériques et ce particulièrement pour les traitements chroniques.

Finalement, elle recommande aux malades de se fournir autant que possible chez le même pharmacien. Cela permettra un meilleur suivi du traitement et limitera les changements de boîtes de génériques qui surviennent lorsqu'on passe d'un laboratoire génériqueur à un autre. Elle leur conseille également de signaler tout effet indésirable lié à la prise d'un médicament. [32]

3. La substitution par les génériques : retour d'expérience à l'officine

3.1. Refus du générique à l'officine : les raisons

3.1.1. Tableaux récapitulatif et résultats des données collectées

Entre le 1^{er} septembre 2013 et le 31 octobre 2013, je me suis attelée à recueillir des ordonnances pour lesquelles les patients ne souhaitaient pas la substitution par les génériques. A chaque fois, j'ai essayé d'établir le dialogue afin de comprendre le refus du générique. Le but étant de savoir si cela venait d'eux-mêmes ou du prescripteur, si leurs raisons étaient fondées, s'ils avaient au moins déjà pris le générique pour pouvoir réellement comparer. Au total, j'ai pu collecter 34 ordonnances que j'ai répertoriées dans un tableau permettant de mettre en exergue les différentes raisons qui pousse les patients à refuser les médicaments génériques (cf. annexe 3)

3.1.1.1 Analyse des informations obtenues

- **Analyse du refus de substitution par le médicament générique**

Sur les 34 ordonnances recueillies à l'officine, 55 spécialités pharmaceutiques pouvant être remplacées par un équivalent générique ont été délivrées. Toutefois, pour ces 55 médicaments la substitution n'a pas été possible, le médecin prescripteur ayant noté la mention « *Non substituable* » à côté du nom du princeps. J'ai donc essayé de comprendre pourquoi le patient ne souhaitait pas prendre le générique et qu'elle était la véritable cause de son refus.

Sur les 55 spécialités pharmaceutiques substituables par le médicament générique, on a :

- 30 refus par simple peur et méfiance à l'égard des génériques ;
- 10 refus suite à un constat de moindre efficacité ;
- 9 refus résultent de l'avis du médecin prescripteur qui ne souhaite pas que son patient prenne le générique ;
- 5 refus découlent de l'apparition d'effets indésirables après la prise du médicament générique ;
- 1 refus fait apparemment réellement suite à un problème d'allergie avérée.

Tableau 13 : Récapitulatif des refus de substitution

Raison du refus	Nombre de refus	Pourcentage
Peur et méfiance	30	54,54%
Moindre efficacité	10	18,18%
Sur avis du médecin	9	16,36%
Effets indésirables	5	9,09%
Allergie, intolérance	1	1,81%

Dans plus d'un cas sur deux, la substitution du médicament de référence par son équivalent générique est contestée par simple peur et méfiance envers les médicaments génériques. Cela signifie peut-être que le patient, la population n'est pas assez informée et ne comprend pas le réel impact que représente les médicaments génériques en termes d'économies. Les différents scandales autour du médicament ces dernières années (le Médiator®, le Furosémide Teva®...), le retrait du marché de plusieurs spécialités, ont altéré la confiance des français. Au final, ils ne veulent pas d'une médecine au rabais et considèrent que prendre les médicaments génériques revient à négliger leur santé. Il y a ici un vrai problème de communication.

A l'heure où les caisses d'Assurance Maladie pointent chaque mois le pourcentage de médicaments génériques délivrés par les officines et imposent des objectifs de substitution toujours plus importants, pourquoi les autorités compétentes ne communiquent-elles pas en faveur des médicaments génériques ? En pratique, cela mène à des situations de plus en plus complexes. Le patient ne comprend pas l'intérêt qu'il a à accepter la substitution, il a l'impression d'être lésé et moins bien soigné s'il ne prend pas le princeps.

- **Profil du patient**

Sur les 34 ordonnances obtenues :

- ✓ 18 ordonnances étaient destinées aux hommes ;
- ✓ 15 ordonnances étaient destinées aux femmes ;
- ✓ 1 ordonnance était pour un enfant.

Même si les hommes sont un peu plus nombreux à avoir refusé le générique, c'est un problème qui touche de façon équivalente les deux sexes. Concernant l'enfant, il ne voulait pas prendre le générique parce que par rapport au médicament princeps, il n'avait pas bon goût.

Considérant la moyenne d'âge des patients qui ont contestés la prise du médicament générique, on obtient pour les deux sexes :

- La moyenne d'âge pour les hommes est de 59,6 ans ;
- La moyenne d'âge pour les femmes est de 61,4 ans.

Chez les femmes, la moyenne d'âge est légèrement plus élevée mais dans les deux cas la tranche d'âge reste équivalente.

Une décomposition des âges pour chaque sexe donne :

- sur 15 femmes : 2 femmes ont plus de 80 ans, 4 femmes ont 70 ans et plus, 6 femmes ont entre 60 et 70 ans, 3 femmes ont entre 40 et 50 ans.
- sur 18 hommes : 1 homme a entre 30 et 40 ans, 3 hommes ont entre 40 et 50 ans, 4 hommes ont entre 50 et 60 ans, 6 hommes ont entre 60 et 70 ans, 4 hommes ont plus de 70 ans.

Tableau 14: Tranche d'âge des patients ayant refusé le générique

Le tableau ci-dessous met en exergue les catégories d'âge les plus sujettes à refuser la substitution par le médicament générique.

Tranches d'âge	Hommes	Femmes	Pourcentage par tranche d'âge
<i>De 30 à 40 ans</i>	1	0	3,03%
<i>De 40 à 50 ans</i>	3	3	18,18%
<i>De 50 à 60 ans</i>	4	0	12,12%
<i>De 60 à 70 ans</i>	6	6	36,36%
<i>De 70 à 80 ans</i>	4	4	24,24%
<i>80 ans et plus</i>	0	2	6,06%
<i>Moyenne d'âge</i>	59,6 ans	61,4 ans	

Au regard du tableau, plus d'un tiers des patients qui refusent le générique ont entre 60 et 70 ans et quasiment un quart ont entre 70 et 80 ans. La proportion de patients de plus

de 60 ans qui refusent la substitution est alors de plus de 66%, soit deux tiers des patients interrogés. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène.

Tout d'abord, ce sont souvent des personnes polymédicamentés ayant un traitement chronique avec lequel ils sont équilibrés depuis plusieurs années. Ils ont donc une appréhension à changer de médication de peur de déstabiliser leur état de santé.

Deuxièmement, à partir d'un certain âge, il peut y avoir un risque de confusion. Beaucoup de personnes de plus de 70 ans ont des problèmes de mémoire et le fait de mettre un médicament générique peut générer des méprises (oubli ou doublement de la dose par exemple), voire perturber une personne âgée qui n'arriverait plus à comprendre son traitement.

Enfin, par rapport aux nouvelles générations qui ont quasiment toujours connu les médicaments génériques, les générations supérieures ont plus de mal à accepter le changement. A l'heure actuelle, lorsqu'on délivre un générique à une personne d'une vingtaine ou d'une trentaine d'années, il se peut qu'elle ne connaisse même pas le médicament de référence. Pour elle, le médicament générique génère moins d'angoisse et d'appréhension puisqu'elle ne le considère pas comme tel.

Afin de palier cette inquiétude de la part des plus anciens, les médecins et les pharmaciens doivent travailler ensemble. Lors de la prescription, le médecin devrait rassurer les patients quant à la prise de médicaments génériques en leur expliquant que leur traitement restera le même. L'idéal serait une prescription en DCI, ainsi les patients ne feraient pas la différence entre ce qui est prescrit et ce qui est délivré en pharmacie. Or, il est vrai que le répertoire des médicaments génériques évoluant régulièrement, les prescripteurs ne connaissent pas toujours les nouvelles arrivées sur le marché et tout simplement le nom de la molécule en question. Dans ce cas, c'est au pharmacien de prendre le relais en expliquant clairement au patient la substitution et en inscrivant au besoin sur le conditionnement externe le nom du médicament princeps. Il peut être aussi intéressant d'annoter sur l'ordonnance elle-même le nom de la molécule délivrée à côté du nom princeps.

A partir du moment où le patient est rassuré, où il se sent entouré par des professionnels de santé qui convergent dans le même sens, l'acceptation du médicament générique se fait beaucoup plus facilement. Ce qui fait défaut actuellement, c'est le manque de coordination entre médecins et pharmaciens. La place des médecins traitants est conséquente, les français ont confiance en eux et ont besoin d'être conforté

par leurs avis. Le pharmacien vient renforcer la prescription du générique en expliquant le principe et en s'assurant que le remplacement est bien compris et admis par le patient. L'objectif est de maintenir une bonne observance du traitement. Si le patient n'est pas convaincu, il sera plus réticent à la prise de ses médicaments et cela pourrait avoir des conséquences sur son état de santé.

- **Les classes de médicaments**

Le refus du médicament générique n'est pas spécifique à une classe thérapeutique. En effet sur les 55 spécialités concernées, on a :

- 23 médicaments utilisés dans les pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, hypercholestérolémie) ;
- 4 antidiabétiques oraux ;
- 5 inhibiteurs de la pompe à protons ;
- 1 antagoniste des récepteurs H2 ;
- 1 antidopaminergique utilisé comme anti-émétique et prokinétique ;
- 8 médicaments antihistaminiques H1 ;
- 3 anti-leucotriènes ;
- 2 antalgiques ;
- 1 glucocorticoïde ;
- 2 médicaments laxatifs ;
- 1 antibiotique spécifique aux infections urinaires simples ;
- 1 antiviral couramment utilisé contre le virus de l'Herpès ;
- 1 antispasmodique ;
- 1 anticholinestérasique utilisé dans la maladie d'Alzheimer ;
- 1 collyre anti-glaucomeux.

Au final, plus de 40% des médicaments sont des traitements utilisés dans le traitement des pathologies cardiovasculaires et de ce fait des traitements au long cours. Cela traduit une certaine crainte des patients à modifier leur traitement chronique et ce de peur de ne plus se sentir bien. Après plusieurs années avec un médicament adapté et efficace, pour lequel il n'y a pas d'effets indésirables, le passage au médicament générique peut

être une source d'angoisse. On touche une tranche de la population un peu plus âgée pour laquelle le refus de la substitution se base essentiellement sur de la méfiance.

A contrario, les spécialités pharmaceutiques comme les anti-allergiques représentent 20% des médicaments. Dans ce cadre, on aborde une portion de la population plus jeune pour laquelle le refus du médicament générique se déclenche après l'avoir essayé. Ils constatent bien souvent une moindre efficacité du produit ou encore l'apparition d'effets indésirables. Un phénomène similaire est constaté avec les inhibiteurs de la pompe à protons souvent prescrit dans un contexte de reflux gastro-œsophagien. Les patients affirment avoir expérimenté la prise du médicament générique mais avoir été moins bien soulagés qu'avec le princeps.

Tableau 15 : Classes médicamenteuses et moyenne d'âge des patients

Classes thérapeutiques	Moyenne d'âge des patients
Médicaments cardio-vasculaires	66,1 ans
Antidiabétiques oraux	66,7 ans
Inhibiteurs de la pompe à protons	66,4 ans
Anti-H2	64 ans
Anti-dopaminergiques	64 ans
Antihistaminiques H1	45,9 ans
Anti-leucotriènes	43 ans
Antalgiques	63 ans
Glucocorticoïdes	75 ans
Laxatifs	63,5 ans
ATB de l'infection urinaire	47 ans
Antiviral	70 ans
Antispasmodique	70 ans
Anticholinestérasique	75 ans
Collyre anti-glaucomeux	57 ans

3.1.2 La notion d'effet nocebo

On connaît tous l'effet placebo et son rôle dans la prise médicamenteuse mais on soupçonne beaucoup moins les méfaits de l'effet nocebo, le corollaire de l'effet placebo. Nocebo est un mot latin signifiant « *je nuirai* » à l'instar de l'effet placebo qui signifie « *je plairai* ». Ces deux notions diamétralement opposées vont jouer un rôle prépondérant lors de la mise en place d'un traitement médical. [33] [34]

- *Définition de l'effet placebo* : lorsqu'un patient est convaincu de l'utilité et de l'efficacité d'un traitement, il va en ressentir les bienfaits même s'il reçoit à son insu un médicament ne contenant pas de principe actif. Cela s'explique par un mécanisme d'autosuggestion capable de soulager les symptômes via la sécrétion d'endorphines par le cerveau.
- *Définition de l'effet nocebo* : *a contrario*, si le patient est persuadé que le médicament n'est pas vertueux pour lui, on aura l'apparition d'effets indésirables bénins d'origine psychologiques et ce même après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut engendrer de tels effets.

[33] [34]

Alors que l'effet placebo est largement connu et utilisé pour tester les produits pharmaceutiques, l'effet nocebo reste encore sous-estimé dans la réussite d'un traitement médical. Plusieurs médecins se sont penchés sur le problème et des études ont été réalisées. Ainsi, une étude publiée dans *JAMA Psychiatry (Journal of the American Medical Association of Psychiatry)* en 2008, a suivi l'activité du cerveau de 20 personnes pendant une expérience douloureuse. Ces dernières étaient placées dans un scanner et recevaient ou non un placebo théoriquement antalgique. Les chercheurs ont alors constaté une baisse significative de la sécrétion de neurotransmetteurs de type opioïdes et dopaminergiques chez les personnes présentant un effet nocebo et l'exact contraire chez les personnes réceptives au traitement. [33]

Cela peut se résumer par « *plus on a peur, plus on a mal* ». Si le patient n'est pas convaincu par le médicament, s'il a peur de développer des effets secondaires, alors il y a de fortes chances que des conséquences désagréables découlent de cette attente négative sans pour autant que le traitement en soit la cause. Toute la question est donc de savoir dans quelles mesures il est utile d'informer les patients quant aux risques de survenue d'effets indésirables.

L'équipe allemande du *Professeur Häuser* résume cela en juin 2012 dans « *Deutsche Arztblatt international* ». Elle met en exergue le fait qu'il faut informer les patients des complications éventuelles d'un traitement tout en réduisant la probabilité d'apparition de ces complications, c'est-à-dire éviter de les induire via un possible effet nocebo.

L'objectif est finalement de trouver un équilibre entre un optimisme potentiellement placebo et l'information fournie au patient sur la réalité des risques à prendre un médicament. C'est au médecin de présenter le médicament qu'il prescrit de façon positive en insistant sur le fait qu'il est généralement bien toléré mais que le risque zéro n'existe pas. [33]

Cette démarche est la même pour les médicaments génériques. Si un patient n'est pas réceptif, enthousiaste à l'idée de prendre un générique alors il pourra soit développer des effets secondaires bénins soit ne pas ressentir l'effet thérapeutique de la molécule. A partir du moment où le médecin prescripteur n'explique pas à son patient la notion de médicament générique, le patient peut rester méfiant et refuser la substitution. Ainsi plusieurs patients sous hypnotiques affirment de ne pas dormir lorsqu'ils prennent le générique.

3.2 Comparaison de formulation

Afin de comprendre et de estimer la méfiance de la population envers les médicaments génériques, je me suis intéressée aux spécialités dont la substitution était le plus souvent refusée. Les molécules pour lesquelles j'ai comparé les formulations sont donc l'ésooméprazole 40 mg Sandoz et son princeps l'Inexium® 40 mg ainsi que la lévocétirizine 5 mg Sandoz et son princeps le Xyzall® 5 mg.

L'intention étant de discerner si les patients pouvaient avoir raison quant au manque d'efficacité de certains génériques ou quant aux risques allergiques possibles. La méfiance et la peur qu'ils peuvent ressentir est-elle avérée ?

3.2.1. Refus de substitution: le cas d'un inhibiteur de la pompe à protons

La première molécule étudiée est l'ésooméprazole 40 mg, commercialisée sous le nom original d'Inexium® 40 mg. En s'appuyant sur les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), on a confronté le médicament de référence à son générique de la marque *Sandoz*. L'objectif étant de faire ressortir des différences qui pourraient expliquer voire justifier d'une moindre efficacité du médicament générique.

3.2.1.1. Les caractéristiques de la spécialité Inexium® 40 mg [35]

L'Inexium® 40 mg est une spécialité des laboratoires *AstraZeneca* dont l'AMM date du 12 septembre 2000. Il appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le classement ATC de cette molécule est A02B C05. Selon la HAS, l'Inexium® détient un SMR important mais ne comporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par rapport aux IPP.

Un comprimé du médicament de référence Inexium® 40 mg est composé de 40,00 mg d'ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésium trihydraté et de 30 mg de saccharose. Particularité de cette spécialité, ce sont des comprimés gastro-résistants. En effet, l'ésoméprazole étant instable en milieu acide, cette forme galénique permet aux comprimés d'Inexium® de résister au pH acide de l'estomac. De ce fait, les comprimés ne peuvent être ni mâchés ni croqués. En cas de problème de déglutition, il conviendra de faire fondre les granulés dans un verre d'eau plate et de boire la solution dans les trente minutes.

- **Trois indications thérapeutiques sont déterminées pour cet IPP :**

- ✓ Le reflux gastro-œsophagien, autrement dit le traitement de l'œsophagite érosive par reflux. La posologie est de 40 mg d'Inexium® une fois par jour pendant 4 semaines.
- ✓ Le syndrome de Zollinger-Ellison pour lequel la dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour.
- ✓ La prévention de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastroduodénal.

Aucune adaptation posologique n'est requise en cas d'insuffisance hépatique ou rénale ou chez le sujet âgé.

Quelques précautions d'emploi sont tout de mêmes à noter avec l'Inexium®. Tout d'abord, de part la présence de saccharose, il convient de ne pas l'administrer chez des patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. La diminution de la sécrétion d'acides gastriques peut également induire une baisse de l'absorption de la vitamine B12 (ou cyanocobalamine) du fait de l'hypo-ou de l'achlorhydrie ainsi qu'une hypomagnésémie sévère lorsqu'il s'agit d'un traitement d'au moins trois mois. Or, une carence en magnésium peut engendrer des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses ou encore arythmie

ventriculaire. Il conviendra alors de faire une supplémentation en magnésium et d'arrêter le traitement par IPP. En cas de traitement supérieur à une année, on constate aussi chez les personnes âgées une augmentation du risque de fracture de la hanche, du poignet ou encore des vertèbres. Enfin, de part sa capacité à inhiber le cytochrome 2C19, il faudra rester vigilant quant au risques d'interactions médicamenteuses avec les médicaments métabolisés par ce même enzyme.

Suite à son mécanisme d'action et son pouvoir d'inhibiteur enzymatique, l'Inexium® est capable de modifier les paramètres pharmacocinétiques des médicaments qui lui sont co-administrés. Il s'agit notamment de molécules dont l'absorption est dépendante du pH. En effet, en réduisant l'acidité gastrique, l'absorption de médicaments comme le kétoconazole ou l'itraconazole peut être diminuée alors que celle de la digoxine sera augmentée. Une attention toute particulière sera donc portée aux personnes âgées. De même, les molécules métabolisées par le CYP2C19 (diazépam, imipramine, clomipramine...) voient leurs concentrations sanguines augmentées. Par conséquent, une adaptation de la dose peut être envisagée et une vigilance requise lorsque le traitement par Inexium® se fait à la demande. A noter, une interaction avec le méthotrexate dont les concentrations augmentent lorsqu'il est pris conjointement à un IPP. Un arrêt de ce dernier doit alors être décidé.

L'Inexium® étant métabolisé par le CYP2C19, il convient d'adapter sa posologie lorsqu'il est administré avec un inhibiteur ou un inducteur enzymatique de ce cytochrome. Et ce afin d'éviter des variations de concentrations qui peuvent soit diminuer son efficacité soit augmenter ses concentrations.

- Exemple d'inhibiteur enzymatique : la clarithromycine.
- Exemple d'inducteur enzymatique : le millepertuis.
- **Les principaux effets indésirables de l'Inexium® 40 mg**

Tableau 16 : Effets indésirables fréquents et peu fréquents de l'Inexium® 40mg [35]

Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Céphalées, douleurs abdominales,	Œdème périphérique, insomnie,

constipation, diarrhée, flatulences,
nausées / vomissements

étourdissements, paresthésie, somnolence,
vertiges, sécheresse buccale, augmentation
des enzymes hépatiques, dermatite, prurit,
rash, urticaire, fracture de la
hanche/poignet/vertèbres,

D'un point de vue pharmacodynamique, la molécule d'ésoméprazole de l'Inexium® est une base faible transformée en forme active au niveau des cellules pariétales. A ce niveau, elle va venir inhiber la pompe à protons c'est-à-dire l'enzyme H⁺ K⁺- ATPase.

- **Mesure de l'activité anti-sécrétoire de l'Inexium® par voie orale**

Tableau 17 : Mesure de l'activité anti-sécrétoire en fonction de la posologie et de la durée du traitement [35]

<u>Posologie et durée</u>	<u>Activité anti-sécrétoire et pH gastrique</u>
Prise unique de 20 ou 40 mg d'Inexium®	Obtenue en une heure
20 mg d'Inexium® par jour pendant 5 jours	Débit acide maximal réduit en moyenne de 90% (après stimulation de la pentagastrine)
40 mg d'Inexium® par jour pendant 5 jours	pH intragastrique supérieur à 4 pendant 17 heures sur 24 heures pH intragastrique supérieur à 4 pendant au moins 8 heures chez 97% des patients pH intragastrique supérieur à 4 pendant au moins 12 heures chez 92% des patients pH intragastrique supérieur à 4 au moins 16 heures chez 56% des patients

Outre l'effet thérapeutique, le fait de diminuer la sécrétion d'acide entraîne une augmentation du nombre de bactéries au sein du tube digestif. Cela pourrait de ce fait accroître le risque d'infections gastro-intestinales dues à des microorganismes tels que Salmonella ou Campylobacter.

- **Analyse de la pharmacocinétique de l'Inexium®**

D'une part, l'ésoméprazole est une molécule instable en milieu acide qui implique une administration par voie orale sous forme de comprimés gastro-résistants. D'autre part, son absorption pouvant être retardée voire diminuée avec la prise alimentaire, il convient de la prendre de préférence avant les repas.

Concernant la métabolisation, l'ésoméprazole est intégralement pris en charge par le complexe de cytochromes P450 et plus particulièrement par :

- L'enzyme CYP2C19 qui permet la formation des deux métabolites hydroxylé et déméthylé ;
- L'enzyme CYP3A4 qui permet la formation du métabolite plasmatique principal qu'est le sulfone ésoméprazole.

Après plusieurs jours d'administration, une augmentation dose dépendante et supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques apparaît. Cela s'explique par une diminution du métabolisme de premier passage hépatique et par la diminution de la clairance systémique. Ce dernier point résultant de l'inhibition du CYP2C19 par l'ésoméprazole et son métabolite sulfone.

Enfin, l'élimination de l'Inexium® se fait rapidement et sans accumulation puisqu'entre deux administrations, il est totalement éliminé du plasma. A noter que 80% de la dose prise par voie orale est éliminée sous forme de métabolites dans les urines.

Tableau 18 : Les paramètres pharmacocinétiques de l'Inexium® 40mg [35]

Paramètres pharmacocinétiques	Résultats
Pic plasmatique	1 à 2heures après la prise
Biodisponibilité absolue	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 64% après une prise unique ➤ 89% après administrations répétées d'une prise par jour
Volume de distribution apparent à l'état d'équilibre	0,22 litres par kg
Liaison aux protéines plasmatiques	97%
Clairance plasmatique totale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 17 litres par heures après une prise unique ➤ 9 litres par heures après plusieurs administrations
Demie-vie plasmatique d'élimination	1,3 heure avec une prise par jour pendant plusieurs jours

Ces données sont valables pour des individus ayant un CYP2C19 tout à fait fonctionnel. Par contre, chez des individus dits métaboliseurs lents, le métabolisme de

l'ésoméprazole est principalement réalisé par le CYP3A4 entraînant alors une augmentation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques d'environ 100% et une augmentation du pic plasmatique moyen de 60%.

- **Liste détaillée des excipients contenus dans un comprimé d'Inexium®**

Monostéarate de glycérol (40-55), hypromellose, hypromellose, oxyde de fer rouge-brun (E172), stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1 :1), cellulose microcristalline, paraffine synthétique, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone, stéaryl fumarate de sodium, microgranules neutres (saccharose et amidon de maïs), talc, dioxyde de titane (E171), citrate de triéthyle.

3.2.1.2. Les caractéristiques de l'ésoméprazole 40 mg des laboratoires Sandoz [36]

Afin d'avoir un point de comparaison précis et en accord avec la réalité du terrain, j'ai décidé d'étudier le générique de l'Inexium® des laboratoires Sandoz. L'officine dans laquelle j'exerce, et où j'ai pu recueillir mes ordonnances, travaille essentiellement avec ce laboratoire. Lorsqu'un patient refuse le générique de l'Inexium® après l'avoir essayé, sa comparaison est donc basée sur ce générique.

L'AMM de l'ésoméprazole 40 mg Sandoz date du 18 février 2011, soit pratiquement 11 ans après celle de la spécialité Inexium®. Comme l'Inexium®, il appartient à la classe thérapeutique des IPP et la HAS estime son SMR important. En revanche, aucune ASMR n'est observée par rapport aux spécialités d'Inexium® 20 et 40 mg. Le classement ATC est identique au médicament princeps, il s'agit du code ATC : A02BC05.

- **Composition de l'ésoméprazole 40 mg Sandoz**

Chaque gélule gastro-résistante contient 40 mg d'ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésium dihydraté et entre 56,93 mg et 65,11 mg de saccharose. Il s'agit de gélules remplies de granules blancs dites gastro-résistantes pour pouvoir résister à l'acidité gastrique et être absorbées au niveau intestinal. L'ésoméprazole reste une molécule instable en milieu acide qu'il convient de protéger avec une forme

galénique spécifique. De la sorte, les gélules d'ésoméprazole 40 mg *Sandoz* ainsi que les granules contenus à l'intérieur, ne devront ni être mâchés ni être croqués.

- **Indications thérapeutiques**

Elles sont aux nombres de trois et sont analogues à celle de la spécialité Inexium® :

- Le reflux gastro-œsophagien (RGO) : c'est-à-dire le traitement de l'œsophagite érosive par reflux à hauteur de 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
- Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison avec une dose initiale recommandée de 40 mg deux fois par jour à adapter individuellement par la suite.
- La poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastroduodéal.

- **Précautions d'emploi**

En lien avec la présence de saccharose en quantité plus importante que dans le médicament de référence, l'utilisation de l'ésoméprazole 40 mg *Sandoz* est contre-indiquée chez les personnes présentant une galactosémie congénitale, une malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Comme précédemment, des cas d'hypomagnésémie sont susceptibles de survenir chez des patients traités par ésoméprazole 40 mg pendant au moins trois mois voire un an. Cela pouvant entraîner des manifestations cliniques graves (fatigue, tétanie, convulsions, arythmies ventriculaires...), il convient dans ce genre de situation d'arrêter le traitement par IPP et de mettre en place une supplémentation en magnésium.

Une augmentation modérée du risque de fractures d'articulations telles que la hanche, le poignet ou la colonne vertébrale est également observée avec le générique des laboratoires *Sandoz*. Cela concerne principalement les personnes âgées ou les personnes ayant des facteurs de risque. Un apport approprié en vitamine D et en calcium est donc recommandé chez ce type de patient.

- **Les effets indésirables de l'ésoméprazole 40mg Sandoz**

Tableau 19 : Effets indésirables fréquents et peu fréquents de l'ésoméprazole 40mg Sandoz [36]

Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Céphalées, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées, vomissements	Œdème périphérique, insomnie, étourdissements, paresthésie, somnolence, vertiges, sécheresse buccale, augmentation des enzymes hépatiques, dermatite, prurit, rash, urticaire, fracture de la hanche/poignet/colonne vertébrale

- **Pharmacodynamie et mesure de l'activité anti-sécrétoire de l'ésoméprazole 40 mg Sandoz**

L'inhibition de la pompe à protons au niveau des cellules pariétales de l'estomac par l'ésoméprazole 40mg *Sandoz* entraîne une diminution de la sécrétion gastrique acide. D'où le terme d'activité anti-sécrétoire. Cette activité apparaît dans un délai d'une heure après la prise d'ésoméprazole 40 mg et en fonction de son intensité elle déterminera l'efficacité du traitement. Si l'on mesure l'activité anti-sécrétoire de notre médicament générique, on constate que les résultats obtenus sont identiques à ceux de l'Inexium® 40 mg des laboratoires *AstraZeneca*. En effet, comme le princeps, le générique de l'Inexium® 40 mg permet de maintenir un pH intragastrique supérieur à 4 après 5 jours de traitement pendant en moyenne 17 heures sur 24 heures et pendant au moins 8, 12 et 16 heures chez respectivement 97%, 92% et 56% des patients.

De même, en termes d'efficacité du traitement sur l'œsophagite par reflux, on constate pour les deux spécialités une cicatrisation chez environ 78% des patients après 4 semaines de traitement et 93% des patients après 8 semaines de traitement.

Remarque :

On constate une similitude de résultats et d'efficacité pour l'Inexium® 40 mg et son générique des laboratoires *Sandoz*.

- **Propriétés pharmacocinétique de l'ésoméprazole 40 mg Sandoz**

La molécule d'ésoméprazole de la spécialité générique est elle aussi instable en milieu acide et nécessite une galénique particulière pour éviter sa destruction au sein de l'estomac. Contrairement au princeps où l'administration se fait sous forme de

comprimés gastro-résistants, le générique est administré sous forme de gélules dans lesquelles se trouve des granules blancs gastro-résistants. Malgré cette différence de choix de galénique, les résultats des paramètres pharmacocinétiques sont similaires pour le générique et le médicament de référence. De même, la prise des gélules gastro-résistantes se fera en dehors de repas pour éviter de retarder ou diminuer le phénomène d'absorption.

Tableau 20: Les paramètres pharmacocinétiques de l'ésoméprazole 40mg Sandoz [36]

Paramètres pharmacocinétiques	Résultats
Pic plasmatique	1 à 2h après la prise
Biodisponibilité absolue	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 64% après administration unique de 40 mg ➤ 89% après administrations répétées d'une prise par jour
Volume de distribution apparent à l'état d'équilibre	0,22 l/kg
Liaison aux protéines plasmatiques	97%
Clairance plasmatique totale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 17 l/h après une dose unique ➤ 9l/h après des administrations répétées
Demi-vie plasmatique d'élimination	1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour

Concernant la métabolisation du générique, il est intégralement pris en charge par le cytochrome P450 tel que :

- L'enzyme CYP2C19 permet la formation des métabolites hydroxylé et déméthylé de l'ésooméprazole ;
- L'enzyme CYP3A4 permet la formation du métabolite plasmatique principal qu'est le sulfone ésooméprazole.

Au fur et à mesure des administrations, une augmentation dose-dépendante de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques supérieure à la dose-proportionnalité survient. Elle résulte, comme précédemment, d'une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique suite à une inhibition du CYP2C19 par l'ésooméprazole et son métabolite sulfone.

Enfin, l'élimination du plasma est totale entre deux administrations et 80 % de la dose d'ésooméprazole prise par voie orale est éliminée sous forme de métabolites dans les urines.

Remarque :

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ésooméprazole 40 mg *Sandoz* sont analogues au médicament de référence l'*Inexium*® 40 mg.

- **Liste des excipients contenus dans l'ésooméprazole *Sandoz* 40 mg**

On distingue ici :

- L'enveloppe de la gélule avec de la gélatine (E441), du dioxyde de titane (E171) et de l'oxyde de fer rouge (E172) ;
- Les granules composés d'une sphère de sucre (saccharose et amidon de maïs), de povidone K30, de laurylsulfate de sodium, de poly(alcool vinylique), de dioxyde de titane (E171), de macrogol, de talc, de carbonate de magnésium lourd, de polysorbate 80 (E433) et de copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle.

3.2.1.3. Analyse et comparaison de l'*Inexium*® 40 mg avec son générique des laboratoires *Sandoz*

Après avoir comparé les RCP de l'*Inexium*® 40 mg et de son générique l'ésooméprazole 40 mg *Sandoz*, seules quelques divergences apparaissent qui

apparemment n'interfèrent pas sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de la spécialité générique et donc sur son efficacité.

- **Les dissemblances mises en exergue**

- ✓ *La galénique des spécialités*

L'Inexium® 40 mg se présente sous forme de comprimés gastro-résistants et son générique *Sandoz* sous forme de gélules gastro-résistantes contenant des granules gastro-résistants. Le fait d'avoir une galénique gastro-résistantes tient au fait que l'ésoméprazole est une molécule instable en milieu acide. Or que ce soit des comprimés ou des gélules, cela ne modifie en rien la pharmacocinétique du produit qui agira dans un même délai d'action et avec des résultats sur la sécrétion acide intragastrique identique. [35] [36]

- ✓ *La composition qualitative et quantitative*

Alors que l'Inexium® 40 mg est composé de 40,00 mg d'ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésium **trihydraté**, son générique de la marque *Sandoz* se constitue de 40,00 mg d'ésoméprazole mais sous forme d'ésoméprazole magnésium **dihydraté**. De même, la quantité de saccharose diffère entre les deux spécialités. On retrouve 30,00 mg de saccharose dans l'Inexium® bien que le générique *Sandoz* en a entre 56,93 et 65,11 mg. D'un point de vue pharmacodynamique, le fait d'avoir une molécule d'ésoméprazole sous forme de magnésium di- ou tri- hydraté ne perturbe pas l'activité d'inhibition de la pompe à protons au niveau des cellules pariétales de l'estomac. Par contre, le fait de contenir une quantité plus importante de saccharose (quasiment le double) induit une contre-indication à l'ésoméprazole 40 mg *Sandoz* en cas de galactosémie congénitale, de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. [35] [36]

- ✓ *La liste des excipients*

Du fait d'une galénique différente, avec d'un côté des comprimés gastro-résistants pour l'Inexium® et de l'autre des gélules gastro-résistantes pour l'ésoméprazole 40 mg *Sandoz*, il existe des dissemblances quant à la liste des excipients présents dans chaque spécialités.

Tableau 21 : Comparaison de la liste des excipients entre l’Inexium® 40 mg et la spécialité génériques du laboratoire Sandoz [35] [36]

Excipients présents dans les deux spécialités	Excipients uniquement présents dans l’Inexium® 40 mg	Excipients uniquement présents dans l’ésoméprazole 40 mg Sandoz
<p>Dioxyde de titane (E1714), macrogol, talc, polysorbate 80 (E433), copolymère d’acide méthacrylique-acrylate d’éthyle (1/1), oxyde de fer rouge (E172), saccharose et amidon de maïs</p>	<p>Monostéarate de glycérol, hyprolose, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, paraffine synthétique, crospovidone, stéaryl fumarate de sodium, citrate de triéthyle</p>	<p>Povidone K30, laurylsulfate de sodium, poly(alcoolvinylique), carbonate de magnésium lourd, gélatine (E441)</p>

On comptabilise huit excipients communs aux deux spécialités, neuf excipients présents uniquement dans le médicament princeps et cinq excipients pour le générique des laboratoires Sandoz. De part cette liste, on pourrait établir l’hypothèse d’une galénique plus performante et recherchée pour l’Inexium®. En effet, la production de comprimés gastro-résistants semble requérir plus de travail pour obtenir une pharmacocinétique et une pharmacodynamie adéquate. *A contrario*, les laboratoires Sandoz ont misé sur une

gélule gastro-résistante plus simple mais qui est sensée reproduire le même effet et avoir les mêmes propriétés qu'un comprimé gastro-résistant.

Le rôle de ces formes galéniques est de résister aux sucs gastriques pour pouvoir se désagréger dans l'intestin :

- Les comprimés d'Inexium® sont ce qu'on appelle des comprimés MUPS (Multiple Unit Pellet System). C'est-à-dire, des comprimés composés de nombreux pellets ou autrement dit de microsphères de 0,5 mm de diamètre recouvertes d'une couche protectrice gastro-résistante. Ces microsphères sont alors libérées dans l'estomac et transportées jusqu'au lieu d'absorption qu'est l'intestin. [37]
- Dans le médicament générique, ces microsphères enrobées d'une couche gastro-résistante sont introduites dans une gélule qui va se désagréger dans l'estomac afin de les libérer. De là, elles seront transportées dans l'intestin pour être absorbées. [37]

Les microsphères gastro-résistantes, qui contiennent le principe actif et vont permettre une absorption intestinale, constituent la base de ces formes galéniques. Ainsi, même si le véhicule de ces microsphères est différent, on obtient des paramètres pharmacocinétiques identiques avec un délai d'action semblable et une activité anti-sécrétoire équivalente.

✓ *La durée de conservation*

Dans le RCP de l'Inexium® 40 mg, la durée de conservation du médicament va différer en fonction de la zone climatique. En effet, cette durée sera portée à 3 ans dans les zones climatiques I-II et à 2 ans dans les zones climatiques III-IV. [35]

Ces zones climatiques sont déterminées par l'OMS telles que :

- Zone I : Climat tempéré
- Zone II : Climat subtropical avec possibilité de forte humidité
- Zone III : Climat chaud et sec
- Zone IV : Climat chaud et humide

Suivant la zone climatique, la stabilité du médicament sera différente. On entend par stabilité du médicament, l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites

spécifiées pendant toute sa durée de validité. Cela signifie, que les laboratoires *AstraZeneca* ont réalisé des études de stabilité de leur médicament en fonction des différents climats existants.

Concernant l'ésoméprazole 40 mg des laboratoires *Sandoz*, une seule information figure dans le RCP. Il s'agit d'une durée de conservation de 2 ans pour les gélules contenues dans des plaquettes thermoformées ou des flacons en PEHD (polyéthylène haute densité). Sachant que dans ce dernier cas, le médicament devra être utilisé dans les 3 mois après ouverture du flacon. Nous n'avons pas d'informations sur les zones climatiques. Le laboratoire génériqueur s'est cantonné à une durée de conservation de 2 ans c'est-à-dire dans les conditions climatiques les plus « extrêmes ». [36]

Cette disparité sur les durées de conservation des médicaments n'affecte pas la qualité du médicament. La date de péremption sera simplement plus courte dans le cas du médicament générique et ce quelque soit la région du globe.

- **La théorie et la pratique**

Outre ces dissemblances notables, la comparaison des RCP ne nous a révélé aucune autre différence entre les deux spécialités. Toutes deux ont les mêmes résultats pharmacocinétiques et un même mode d'action dont découle l'inhibition de la pompe à protons. De même, si l'on s'intéresse aux conséquences cliniques de la molécule, elles entraînent toutes les deux une cicatrisation de l'œsophagite par reflux chez 78% des patients après 4 semaines de traitement et 93% des patients après 8 semaines de traitement.

A l'officine, sur les 34 ordonnances considérées, 4 ordonnances concernaient un refus du générique de l'*Inexium*[®] :

➤ Ordonnance n=°24 (cf annexe 2) :

Il s'agit d'un homme de 75 ans qui demande à son médecin traitant de mettre la mention « *Non substituable* » devant toutes les spécialités substituables. C'est un patient âgé qui a à la fois peur de l'inefficacité du générique et peur de se tromper dans son traitement. Hormis l'*Inexium*[®], il refuse également les génériques du *Cardensiel*[®] 1,25 mg, du *Cortancyl*[®] 1 mg, du *Coversyl*[®] 2,5 mg ou encore du *Dacryoserum*[®] dosettes. A noter que sur la prescription figure du *Reminyl*[®] 8mg. Cette spécialité à base de galantamine est un anticholinestérasique utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cela

prouve que le patient a de réels problèmes de mémoire et qu'il est possible qu'une modification de son traitement vienne encore plus le perturber. Le refus de substitution pourrait, dans un cas comme celui-ci, être justifié. L'objectif étant de maintenir une bonne observance du patient pour éviter les problèmes d'iatrogénie médicamenteuse.

➤ Ordonnance n° 30 (cf. annexe 2) :

Il s'agit d'un homme de 42 ans atteint d'une pathologie grave du système immunitaire. Ce patient a déjà testé le générique de l'Inexium® et affirme avoir été moins bien soulagé. Il a constaté, au cours de sa prise du médicament générique, plus de maux d'estomac et des remontées acides plus fréquentes qu'avec le princeps. Pourtant, en théorie, le générique ésoméprazole 40 mg donne les mêmes résultats que le médicament de référence. Son activité anti-sécrétoire est comparable. Le fait que le médicament générique soit moins actif que l'Inexium® semble alors surprenant.

➤ Ordonnance n° 11 (cf. annexe 2) :

Il convient d'une femme de 64 ans se présentant pour la première fois à l'officine. Sur la prescription figure deux spécialités médicamenteuses : l'Olmetec® 40 mg notifié en grand modèle et l'Inexium® 40 mg. Le conditionnement de 3 mois pour le traitement antihypertenseur ainsi que le générique de l'Inexium® ont été proposés. La patiente a refusé expressément les deux suggestions en affirmant que les pharmacies précédentes ne lui avaient jamais fourni cela. Cette dame a donc refusé la substitution de l'Inexium® par simple peur et méfiance à l'égard des médicaments génériques.

➤ Ordonnance n° 16 (cf. annexe 2) :

Une dame de 81 ans se présente avec une prescription de son médecin traitant. Sur l'ordonnance, seul l'Inexium® possède la mention « *Non substituable* ». D'autres médicaments tels que le Tahor® 20 mg ou la Ténormine® 100 mg sont prescrits en générique sans que cela ne pose problème. La patiente affirme accepter les médicaments génériques mais pour avoir essayé l'ésooméprazole 40 mg, elle a constaté une moindre efficacité. Typiquement, même si en théorie rien ne diffère entre les deux spécialités, le patient ressent une différence et l'exprime par une efficacité tronquée du médicament générique. Il s'en suit alors une demande de mention « *Non substituable* » pour ne plus se voir délivrer que le princeps. La notion d'effet nocebo est plausible dans ce genre de situation. Lorsqu'un patient apprécie l'effet thérapeutique d'une spécialité, la substitution peut être délicate. Le changement génère parfois une appréhension

pouvant amener à une réflexion négative vis-à-vis du générique. De ce fait, le patient se convainc et est finalement moins bien soulagé qu'avec le médicament de référence.

- **Conclusion**

En théorie, rien ne semble formellement dissocier l'Inexium® 40mg de son générique des laboratoires *Sandoz*. Même si les galéniques sont différentes, avec d'un côté un comprimé et de l'autre une gélule, le principe de gastro-résistance est conservé. Pourtant à l'officine, cet IPP est un des médicaments pour lesquels la substitution est la plus difficile. Outre la méfiance à l'égard des génériques ou les problèmes de mémoires, plusieurs patients se plaignent de maux d'estomac et de remontées acides plus fréquentes. Un effet nocebo peut effectivement survenir chez certains patients mais d'autres semblent réellement sincères et ne s'expliquent pas ces symptômes.

Au final, je pense qu'il n'y a pas de vérité absolue. Il y a des patients pour lesquels l'ésoméprazole *Sandoz* va tout à fait convenir, ils auront moins de remontées acides et se sentiront soulagés. Et pour d'autres, la sensation de soulagement sera moins évidente et ils préféreront garder le princeps. Ce phénomène est difficilement explicable. Plusieurs facteurs peuvent rentrer en compte : l'âge, le sexe, le métabolisme, le fait ou non d'être polymédicamentés, certaines pathologies... A l'officine, l'objectif est donc d'être à l'écoute de ces patients. Chacun est différent dans sa façon de réagir ou de métaboliser un médicament et il est important de prendre en considération tous ces éléments. Refuser un générique, ce n'est pas toujours être borné ou contre la substitution, cela peut être également un ressenti. C'est à nous professionnels de santé, médecins et pharmaciens d'accompagner nos patients, de les rassurer, de les comprendre et d'adapter notre comportement en fonction de chaque situation.

3.2.2. Refus de substitution : le cas d'un antihistaminique

La seconde molécule abordée est la lévocétirizine. Comme précédemment, la comparaison des RCP se fera entre le Xyzall® 5 mg des laboratoires *UCB Pharma S.A.* et le générique lévocétirizine 5 mg *Sandoz*. Au cours de mon enquête, j'ai pu constater que le Xyzall® 5 mg n'est pas toujours évident à substituer et j'ai voulu essayer de comprendre pourquoi. Après avoir comparé nos molécules, on essaiera donc de mettre en avant les grandes différences et voir lesquelles pourraient justifier d'une moindre efficacité du médicament générique.

3.2.2.1. Les caractéristiques de la spécialité Xyzall® 5mg [38]

Le Xyzall® 5 mg est une spécialité médicamenteuse des laboratoires *UCB Pharma* dont l'AMM remonte au 14 février 2002. Il appartient à la classe thérapeutique des antihistaminiques à usage systémique, dérivé de la pipérazine et dont le code ATC est le R06AE09. Le groupe générique auquel il appartient est le suivant : *Levocétirizine (Dichlorhydrate de) 5 mg – Xyzall® 5 mg, comprimé pelliculé*. Enfin, son SMR est considéré comme modéré par la HAS dans l'indication de l'AMM alors que l'ASMR par rapport aux autres antihistaminiques H1 oraux est vu comme inexistant dans le traitement de la rhinite allergique et de l'urticaire.

- **Indications thérapeutiques du Xyzall® 5 mg**

La lévocétirizine est indiquée dans le traitement des symptômes liés aux manifestations allergiques et notamment :

- le rhume des foins considéré comme une allergie saisonnière ;
- les allergies perannuelles qui se manifestent tout le long de l'année (allergies aux acariens, aux poussières, aux poils d'animaux) ;
- l'urticaire avec démangeaisons et rougeurs.

- **Composition en substances actives**

Un comprimé de Xyzall® 5 mg contient 5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine et un excipient en grande quantité, le lactose monohydraté à hauteur de 63,5 mg. Ce dernier étant un élément important de la composition du noyau.

La spécialité Xyzall® 5 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale avec un Y sur une face.

- **Posologie du Xyzall® 5 mg**

Le Xyzall® 5 mg est un médicament qui se prend par voie orale avec une boisson, pendant ou en dehors de repas. Il peut être prescrit à partir de l'âge de 6 ans à hauteur d'un comprimé par jour soit 5 mg de lévocétirizine en une prise quotidienne.

A noter que la forme galénique n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans et qu'aucune adaptation posologique n'est requise chez les personnes âgées sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

- **Le cas des personnes insuffisantes rénales**

Le principe actif ainsi que les métabolites du Xyzall® 5 mg sont essentiellement éliminés par le rein. Cela implique donc une adaptation de la posologie et de la fréquence d'administration du médicament en fonction des capacités rénales c'est-à-dire en fonction de la clairance à la créatinine. Afin d'apporter une réponse précise à ce type de patients, un tableau a été mis en place pour déterminer les doses et les fréquences d'administration selon les résultats de la clairance à la créatinine.

L'utilisation de ce tableau nécessite le calcul de la clairance en millilitres par minutes (ml/min) à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) et ce grâce à une formule :

Figure 13 : Calcul de la clairance à la créatinine [38]

$$\text{Clairance créatinine} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \times (0.85 \text{ pour les femmes})$$

Une fois la clairance à la créatinine obtenue, il suffit de consulter le tableau ci-dessous pour connaître la dose et la fréquence d'administration du Xyzall®. Cependant, en cas d'insuffisance rénale au stade terminal et chez les patients dialysés, l'utilisation de la molécule de lévocétirizine est contre-indiquée. Pareillement, pour les enfants atteints d'insuffisance rénale, la dose sera ajustée en fonction de la clairance rénale et du poids.

Tableau 22: Posologie et fréquence d'administration du Xyzall® 5mg selon la fonction rénale [38]

Groupe	Clairance créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> ou = à 80	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale sévère	50-79	1 comprimé une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	1 comprimé une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale sévère	<30	1 comprimé une fois tous les 3 jours
Insuffisance rénale au stade terminal et patient dialysé	<10	Contre-indiqué

A savoir qu'en cas d'insuffisance hépatique isolée, aucune adaptation posologique n'est requise.

Enfin, en fonction de l'indication thérapeutique traitée, le traitement pourra être :

- ✓ soit administré de façon ponctuelle le temps de l'exposition à l'allergène ;
- ✓ soit administré quotidiennement en continu lorsqu'il s'agit d'une rhinite allergique persistante.

- **Contre-indication et précautions d'emploi**

Trois contre-indications formelles existent pour le Xyzall® 5 mg, en l'occurrence l'insuffisance rénale sévère et l'hypersensibilité à un des composants du produit ou aux dérivés de la pipérazine. Et de part la présence de lactose dans la forme galénique, cette spécialité est également contre-indiquée en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou de déficit en lactase.

De plus, une précaution d'emploi sera émise en cas d'ingestion d'alcool. En effet, la prise concomitante d'alcool ou de tout autre dépresseur du SNC pourrait chez des personnes sensibles entraîner des effets néfastes sur le SNC.

- **Effets indésirables et Xyzall® 5 mg**

Afin de mettre en évidence d'éventuels effets indésirables dus à l'administration du Xyzall®, plusieurs études cliniques ont été réalisées. Ainsi pour des études réalisées chez des individus de sexe masculin et féminin âgés de 12 à 71 ans, 15,1% des patients du groupe de la lévocétirizine 5 mg et 11,3% des patients du groupe placebo ont manifesté au moins un effet indésirable et 91,6% de ces effets étaient d'intensité légère à modérée.

De même, au cours des différents essais cliniques, plusieurs types d'effets inopportuns ont été observés. Après avoir administré un comprimé de Xyzall® par jour à 935 personnes et un comprimé placebo à 771 personnes, il en résulte quatre principaux effets indésirables tels que :

- Céphalées : chez 3,2% des patients sous placebo et 2,6% des patients sous lévocétirizine ;
- Somnolence : chez 1,4% des patients sous placebo et 5,2% des patients sous lévocétirizine ;
- Sécheresse de la bouche : chez 1,6% des patients sous placebo et 2,6% des patients sous lévocétirizine ;
- Fatigue : 1,2% des patients sous placebo et 2,5% des patients sous lévocétirizine.

Dans l'ensemble, une tendance plus fréquente à la somnolence et à la fatigue est observée chez les patients traités par lévocétirizine (8,1% des patients) par rapport à ceux sous placebo (3,1%).

Après la commercialisation du Xyzall® 5 mg et grâce au système de pharmacovigilance, d'autres types d'effets indésirables très rares sont apparus. On notera par exemple des troubles visuels, des palpitations, des convulsions, une dyspnée, une myalgie, une prise de poids, des nausées, une possibilité d'hépatite et des anomalies du bilan biologique hépatique ou encore des réactions d'hypersensibilité relativement grave. Toutes ces réactions, relevées après la mise sur le marché du Xyzall®, restent très rares et ne remettent pas en cause la vente de cette spécialité.

S'il venait à y avoir un surdosage en Xyzall®, la principale conséquence clinique serait une somnolence. Dans cette situation, il n'existe pas d'antidote connu à la lévocétirizine, seul un lavage d'estomac est possible si l'ingestion est récente et la mise en place d'un traitement symptomatique.

- **Pharmacodynamie**

Regardant le mode d'action, la lévocétirizine se révèle comme un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs périphériques H₁ et ce de façon deux fois plus importante que la cétirizine. Cela s'explique par une constante K_i égale à 3,2 nmol/L pour la lévocétirizine et une constante K_i égale à 6,3 nmol/L pour la cétirizine (plus K_i est faible plus l'affinité de la molécule pour son récepteur est forte).

Tableau 23 : Propriétés pharmacodynamique du Xyzall 5mg [38]

Propriétés pharmacodynamiques du Xyzall 5 mg	
Constante Ki	Ki= 3,2 nmol/L
Demi-vie de dissociation	115 ± 38 min
Taux d'occupation des récepteurs H ₁	Après 4h : 90%
	A 24h : 57%

Pour prouver l'efficacité du Xyzall® 5 mg, une première étude *in vivo* a été réalisée entre la lévocétirizine 5 mg, la desloratadine 5mg et un placebo sur la réaction érythémato-papuleuse induite à l'histamine. Comparativement aux autres molécules, grâce à la lévocétirizine, une réduction des papules et de l'érythème, avec une intensité maximale pendant 12 heures et maintenue pendant 24 heures, est mise en évidence.

Des études *in vitro* ont également été menées afin de comprendre le mécanisme d'action de cet antihistaminique. Ces dernières montrent que la lévocétirizine permet une inhibition de la migration transendothéliale eotaxin-induite des éosinophiles à travers des cellules dermiques et bronchiques.

De plus, une étude menée *in vivo* chez 14 patients a permis de mettre en exergue trois effets inhibiteurs pendant les 6 premières heures de la réaction induite par l'exposition pollinique :

- Inhibition de la libération de VCAM-1 ;
- Modulation de la perméabilité vasculaire ;
- Diminution du recrutement des éosinophiles.

Enfin, après plusieurs études menées *versus* placebo chez des adultes et des enfants présentant une rhinite allergique saisonnière ou perannuelle, il en résulte que le Xyzall® 5 mg a une véritable action sur les symptômes, améliorant ainsi la qualité de vie.

Pour finir, deux études *versus* placebo ont confirmé le rôle de la lévocétirizine dans l'amélioration de la qualité de vie :

- ✓ Une première étude clinique sur 6 mois a confronté 551 patients adultes (dont 276 sous lévocétirizine) atteints d'une rhinite allergique persistante. Cette dernière montre que l'antihistaminique a été plus efficace que le placebo sur les symptômes globaux de la rhinite sur toute la durée de l'étude, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.
- ✓ Une seconde étude *versus* placebo a été menée chez 166 patients touchés par une urticaire chronique idiopathique. D'une part, 85 patients ont pris le placebo et d'autre part 81 patients ont pris le Xyzall® 5 mg une fois par jour pendant 6 semaines. Une réduction significative de la sévérité du prurit pendant toute la durée du traitement sous lévocétirizine et une nette amélioration de la qualité de vie ont été constatées.

- **Pharmacocinétique du Xyzall® 5 mg des laboratoires UCB Pharma**

Il s'agit d'un profil pharmacocinétique linéaire indépendant du temps et de la dose et avec une faible variabilité interindividuelle.

Tableau 24 : Etapes pharmacocinétiques du Xyzall® 5mg [38]

Etapes pharmacocinétiques	Résultats
ABSORPTION	<p>Absorption rapide</p> <p>Concentration max 0,9h après la prise</p> <p>Etat d'équilibre atteint après 2 jours</p> <p>Concentration max après une dose unique de 5 mg : 270 ng/ml</p> <p>Concentration max après des doses répétées de 5 mg : 308 ng/ml</p> <p>Biodisponibilité indépendante de la dose et des aliments</p>
DISTRIBUTION	<p>Liaison protéines plasmatiques : 90%</p> <p>Volume de distribution faible : 0,4 l/kg</p>
METABOLISATION	<p>Fraction métabolisée < à 14% de la dose</p> <p>Voies métaboliques empruntées:</p>

ELIMINATION

l'oxydation aromatique, la *N*- et *O*-déalkylation et la conjugaison taurine ;

Demi-vie plasmatique : $7,9 \pm 1,9$ heures ;

Clairance corporelle totale apparente moyenne : 0,63 ml/min/kg ;

Elimination principalement urinaire avec 85,4% de la dose absorbée ;

Elimination fécale : 12,9%

De part sa faible métabolisation et l'absence de potentiel inhibiteur enzymatique, le Xyzall® 5 mg a finalement peu de chance d'interagir avec d'autres molécules.

Et l'élimination de la lévocétirizine étant essentiellement rénale, il est nécessaire d'ajuster la posologie et la fréquence d'administration en fonction de la clairance à la créatinine.

- **Liste des excipients et conservation du produit**

Au sein du comprimé de Xyzall® 5 mg se distingue les excipients qui composent :

✓ le noyau : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

et

✓ le pelliculage : OPADRY-1-7000 [hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400].

Il n'existe pas de conditions particulières de conservation pour la spécialité médicamenteuse Xyzall® 5 mg, elle se conserve maximum 4 ans.

3.2.2.2. Les caractéristiques de la spécialité générique : Lévocétirizine 5 mg des laboratoires Sandoz [48]

Toujours dans l'intention de comprendre les refus de substitution rencontrés à l'officine, nous allons examiner le RCP de la lévocétirizine des laboratoires Sandoz. L'objectif étant de voir s'il existe de réelles différences entre le princeps Xyzall® 5 mg et son générique, différences qui pourraient avoir un impact sur l'efficacité de la molécule.

Les laboratoires Sandoz ont obtenu l'AMM pour la lévocétirizine 5 mg le 1^{er} mars 2003, soit quasiment 8 ans après l'autorisation accordée au laboratoire UCB Pharma pour

commercialiser le Xyzall® 5 mg. Concernant les génériques, la commission de transparence n'évalue ni le SMR ni l'ASMR. Les autorités sanitaires considèrent cela comme inutile et nous invitent à nous référer aux avis rendus pour la spécialité de référence du groupe générique auquel appartient le médicament, c'est-à-dire le Xyzall® 5 mg. Tout comme son princeps, la lévocétirizine *Sandoz* a un SMR modéré au regard de l'indication de l'AMM et un ASMR de niveau V. Le Xyzall® et ses génériques n'apportent pas de nouveautés particulières par rapport aux autres antihistaminiques déjà présents sur le marché.

Comme la spécialité de référence, la lévocétirizine *Sandoz* appartient au groupe générique suivant: *LEVOCETIRIZINE (DICHLORHYDRATE DE)- XYZALL® 5 mg, comprimé pelliculé*. Et elle appartient à la classe thérapeutique des antihistaminiques à usage systémique, dérivé de la pipérazine, code ATC *R06AE09*.

- **Indications thérapeutiques**

La lévocétirizine 5 mg des laboratoires *Sandoz* est utilisée afin de soulager les symptômes dus aux affections allergiques lors :

- D'allergies saisonnières comme le rhume des foins ;
- D'allergies perannuelles comme les allergies aux acariens ou aux poils d'animaux qui se manifestent indépendamment des saisons ;
- D'un urticaire idiopathique chronique.

- **Composition et galénique de notre spécialité générique**

Chaque comprimé de lévocétirizine *Sandoz* contient :

- 5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine, c'est-à-dire l'équivalent de 4,2 mg de lévocétirizine ;

et

- 64,0 mg de lactose monohydraté.

La lévocétirizine 5 mg *Sandoz* se présente sous forme de comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe et avec l'inscription « L9CZ » sur une face et « 5 » sur l'autre face.

- **Administration et posologie dans des conditions normales d'utilisation**

Mode d'administration : il convient de prendre la lévocétirizine avec une boisson pendant ou en dehors des repas en prise quotidienne.

Posologie en fonction de l'âge :

- chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus : 5 mg par jour de lévocétirizine en une seule fois par jour ;
- chez les enfants de 6 à 12 ans : 5mg par jour de lévocétirizine ;
- chez les personnes âgées : il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie lorsque la fonction rénale est normale.

- **En cas d'insuffisance rénale**

Comme pour la spécialité de référence, le principe actif et ses métabolites étant essentiellement éliminés par voie urinaire, il convient d'ajuster la posologie et la fréquence d'administration de la lévocétirizine en fonction des capacités rénales de la personne.

Comme précédemment, il faut calculer la clairance de la créatinine en ml/min grâce à la créatinine sérique et à la formule décrite antérieurement. Le RCP du générique *Sandoz* affiche donc la formule permettant d'estimer les capacités rénales d'un individu et le tableau indiquant la posologie et la fréquence d'administration selon l'état de la fonction rénale.

- **Contre-indication et précautions d'emploi**

La prise de cet antihistaminique est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et lorsqu'il existe une hypersensibilité à la lévocétirizine, à un des composants du produit, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine. Et de part la présence de lactose, on ne doit pas donner de lévocétirizine aux personnes souffrant de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Il est également recommandé de ne pas dépasser la dose préconisée, d'éviter l'administration aux enfants de moins de 6 ans, d'éviter l'ingestion concomitante d'alcool et de rester vigilant chez les sujets épileptiques ou à risque de convulsions.

- **Les effets indésirables induits par la lévocétirizine 5 mg**

Nous allons ici énoncer les effets indésirables le plus souvent rencontrés sans nous attarder sur ceux dont la fréquence est rare, voire très rare.

Parmi les effets indésirables rapportés, il y a :

- Les effets indésirables fréquents : somnolence, fatigue, vertiges, céphalées, troubles gastro-intestinaux type douleurs abdominales, nausées, sécheresse buccale ou encore des problèmes respiratoires tels que pharyngite ou rhinite.
- Les effets indésirables peu fréquents : agitation, paresthésie, diarrhée, asthénie, malaise voire des affections cutanées comme un prurit ou un rash.

En cas de surdosage, les principaux symptômes sont dus aux effets sur le SNC et aux effets anticholinergiques. Ainsi, après ingestion d'une dose cinq fois supérieure à celle recommandée dans des conditions normales d'utilisation, on aura un panel d'effets tels que : confusion, vertiges, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, tachycardie, tremblements et rétention urinaire.

Remarque :

Les sensations de fatigue et de somnolence, induits par la lévocétirizine, sont à prendre en compte lors de l'exercice d'une profession dangereuse ou lors de la conduite de machines. Il est nécessaire dans ces cas là de tester sa réponse au traitement et d'éviter toute prise de substances dépressives pour le SNC.

- **Mode d'action et pharmacodynamie**

La lévocétirizine est le *R'*-énantiomère de la cétirizine et un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs périphériques H₁.

Le RCP de la spécialité générique indique les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le Xyzall® :

- une constante $K_i=3,2$ nmol/L pour la lévocétirizine et une constante $K_i=6,3$ nmol/L pour la cétirizine. Cela signifie que la lévocétirizine a une affinité plus importante pour les récepteurs H₁ que son homologue la cétirizine.
- une demi-vie de dissociation égale à 115 ± 38 min ;
- un taux de fixation aux récepteurs après administration d'une dose unique de 90% à la 4^{ème} heure et de 57% à 24 heures.

Si on compare les RCP de la spécialité de référence et de son générique des laboratoires *Sandoz*, force est de constater que les deux descriptifs font renvoi aux mêmes études pharmacodynamiques. Les résultats sont identiques en termes d'amélioration de la qualité de vie, pour ce qui est de la comparaison à un placebo ou encore pour ce qui est du mécanisme d'action.

En bref, les deux résumés affirment que la lévocétirizine en tant que principe actif, a une véritable action sur les symptômes globaux de la rhinite allergique améliorant ainsi la qualité de vie des patients. D'un point de vue pharmacologique, elle inhiberait la phase précoce de la réaction allergique induite par l'histamine, elle diminuerait la migration de plusieurs cellules et la libération de médiateurs de l'inflammation impliqués dans la phase tardive de la réaction allergique.

Concernant l'équivalence, 5 mg de lévocétirizine ont le même effet que 10 mg de cétirizine. Dans les deux cas, l'effet sur les réactions cutanées provoquées par l'histamine n'est pas fonction des concentrations plasmatiques.

- **Pharmacocinétique du générique Sandoz**

Plusieurs étapes interviennent sur le devenir de la lévocétirizine au sein de l'organisme et lui façonnent un profil pharmacocinétique linéaire, indépendant du temps et de la dose, avec une faible variabilité individuelle.

Comme pour les propriétés pharmacodynamiques, le RCP de la lévocétirizine *Sandoz* livre des données pharmacocinétiques identiques à celles étayées dans le RCP du Xyzall® 5 mg :

- Une absorption rapide et importante après administration par voie orale ;
- Une biodisponibilité indépendante de la dose et de la prise alimentaire ;
- Des concentrations plasmatiques identiques au Xyzall® 5 mg ;
- Une distribution restreinte avec un volume de distribution faible de 0,4 L/Kg ;
- Une élimination principalement urinaire (85,4% de la dose absorbée), avec une demi-vie plasmatique de 7,9h ± 1,9 h et une clairance corporelle totale moyenne chez l'adulte de 0,63 ml/min/Kg.

La lévocétirizine étant une molécule faiblement métabolisée et sans potentiel inhibiteur enzymatique, elle est peu encline aux interactions médicamenteuses.

Remarque :

L'élimination presque exclusivement rénale explique la mise en place d'une adaptation de la posologie et de la fréquence d'administration chez des personnes ayant une fonction rénale altérée. D'où la réalisation d'un tableau permettant d'ajuster le traitement en fonction de la clairance à la créatinine.

- **Liste des excipients**

D'un côté le noyau est composé de lactose monohydraté, de cellulose microcristalline et de stéarate de magnésium. De l'autre, le pelliculage est fait d'hypromellose (E464), de dioxyde de titane (E171) et de macrogol 400.

- **Durée de conservation et conditions de conservation**

La spécialité médicamenteuse Lévocétirizine 5 mg *Sandoz* se conserve pendant 3 ans dans son emballage extérieur d'origine et à l'abri de l'humidité.

3.2.2.3 Analyse et comparaison du Xyzall® 5 mg avec son générique des laboratoires Sandoz [38] [39]

La comparaison des RCP de nos deux spécialités antihistaminiques a mis en avant beaucoup de similitudes. Que cela soit d'un point de vue pharmacodynamique ou pharmacocinétique, les résultats sont identiques. A part quelques disparités au sein de la composition ou des excipients, rien ne vient justifier une moindre efficacité du médicament générique.

- **Quelques nuances relevées au sein des RCP**

- ✓ La quantité de principe actif : dans les deux cas, le comprimé contient 5 mg de dichlorhydrate de lévocétirizine. Or le RCP du générique précise que cela correspond exactement à 4,2 mg de lévocétirizine. Cette précision ne figure pas dans le RCP du Xyzall®.
- ✓ La teneur en lactose : le médicament princeps contient 63,5 mg de lactose monohydraté alors que la lévocétirizine *Sandoz* n'en contient que 64 mg. Cette légère différence de dosage ne joue pas sur l'activité du principe actif.

✓ La durée de conservation : elle est de 4 ans pour le Xyzall® 5 mg et de 3 ans pour le générique *Sandoz*.

- **Une nuance qui peut avoir son importance**

Au sein de la spécialité de référence, il y a un excipient en plus par rapport à la formule du médicament générique. En effet, le Xyzall® contient de la *silice colloïdale anhydre* alors que la lévocétirizine *Sandoz* n'en possède pas. Cet excipient minéral solide est un lubrifiant d'écoulement des poudres et des granulés. C'est en fait un régulateur d'écoulement dont la présence est facultative mais qui est capable d'absorber l'eau ou les liquides empêchant ainsi l'agglomération des particules d'excipients et de principe actif. Elle remplit les irrégularités à la surface des particules et crée un film qui les isole les uns des autres. La *silice colloïdale anhydre* est donc utilisée pour améliorer la fluidité du mélange. [30] [40]

Les laboratoires *Sandoz* ont fait le choix de ne pas intégrer cet excipient à leur spécialité générique. A partir de là, trois hypothèses peuvent être émises :

- La première consiste à dire que la teneur en lactose plus importante dans la lévocétirizine *Sandoz* (plus 0,5mg par rapport au Xyzall®) permettrait de combler l'absence de silice colloïdale anhydre. Or le lactose, utilisé comme diluant, appartient également à la liste des excipients à effet notoire. Dans ce cas, on considère que le lactose est capable de remplacer la silice et que cela ne nuira pas à la bonne dissolution du mélange.
- La deuxième hypothèse serait de penser que la *silice colloïdale anhydre* a été évincée de la composition du médicament générique pour des raisons économiques. C'est finalement un élément facultatif qui pourrait augmenter le coût de revient du médicament.
- La dernière hypothèse pourrait justifier le refus de substitution de la part des patients. Pendant mon enquête à l'officine, plusieurs patients ont refusé la délivrance du générique du Xyzall® avec pour principal argument une moindre efficacité. Le fait de modifier les excipients a-t-il pu modifier la faculté de désagrégation du comprimé générique au sein de l'organisme ? Ce qui engendrerait une moins bonne absorption de la molécule et une efficacité tronquée.

A part ces dissemblances, aucun autres éléments ne pourraient expliquer que le générique soit moins efficace que son princeps sur les symptômes de l'allergie. Outre la présence ou non de la silice colloïdale anhydre, les deux RCP font références aux mêmes études cliniques et donnent des résultats pharmacocinétiques identiques.

- **La théorie et la pratique**

Même si en théorie, les deux spécialités semblent analogues, le refus de substitution n'est pas rare. La principale raison, hormis la méfiance par rapport aux médicaments génériques, est la moindre efficacité. Sur une période de 2 mois et 34 ordonnances, quatre refus de substitution pour le Xyzall® 5 mg ont été relevés.

➤ Ordonnance n° 1 (cf. annexe 2) :

Il s'agit d'une femme de 43 ans, elle se présente avec une ordonnance de Xyzall® 5 mg établit par son médecin généraliste et valable pour 3 mois de traitement. La mention « *Non substituable* » en lettres manuscrites est apposée car la patiente ne souhaite pas le générique. Elle explique alors qu'elle a déjà pris de la lévocétirizine en générique et qu'elle s'est sentie moins soulagée. Les symptômes de son allergie ont été plus probant qu'avec le princeps. Suite à cela, son médecin traitant a consenti à noter la mention « *Non substituable* » pour que nous ne puissions plus effectuer la substitution.

➤ Ordonnance n°3 (cf. annexe 2) :

Un homme se présente à l'officine avec une ordonnance d'un médecin généraliste (en l'occurrence un remplaçant de son médecin traitant) pour sa femme de 41 ans. Sur la prescription figure trois spécialités utilisées dans le traitement des symptômes de l'allergie : le Multicrom® collyre, l'Allergodil® en pulvérisation nasale et le Xyzall® 5mg. Même si la mention « *Non substituable* » n'est pas inscrite sur l'ordonnance, le patient refuse catégoriquement la substitution. Il affirme que son épouse est trop sujette aux problèmes d'allergies pour pouvoir accepter le générique. Ce patient met en avant la différence d'excipients qu'il peut y avoir entre les deux spécialités et qui pourrait générer une intolérance de la part de son épouse. Or si l'on reprend l'analyse faite précédemment entre le princeps et son générique, la liste des excipients est quasiment identique. En effet, à part un excipient présent en plus dans la spécialité de référence (la silice colloïdale anhydre) et une différence de 0,5 mg de lactose monohydraté, aucun

ingrédient en plus ou différent n'est retrouvé dans la lévocétirizine des laboratoires *Sandoz*. Le risque de faire une allergie avec le générique et non avec le princeps est donc un argument futile. Malheureusement, comme ce monsieur, beaucoup de patients ont peur de prendre les médicaments génériques. Une mauvaise presse dans les médias associée à une non-communication du gouvernement en faveur du développement des médicaments génériques ne rassurent pas les patients. Ils ont à la fois peur de réagir négativement à la molécule et peur de ne pas être soigné comme il se doit. Ici, le patient a préféré payer le Xyzall® 5mg plutôt que de bénéficier du tiers-payant.

➤ Ordonnance n=° 4 (cf. annexe 2) :

Il s'agit d'une dame de 65 ans avec une ordonnance de son médecin généraliste. La prescription contient 3 spécialités utilisées dans le traitement de l'asthme allergique persistant : un antihistaminique le Xyzall® 5 mg, un corticoïde inhalé le Sérétide Diskus® 250/50 µg par dose et un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes le Singulair® 10 mg. La mention « *Non substituable* » apparaît devant chacune des spécialités car la patiente ne souhaite absolument pas changer de traitement. Elle s'estime actuellement bien soulagée et équilibrée et a peur de voir revenir son asthme si elle prend les génériques. Le refus de substitution concerne les trois médicaments de l'asthme et pas uniquement l'antihistaminique. Le problème n'est donc pas le générique des laboratoires *Sandoz* mais une simple méfiance à l'égard des génériques.

➤ Ordonnance n=° 31 (cf. annexe 2) :

Un homme se présente avec une prescription de Xyzall® 5 mg à hauteur de un comprimé par jour pendant 6 mois. Il s'agit d'un traitement de fond de l'allergie établi par un médecin généraliste. Sur l'ordonnance figure la mention « *Non substituable* » en toutes lettres. Après avoir établi le dialogue, il m'a expliqué avoir essayé plusieurs fois le générique toutefois il lui semble moins efficace. Il a donc demandé à son médecin traitant d'apposer la mention « *Non substituable* ». Typiquement, c'est le cas d'une personne qui n'est pas forcément réfractaire à la substitution mais après avoir tenté le générique, il a constaté un moindre bénéfice sur le soulagement de ses allergies. Il est alors difficile d'expliquer scientifiquement ce constat puisque selon les études de bioéquivalence, la lévocétirizine *Sandoz* donne les mêmes concentrations plasmatiques que le princeps.

- **Conclusion**

Au vu de notre analyse, la seule véritable différence est l'absence de *silice colloïdale anhydre* au sein du médicament générique. Cet excipient aux propriétés lubrifiantes permet de faciliter la désagrégation du comprimé mais il reste facultatif. Le choix des laboratoires Sandoz de ne pas l'intégrer dans leur composition n'est donc pas censé altérer les capacités de la molécule. Malgré tout, dans la pratique quotidienne, les personnes se plaignent d'une moindre efficacité.

Comme pour la comparaison de l'Inexium® avec son générique, l'affirmation formelle que le Xyzall® est plus efficace que la lévocétirizine Sandoz n'est pas possible. La majorité des patients vont très bien accepter la substitution et seront soulagés avec le générique alors que certains patients se plaindront d'une moindre efficacité. Cela dépendra de facteurs inhérents à chaque individu. Là encore, il faut établir le dialogue avec les patients et avoir un discours pédagogique.

3.3. Substitution : la bonne conduite à adopter au comptoir

Les médicaments génériques ayant mauvaise presse, c'est à nous professionnels de santé de collaborer ensemble et d'établir le dialogue avec nos patients pour expliquer le principe de substitution. Une partie de la population reste réfractaire aux médicaments génériques : manque de confiance, méfiance, peur des réactions allergiques. Le scepticisme ambiant, les rumeurs et polémiques autour des génériques ne font qu'accentuer le malaise et rendent de plus en plus difficile notre rôle de pharmacien.

L'objectif est donc de mettre en œuvre diverses actions pour obtenir la confiance de nos concitoyens et faire qu'ils se sentent en sécurité vis-à-vis de la politique de santé.

3.3.1. Comment bien dispenser un générique

La dispensation d'un médicament quel qu'il soit fait partie intégrante de l'acte pharmaceutique. Chaque pharmacien, lorsqu'il réceptionne une ordonnance, doit analyser la prescription dans son ensemble. Si tout lui semble correct, il pourra délivrer les médicaments avec un panel de conseils de bon usage pour que le patient ait une bonne compréhension de son traitement et une bonne observance. Lors de la substitution, une démarche similaire doit être entreprise afin d'obtenir les mêmes résultats : compréhension et observance. [41]

A l'heure où la population éprouve une certaine méfiance envers les médicaments génériques, il faut essayer de trouver des alternatives pour mieux les dispenser. Mais pour cela, nous ne devrions pas être les seuls professionnels de santé à nous impliquer, l'ensemble du corps médical et notamment les médecins devraient expliquer à leurs patients le bien-fondé de la substitution et les rassurer.

- **Comment améliorer la confiance de nos patients ?**

- Première notion importante et que recommande l'Académie de Pharmacie, c'est la prescription obligatoire en DCI. Mettre en place cette mesure, dans le sens où le patient s'identifie souvent à la prescription de son médecin, est judicieux. Ainsi lors de la substitution, il n'y aurait plus de discordance entre ce qu'a ordonné le médecin et ce que dispense le pharmacien. Bien souvent, nous sommes confrontés au fait que nous ne délivrions pas ce qui est noté sur l'ordonnance. Il nous faut alors expliquer le droit de substitution et la notion de tiers-payant contre générique. A partir de là, plusieurs situations sont possibles : le patient comprend et intègre la notion de générique, le patient comprend mais reste sceptique quant au fait qu'on puisse lui mettre autre chose, le patient est totalement réfractaire et exige d'avoir le princeps comme l'a inscrit le prescripteur. Cette différence de dénomination entre la spécialité de référence et son générique fait naître chez le patient un sentiment de méfiance qui peut affecter la bonne observance du traitement. [32] [41]
- Deuxième élément important, il s'agit de la part du pharmacien d'officine de toujours travailler avec le même laboratoire génériqueur. Il faut éviter de changer trop régulièrement le conditionnement afin de ne pas perturber les patients. Cela est notamment vrai pour les traitements chroniques qui concernent beaucoup de personnes âgées. Elles ont souvent l'habitude de se repérer à la couleur ou à la forme de la boîte et des comprimés. Il convient alors pour le pharmacien d'habituer sa clientèle à une marque de médicaments génériques pour fidéliser les personnes et conserver leur confiance. De même, il faut savoir choisir des spécialités génériques pour lesquelles le nom est bien visible sur le conditionnement secondaire pour éviter les risques de confusions. [41]

- Dernier concept essentiel, la collaboration entre les soignants. Les médecins ne pouvant pas connaître toutes les nuances de chaque spécialité au sein d'un groupe générique, il convient de laisser le pharmacien choisir la spécialité la plus appropriée pour la substitution en termes de bénéfices/risques, de conditionnement, d'excipients et de forme galénique. Cela permettra d'adapter au mieux les traitements médicamenteux des patients et ce dans un climat de coopération et de confiance. [41]

Remarque :

La prescription en DCI est obligatoire pour tous les médecins depuis le 1^{er} janvier 2015. C'est une mesure importante qui permettra une substitution plus facile et moins souvent contredite.

- **Conseils aux patients**

- Chaque pharmacie travaillant avec un laboratoire génériqueur en particulier, les patients peuvent être confrontés à des changements de conditionnement s'ils passent d'une pharmacie à une autre. Pour des raisons d'équilibre du traitement et pour diminuer les risques de confusions, on conseille donc aux patients de se fournir principalement dans la même officine notamment pour les traitements chroniques.
- De même, pour comprendre correctement le traitement et être rassuré, les patients ne doivent pas hésiter à poser des questions à leurs médecins et à leurs pharmaciens. Le fait d'apporter des réponses claires à leurs interrogations ne fera qu'améliorer leur discernement vis-à-vis des médicaments et cela maintiendra la bonne observance du traitement.
- Enfin, toujours dans le sens du dialogue, on conseille aux patients de rester critiques à l'égard de ce qu'ils peuvent entendre dans les médias. Certains journalistes ont parfois tendance à être alarmiste lorsqu'une spécialité médicamenteuse est retirée du marché ou tout simplement lorsqu'un retrait de lots survient. Certains reportages ne sont également pas en faveur des médicaments génériques et sont susceptibles d'engendrer des situations de stress ou de rejet vis-à-vis d'un traitement. On conseille donc à nos patients de toujours se référer à leurs médecins et leurs pharmaciens avant de prendre une quelconque décision basée sur une information dans les médias.

3.3.2. Le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite

3.3.2.1. Définition

On entend par médicaments à marge thérapeutique étroite, des médicaments pour lesquels la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible. Autrement dit, la dose minimale efficace est proche de la dose maximale tolérable. Ainsi, une variation de dose ou de concentration même légère peut être responsable d'un échec thérapeutique et/ou de l'apparition d'effets indésirables graves. Afin de contrôler au mieux la prise de ce type de spécialités médicamenteuses, un suivi régulier des concentrations sanguines est réalisé. [25]

Une liste non exhaustive, et somme toute approximative des classes thérapeutiques contenant des médicaments à marge thérapeutique étroite peut être établie : [25] [41]

- ✓ Anticonvulsivants : carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital, valproate de sodium...;
- ✓ Antiarythmiques : amiodarone, cibenzoline, disopyramide, propafénone, flécaïnide et sotalol;
- ✓ Anticoagulants oraux antivitamine K: fluindione, warfarine, acénocoumarol;
- ✓ Digitaliques : digoxine et digitaline;
- ✓ Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate...;
- ✓ Antalgique opioïde fort : le fentanyl en dispositif transdermique (Durogésic®);
- ✓ Hormone thyroïdienne : la lévothyroxine (Levothyrox®) ;
- ✓ La théophylline et ses dérivés...

Pour chacune de ses molécules, une faible variation des concentrations plasmatiques peut influencer sur la bonne efficacité du traitement et/ou sur l'apparition d'effets indésirables. La substitution de ce genre de médicaments constitue donc une opération à mener avec vigilance.

3.3.2.2. Substitution et médicaments à marge thérapeutique étroite

La substitution d'un médicament princeps à marge thérapeutique étroite par un médicament générique est une opération délicate à réaliser. En effet, une légère différence de concentration peut avoir des conséquences plus ou moins graves.

Dans la plupart des cas, lorsqu'un patient est équilibré avec un médicament à marge thérapeutique étroite, il vaut mieux éviter de changer son traitement et de substituer avec un générique. Cependant, en cas de substitution, il sera nécessaire de vérifier la stricte bioéquivalence entre les deux spécialités et faire un suivi plus rapproché du patient le temps de la transition. Cela permettra notamment d'adapter les doses au besoin.

Les médicaments génériques à marge thérapeutique étroite font tout de même l'objet d'une réglementation plus stricte. Afin de prouver leur bioéquivalence avec la spécialité de référence, les intervalles de confiance de leurs paramètres pharmacocinétiques doivent être inclus dans une fourchette resserrée à [90-111%] au lieu de [80-125%]. [25]

3.3.2.3. Des exceptions à la substitution

- **La lévothyroxine [41] [42]**

Le lévothyroxine, dont la spécialité de référence est le Levothyrox[®], est indiquée dans le traitement de l'hypothyroïdie et lorsqu'il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (thyroïdostimuline ou *Thyroid-Stimulating Hormone*). Elle fait partie des substances à marge thérapeutique étroite pour lesquelles l'adaptation posologique est extrêmement précise, de l'ordre d'une dizaine de microgrammes. Par conséquent, la substitution de cette molécule reste très délicate. Des perturbations mêmes minimales de l'exposition pouvant être responsables d'un déséquilibre du traitement.

Considérant ce fait, l'ANSM a établi des recommandations destinées aux médecins et pharmaciens concernant la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique. Ces recommandations qui datent de mai 2005 précisent notamment que : « *Compte tenu des variations individuelles possibles, l'Afssaps (nouvellement l'ANSM) a souhaité informer les prescripteurs que, en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique (...), une surveillance de l'équilibre thérapeutique est nécessaire chez certains types de patients (...) et dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir.* » L'ANSM préconise ainsi une évaluation clinique

voire biologique si nécessaire avec un contrôle de la TSH dans les 6 à 8 semaines après la substitution. Cette mise en garde figure sur le répertoire des médicaments génériques.

Le passage de la spécialité de référence Levothyrox® à une spécialité générique nécessite d'en informer le médecin prescripteur afin qu'une surveillance soit réalisée. Dans ce contexte, en pratique à l'officine, la substitution de cette spécialité ne se fait qu'avec parcimonie et précautions. De plus, bien souvent la mention « *Non substituable* » est accolée au nom de la spécialité et ne permet pas de délivrer le générique.

- **Les antiépileptiques [41] [43]**

Les médicaments antiépileptiques font également parti des spécialités à marges thérapeutiques étroites. Leur substitution ayant préoccupée et interpellée le corps médical prenant en charge l'épilepsie, l'ANSM s'est penchée sur le cas. Cette dernière a donc émis en juillet en 2008 une information destinée aux professionnels de santé sur la substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie.

Après une enquête nationale officielle de pharmacovigilance, il en ressort que « *l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause* ». Malgré tout, au vu du caractère traumatisant d'une crise d'épilepsie et du rôle favorisant des situations anxiogènes, l'ANSM a décidé que : « *Si le médecin estime que le patient a des réticences ou a fortiori des craintes, le médecin peut s'opposer à la substitution en portant la mention « Non substituable » sur l'ordonnance* ».

Concernant les pharmaciens, l'ANSM précise aussi: « *le cas où le patient exprimerait des réticences ou des craintes vis-à-vis de la substitution, le pharmacien peut s'abstenir de substituer le traitement prescrit* ». Il convient donc de vérifier la présence ou non de la mention « *Non substituable* » et le cas échéant de discuter avec le patient pour voir si la substitution de son médicament antiépileptique ne génère d'angoisse. Dans l'hypothèse où se serait le cas, le princeps sera préféré.

3.3.3. Les médicaments auto-génériques

3.3.3.1 Définition et exemples

Par définition, un auto-générique est obtenu lorsqu'un laboratoire pharmaceutique fabrique lui-même les génériques des médicaments princeps qu'il commercialise et qui ont perdu leurs brevets. La même chaîne de production est utilisée mais le conditionnement se fait sous le nom générique. Au final, le médicament présente la même molécule, le même dosage, la même forme galénique et les mêmes excipients. L'auto-générique est donc une copie conforme du médicament princeps. [44]

Les grandes entreprises pharmaceutiques ont adopté le créneau de l'auto-générique afin de minimiser les pertes financières engendrées par la chute des brevets de leurs « *blockbusters* ». Des géants mondiaux du médicament comme les laboratoires *Pfizer*, *Sanofi Aventis*, *Merck & Co* ou encore *Novartis*, produisent maintenant leurs propres génériques. Le laboratoire *Pfizer* produit des génériques sous son propre nom alors que *Sanofi Aventis*, *Merck & Co* et *Novartis* ont créé leur propre marque de médicaments génériques. C'est ainsi que le laboratoire *Zentiva* représente les génériques du laboratoire *Sanofi Aventis*, le laboratoire *Mylan* ceux de *Merck & Co* et le laboratoire *Sandoz* les spécialités génériques de *Novartis*. [45] [46] [48]

Quelques exemples de médicaments auto-génériques peuvent être donnés.

Tableau 25 : Exemples de médicaments princeps et auto-génériques

Laboratoires	Médicaments princeps	Auto-génériques
<i>Zentiva pour Sanofi Aventis</i>	Oroken® 200 mg	Cefixime 200 mg <i>Zentiva</i>
	Plavix® 75 mg	Clopidogrel 75 mg <i>Zentiva</i>
	Cordarone® 200 mg	Amiodarone 200 mg <i>Zentiva</i>
	Lasilix® 20 et 40 mg	Furosémide 20 et 40 mg <i>Zentiva</i>
<i>Pfizer</i>	Tahor® 10, 20, 40, 80 mg	Atorvastatine 10,20, 40, 80 mg <i>Pfizer</i>
	Amlor® 5 et 10 mg	Amlodipine 5 et 10 mg <i>Pfizer</i>

	Viagra® 50 et 100 mg	Sildénafil 50 et 100 mg <i>Pfizer</i>
	Débridat® 100 et 200 mg	Trimébutine 100 et 200 mg <i>Pfizer</i>
	Effexor® 37,5 et 75 mg	Venlafaxine 37,5 et 75 mg <i>Pfizer</i>
<i>Mylan pour Merck & Co</i>	Cardensiel® 1.25, 2.5, 3.75, 5, 7.5 et 10 mg	Bisocé® 1.25, 2.5, 3.75, 5, 7.5 et 10 mg <i>Mylan</i>
	Glucophage® 500, 850 et 1000 mg	Metformine 500, 850 et 1000 mg <i>Mylan</i>
<i>Sandoz pour Novartis</i>	Tareg® 40,80 et 160 mg	Valsartan 40,80 et 160 mg <i>Sandoz</i>
	Femara® 2.5 mg	Létrozole 2.5 mg <i>Sandoz</i>
	Lescol LP® 80 mg	Fluvastatine LP 80 mg <i>Sandoz</i>

L'américain *Pfizer*, en 2012 pour ne pas perdre trop de part de marché sur le volume de l'atorvastatine, a sorti son auto-générique deux fois moins cher. Le Tahor® représentait 400 millions d'euros de recettes en France. Pour avoir subi une baisse de 19% des bénéfices nets du groupe au premier trimestre 2012 suite à la sorti du générique du Tahor aux Etats-Unis, l'américain ne comptait pas perdre l'ascendant sur les ventes en France sans lutter. [47]

C'est donc pour éviter de trop grandes pertes financières, que les laboratoires essaient de mettre sur le marché leurs propres génériques.

3.3.3.2 Avantages et inconvénients

- **Les avantages**

Les auto-génériques jouissent de nombreux points positifs :

- ✓ Comme ils proviennent bien souvent de la même chaîne de production, ils ont la même molécule, le même dosage, les mêmes excipients, la même forme galénique et un conditionnement similaire ;
- ✓ Avec les auto-génériques, on évite de déstabiliser le traitement des patients ;

- ✓ La notion d'auto-générique a pour effet de rassurer les patients. Ils sont alors plus confiants, moins réticents et ils acceptent plus facilement la substitution ;
- ✓ Le risque d'allergie au générique est nul ;
- ✓ Le pharmacien est assuré de délivrer exactement le même médicament et est certain de l'effet thérapeutique attendu chez le patient.

- **Les inconvénients**

Malgré tout, il demeure des obstacles à la délivrance de tous les médicaments princeps en auto-génériques. Les officines travaillent souvent avec un voire deux laboratoires génériqueurs. L'objectif étant de fidéliser les clients à une marque de générique pour éviter de les déstabiliser et les habituer à avoir toujours les mêmes boîtes. Or les auto-génériques proviennent de différents laboratoires pharmaceutiques et un pharmacien ne peut avoir dans son officine tous les auto-génériques du marché et ne délivrer que cela. D'une part, ce serait difficile à gérer en termes de stock et de commandes et d'autre part les patients ne seraient pas pour autant moins perturbés. En effet, le fait de changer de laboratoire génériqueur pour chaque médicament peut aussi être facteur de confusion.

- **Conclusion**

Finalement, la substitution des princeps par leurs auto-génériques ne doit pas être systématique. Il faut user de cela comme un outil, une aide à la délivrance lorsqu'un patient est réticent, allergique ou s'il y a un risque potentiel d'erreurs dans la prise médicamenteuse. Pour le reste, si les personnes sont réceptives aux médicaments génériques et s'il n'y a pas de contre-indications particulières, on peut substituer avec la marque de générique présente dans l'officine. Le tout étant de rester vigilant à la présence d'excipients à effets notoires et de s'assurer de la bonne observance du traitement.

CONCLUSION

La consommation médicamenteuse en France étant l'une des plus élevées d'Europe, afin de palier le déficit de la Sécurité Sociale, les médicaments génériques se présentent comme une solution performante pour faire des économies. Malheureusement, une partie de la population reste sceptique et méfiante vis-à-vis de ces spécialités génériques et la substitution à l'officine peut parfois s'avérer difficile.

Néanmoins, ces médicaments bénéficient de contrôle de qualité rigoureux au même titre que les princeps. L'ANSM ainsi que l'EMA mettent tout en œuvre pour assurer la pérennité et la qualité des spécialités génériques en Europe. De même, les études de bioéquivalences réalisées par les laboratoires génériqueurs sont soumises à évaluations avant que ne soit accordée l'AMM.

Pour autant, après avoir interrogé de nombreux patients ne souhaitant pas les médicaments génériques et en les écoutant tous les jours, il existe un malaise. La notion de substitution n'est pas totalement acquise. Il y a certes de la méfiance et un manque de confiance mais aussi quelques plaintes. Plusieurs patients se plaignent d'une moindre efficacité des médicaments génériques : symptômes de l'allergie moins bien soulagés, hypertension artérielle moins bien équilibrée ou remontées acides plus fréquentes.

Initialement, l'idée était de mettre en exergue deux cas significatifs : dans un premier cas le patient avait tort de refuser le médicament générique et dans un second

cas, il avait raison. Tout cela en m'appuyant sur le RCP des produits et en comparant leurs pharmacocinétiques. Or à l'arrivée, même si toutes les données s'avèrent identiques, on ne peut nier le ressenti du patient. Plusieurs éléments comme l'effet *nocebo* doivent être pris en compte. Malgré tout, des personnes sincères se plaignent d'une moindre efficacité alors que tout prouve le contraire.

Plus qu'un sujet scientifique, il s'agit ici d'un sujet philosophique. Affirmer qu'un médicament générique sera aussi efficace que son référent ou inversement est impossible. Cela dépend de multiples paramètres qui malheureusement n'apparaissent pas dans les études scientifiques. Il faut prendre en compte le patient dans son ensemble : son sexe, son âge, sa condition physique, son milieu économique et social, son niveau intellectuel, son état de santé, son étiologie médicamenteuse et la probabilité d'interactions médicamenteuses. Tout ces facteurs sont fondamentaux et vont déterminer l'efficacité d'un médicament.

En conclusion, les médicaments génériques sont une source indéniable d'économie pour notre système de soins et permettent de continuer à garantir un égal accès aux soins à tous. Nonobstant cela, ils ne doivent pas être un obstacle à la bonne observance et à la bonne santé des patients. C'est dans cet objectif, que médecins et pharmaciens doivent œuvrer ensemble. La nouvelle mesure incitant les médecins à prescrire en DCI va dans le bon sens. Elle permet aux pharmaciens de pouvoir substituer en accord avec le prescripteur mais elle permet surtout d'établir un climat de confiance entre les différents acteurs gravitant autour du médicament. Même si chaque cas est différent, il faut savoir écouter, conseiller et informer les patients correctement. Le bon sens doit primer dans chacun de nos actes pharmaceutiques. Les efforts d'aujourd'hui sont la réussite de demain pour une offre de soins toujours plus performante, plus adaptée et à la portée de tous.

*« Le bon sens,
tout le monde en a besoin,
peu l'ont,
et chacun croit l'avoir. »*

Benjamin Franklin

Référence bibliographiques

- [1] www.ameli.fr, L'Histoire de l'Assurance Maladie. Consulté le 22/10/12.
- [2] www.ameli.fr, Comprendre la réforme de l'Assurance Maladie, consulté le 22/10/12.
- [3] Safon M.-O., Suhard V. avec la collaboration de Pichetti S., Pôle documentation de l'Irdes. La politique du médicament en France, mise à jour en septembre 2012. www.irdes.fr, consulté le 23/10/12.
- [4] Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale 2013 ; Commission des Comptes de la Sécurité sociale, le 1^{er} octobre 2012 ; pages 14, 15, 16, 20. <http://www.economie.gouv.fr/files/projet-loi-finances-securite-sociale-plfss-2013.pdf>, consulté le 10/3/14.
- [5] Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale 2014 ; Dossier de presse du 26 septembre 2013 ; pages 8-9,12-13-14, 30-31,34-35. <http://www.economie.gouv.fr/files/dossier-presse-plfss-2014.pdf>, consulté le 15/3/2014.
- [6] Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale 2015 ; le 1^{er} octobre 2014 ; pages 1-6, 10. <http://www.gouvernement.fr/projet-de-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-pour-2015>, consulté le 5/10/14.
- [7] Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010 ; Afssaps – Rapport d'expertise – septembre 2011 ; pages 7-10, 13-16, 22-24 ; <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/L-Afssaps-met->

[en-ligne-les-chiffres-cles-2010-des-ventes-de-medicaments-ville-et-hopital-Communique](#), consulté le 3/12/12.

[8] Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France ; ANSM – juin 2012 ; pages 1-16 ;
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf, consulté le 3/12/2012.

[9] Cavalié P. et Djeraba A. ;
L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013; ANSM – Novembre 2014 ; pages 5, 10-15, 22, 26 ; <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2013-nouveau-rapport-d-analyse-de-l-ANSM-Point-d-Information>, consulté le 24/11/14.

[10] Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ; Afssaps – Rapport d'expertise – Janvier 2012 ; pages 2-8, 12-13, 30-32. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/L-Afssaps-dresse-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Communique>, consulté le 16/10/2012.

[11] Richard N. avec la participation de Collin C., Cavalié P., Djeraba A., Monzon E., Leplay M., Canarelli T., Pion C., Deguines C., Ferard C., Chatila K., Perin-Dureau F. ;
Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ; ANSM – Décembre 2013 ; pages 4-5, 17-19, 24-35, 52-54. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>, consulté le 17/3/14.

[12] Lidsky V., Thiard P. E., Le Brigronen M., Thomas J., Olivier M., Giorgi D., Garrigue-Guyonnaud H., Jeantet M., Cayre V. ;
Propositions pour la maîtrise de l'ONDAM 2013-2017 ; Juin 2012 ;
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_ONDAM-IGAS-IGF_juin2012.pdf, consulté le 12/3/13.

[13] Bilan de 9 ans de régulation sur les différents postes de soins 2005-2013 ; BIPE – Juin 2013 ; pages 1-3, 5-7. <http://www.leem.org/sites/default/files/Etude-Bipe-2005-2013.pdf>, consulté le 5/4/14.

[14] Le médicament générique, un peu d'histoire ; Association Gemme.
<http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/un-peu-d-histoire/>, consulté le 20/9/13.

[15] Les comptes de la sécurité sociale ; Tome 1, Septembre 2011 ; pages 128-131.
http://www.securitesociale.fr/IMG/pdf/fiche_eclairage_maladie_capi_sept_2011.pdf, consulté le 20/9/13.

[16] Sawaya A. en collaboration avec Bidault I., Cavalié P., De Verdelhan A., Boulos M., Da Silva J.-L., Reimeringer A.-E., Chauvey D., Dunand A., Vella P., Khachman D., Sargi L., Cornil X., Morenas J., Rudant G., Lecourt Marcelle ;

Les médicaments génériques : des médicaments à part entière ; ANSM – Décembre 2012 ; consulté le 30/9/13.

[17] Le marché mondial et européen ; Association Gemme ; <http://www.medicamentsgeneriques.info/son-marche/le-marche-mondial-et-europeen/>, consulté le 24/11/14.

[18] M. Morgenroth T. ; Cours de droit à la Faculté de Pharmacie de Lille 2, 2011 ; Le Brevet et l'AMM ; consulté le 10/1/14.

[19] Le brevet et la marque, deux précieux sésames ; LEEM – Les entreprises du médicament – Juin 2006 ; <http://www.leem.org/article/brevet-marque-deux-precieux-sesames-0>, consulté le 10/1/14.

[20] Dunand A. ; Qualité des médicaments génériques, Aspects réglementaires et pharmaceutiques ; Afssaps – Juin 2009 ; http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/021f79c7bd4f3cf7dac6703d443bdb6f.pdf, consulté le 24/3/14.

[21] Laffont C. ; Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, cours de février 2011 ; Introduction à la pharmacocinétique ; <http://physiologie.envt.fr/spip/spip.php?article117>, consulté le 13/1/14.

[22] Jacqz-Aigrain E. ; Service de Pharmacologie Clinique Pédiatrique et Pharmacogénique, Hôpital Robert Debré, 2011-2012 ; Pharmacocinétique des médicaments ADME, consulté le 24/3/14.

[23] Médicaments psychotropes : Consommation et pharmacodépendances ; Inserm - 2012 ; Figure 12.4 : Mesure de la concentration plasmatique d'un produit au cours du temps. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_12.html, consulté le 25/3/14.

[24] Pr. Lechat Philippe ; Faculté de médecine Pierre & Marie Curie, DCEM1, 2006-2007 ; Pharmacologie, Chap. 4 Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments ; <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/cinetique.html>, consulté le 24/3/14.

[25] Sécurité, efficacité et bioéquivalence ; AFMPS (agence fédérale des médicaments et des produits de santé) – Avril 2012. http://www.faggafmps.be/fr/itemsHOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence/, consulté le 13/1/15.

[26] Le Corre P. ; Pôle Pharmaceutique, CHRU de Rennes, Septembre 2009 ; Bioéquivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite – Points essentiels ; EM consulte. <http://www.em-consulte.com/article/242917/bio-equivalence-et-generiques-de-principes-actifs->, consulté le 13/1/15.

[27] Répertoire des médicaments génériques ; Médicament.gouv.fr – Septembre 2013.
<http://www.sante.gouv.fr/repertoire-des-medicaments-generiques.html>, consulté le 10/1/14.

[28] Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie à la demande du Ministère chargé de la santé – Décembre 2012 ; Médicaments génériques.
http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf, consulté le 10/1/14.

[29] Comité éditorial du groupement GIPHAR – Août 2011 ; Les excipients à effets notoires ;
<http://www.pharmaciengiphar.com/annexe/excipients-effets-notoires>, consulté le 13/1/15.

[30] Pr. Wouessi Djewe D. ; Université Joseph Fourier de Grenoble – 2010/2011 ; Pharmacie galénique : Voies d'administration et Formes pharmaceutique ; Chap. 3 : Etapes d'élaboration d'un médicament : du p. a. au produit finit, Place de la pharmacie galénique : origine et classification des excipients ;
http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/wouessi_djewe_denis/wouessi_djewe_denis_p03/wouessi_djewe_denis_p03.pdf, consulté le 2/12/14.

[31] Liste des excipients à effets notoires, Mise à jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003 ; Afssaps- Deuxième révision du 3 mars 2009.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf, consulté le 13/1/15.

[32] Académie Nationale de Pharmacie ; AVIS – RECOMMANDATION- Mai 2012 ; Médicaments Génériques ;
http://www.acadpharm.org/dos_public/Avis_et_recommandations_medicaments_gEnEriques_2012.05.07_VF_SG_clair.pdf, consulté le 24/9/13.

[33] Zamansky G. ; L'effet nocebo, le côté obscur de l'effet placebo, rédigé le 30 mars 2013.
<http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-l-effet-nocebo-le-cote-obscur-de-l-effet-placebo-9942.asp?1=1>, consulté le 30/9/14.

[34] Dr. Solano C. ; médecin sexologue ; Médicament et effet nocebo, janvier 2006.
<http://www.e-sante.fr/medicament-effet-nocebo/actualite/824>, consulté le 30/9/14.

[35] Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM® 40 mg - Base de données publique des médicaments ; ANSM – Juin 2013.
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62824142&typedoc=R>, consulté le 14/6/14.

[36] Résumé des caractéristiques du produit – ESOMEPRAZOLE SANDOZ 40 mg, gélule gastro-résistante – Base de données publique des médicaments ; ANSM – Déc. 2013.

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63976886&typedoc=R>, consulté le 14/6/14.

[37] Ing R., Kaestli Z., Dr. Vogt N. ; Formes galéniques spéciales ; Bulletin d'information du CAPP, N°36, Sept. 2005, page 4. <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo36.pdf>, consulté le 29/9/14.

[38] Résumé des caractéristiques du produit – XYZALL 5 mg – Base de données publique des médicaments ; ANSM – Déc. 2013. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66296411&typedoc=R>, consulté le 29/9/14.

[39] Résumé des caractéristiques du produit – LEVOCETIRIZINE SANDOZ 5 mg, comprimé pelliculé – Base de données publique des médicaments ; ANSM – oct. 2011. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66437901&typedoc=R>, consulté le 29/9/14.

[40] Pharmacie Galénique et Biopharmacie ; Cours Master VRV, page 7. <http://mastervrv.free.fr/cours/S1/PGB/1.pdf>, consulté le 30/9/14.

[41] Bonnes pratiques d'utilisation des génériques ; La Revue Prescrire – Nov. 2013 / Tome 33 N°361, page 858.

[42] Lettres aux professionnels de santé, Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique ; Afssaps – Mai 2010. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>, consulté le 19/1/15.

[43] Lettres aux professionnels de santé, Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie ; Afssaps – Juil. 2008. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Substitution-des-medicaments-antiepileptiques-dans-l-epilepsie/%28language%29/fre-FR>, consulté le 19/1/15.

[44] Les médicaments Génériques ; Diaporama du CHU de Toulouse, Sept. 2014. http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/actualites_generique-1.pdf, consulté le 24/1/15.

[45] Doré C. ; Le Figaro ; La plupart de nos génériques viennent d'Europe, Nov. 2012. <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/11/02/19389-plupart-nos-generiques-viennent-deurope>, consulté le 19/1/15.

[46] Médicaments Génériques ; Sanofi France, Mai 2012. <http://www.sanofi.fr/l/fr/fr/layout.jsp?scat=D340B2CD-636B-4422-829A-346E92C4D768>, consulté le 19/1/15.

[47] Gliszczynski F. ; La Tribune ; Lipitor : comment Pfizer protège son médicament vedette, Mai 2012.

<http://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20120503trib000696810/lipitor-comment-pfizer-protege-son-medicament-vedette-des-generiques.html>, consulté le 24/1/15.

[48] Les Leaders du marché français ; Revue Pharmaceutiques, Sept 2007, pages 70-75.

http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq149_70_dossier.pdf, consulté le 24/1/15.

Liste des figures

Figure 1 : Evolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2010, p. 21.

Figure 2 : Part relative des prescriptions d'antibiotiques en ville selon les prescripteurs, p. 22.

Figure 3 : Répartition de la consommation d'antibiotiques en ville dans les Régions de France, p. 23.

Figure 4 : Répartitions des indications de benzodiazépines en 2010, p. 27.

Figure 5 : La part des génériques dans le marché pharmaceutique total en 2011, p. 34.

Figure 6 : Schéma de la relation DOSE/CONCENTRATION/EFFET, p. 40.

Figure 7 : Graphe de concentrations sanguines en fonction du temps, p. 43.

Figure 8 : Calcul du facteur de biodisponibilité F, p. 43.

Figure 9 : Schéma de la formation de complexes médicaments/ protéines plasmatiques, p. 44.

Figure 10 : Calcul du volume de distribution, p. 48.

Figure 11 : Classification de la superfamille des cytochromes P450, p. 49.

Figure 12 : Calcul de la constante d'élimination K_e et de la demi-vie $t_{1/2}$, p. 53.

Figure 13 : Calcul de la clairance à la créatinine, p. 97.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Mesures d'économies pour l'année 2013 sur les soins de ville, p. 11.

Tableau 2 : Les économies à réaliser en 2015 sur la dépense hospitalière, p. 14.

Tableau 3 : Les économies à réaliser en 2015 sur la médecine ambulatoire, p. 15.

Tableau 4 : Les économies à réaliser en 2015 grâce aux produits de santé et aux médicaments génériques, p. 15.

Tableau 5 : Les économies à réaliser en 2015 grâce à la pertinence et au bon usage des soins, p. 16.

Tableau 6 : Les classes thérapeutiques les plus vendues en valeur sur le marché officinal, p. 20.

Tableau 7 : Les benzodiazépines et apparentées commercialisés en France en 2010, p. 26.

Tableau 8 : Déficit de l'assurance maladie par année depuis 1999 (en milliards d'euros), p. 29.

Tableau 9 : Dossier de demande d'AMM : tableau comparatif entre princeps et générique, p. 39.

Tableau 10 : Influence du pH sur l'absorption d'un médicament, p. 41.

Tableau 11 : Fixation des protéines plasmatiques en fonction de la nature du médicament, p. 45.

Tableau 12 : Résultats de non-conformité des médicaments contrôlés, p. 64.

Tableau 13 : Récapitulatif des refus de substitution, p. 72.

Tableau 14 : Tranche d'âge des patients ayant refusé le générique, p. 74.

Tableau 15 : Classes médicamenteuses et moyenne d'âge des patients, p. 77.

Tableau 16 : Effets indésirables fréquents et peu fréquents de l'Inexium® 40mg, p. 81.

Tableau 17 : Mesure de l'activité anti-sécrétoire en fonction de la posologie et de la durée du traitement, p. 82.

Tableau 18 : Les paramètres pharmacocinétiques de l'Inexium® 40mg, p. 84.

Tableau 19 : Effets indésirables fréquents et peu fréquents de l'ésooméprazole 40mg *Sandoz*, p. 86.

Tableau 20 : Les paramètres pharmacocinétiques de l'ésooméprazole 40mg *Sandoz*, p. 88.

Tableau 21 : Comparaison de la liste des excipients entre l'Inexium® 40mg et la spécialité générique des laboratoires *Sandoz*, p. 91.

Tableau 22 : Posologie et fréquence d'administration du Xyzall® 5mg selon la fonction rénale, p. 98.

Tableau 23 : Propriétés pharmacodynamiques du Xyzall® 5mg, p. 100.

Tableau 24 : Etapes pharmacocinétiques du Xyzall® 5mg, p. 102.

Tableau 25 : Exemples de médicaments princeps et auto-génériques, p. 118.

Liste des abréviations

DCI : Dénomination Commune Internationale

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

HAS : Haute Autorité de Santé

EMA : Agence Européenne du Médicament

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EDQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé

PFLSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ;

CNAVTS : Caisse Nationale de l'Assurance Vieillesse des Travailleurs Salariés ;

CNAF : Caisse Nationale des Allocations Familiales ;

ACOSS : Agence Centrale des Organismes de Sécurité Sociale assurant la gestion des ressources du régime.

CMU : Couverture Maladie Universelle

ACS : Aide à la Complémentaire Santé

DP : Dossier Pharmaceutique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

Loi HPST : Loi Hôpital Patient Santé Territoire

ONDAM : Objectif National de Déficit de l'Assurance Maladie

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique

CSP : Code de la Santé Publique

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

SMR : Service Médical Rendu

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

PIB : Produit Intérieur Brut

PGR : Plan de Gestion de Risque

ATB : AnTiBiotique

IV : Intra-Veineuse

IM : Intra-Musculaire

SC : Sous-Cutané

EI : Effets Indésirables

ASC : Aire Sous la Courbe

AAG : AlphA-1-Glycoprotéine

Vd : Volume de Distribution

FSV : Fond Solidarité Vieillesse

IST : Infection Sexuellement Transmissible

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

SNC : Système Nerveux Central

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des excipients à Effet Notoire

Mise à jour selon le guideline européen 2003 et comporte 45 Excipients à Effet Notoire :

EXCIPIENT 1 : APROTININE

EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE

EXCIPIENT 3 : ASPARTEM (E951)

EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES

EXCIPIENT 5 : BAUME DU PEROU

EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM

EXCIPIENT 7 : ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES

EXCIPIENT 8 : ALCOOL BENZYLIQUE

EXCIPIENT 9 : HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE

EXCIPIENT 10 : BRONOPOL

EXCIPIENT 11 : HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)

EXCIPIENT 12 : HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)

EXCIPIENT 13 : HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYL
HYDROGENEE

EXCIPIENT 14 : ALCOOL CETOSTEARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CETYLIQUE

EXCIPIENT 15 : CHLOROCRESOL

EXCIPIENT 16 : DIMETHYL SULFOXYDE

EXCIPIENT 17 : ETHANOL

EXCIPIENT 18 : FORMALDEHYDE

EXCIPIENT 19 : FRUCTOSE

EXCIPIENT 20 : GALACTOSE

EXCIPIENT 21 : GLUCOSE

EXCIPIENT 22 : GLYCEROL

EXCIPIENT 23 : HEPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)

EXCIPIENT 24 : SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALITOL LIQUIDE)

EXCIPIENT 25 : SUCRE INVERTI

EXCIPIENT 26 : LACTIOL (E966)

EXCIPIENT 27 : LACTOSE

EXCIPIENT 28 : LANOLINE (GRAISSE DE LAINE)

EXCIPIENT 29 : LATEX CAOUTCHOUC NATUREL (LATEX)

EXCIPIENT 30 : MALTILOL (E965) ET ISOMALTILOL (E953), MALTILOL LIQUIDE

EXCIPIENT 31 : MANNITOL (E421)

EXCIPIENT 32 : COMPOSES ORGANOMERCURIELS

EXCIPIENT 33 : PARAHYDROXYBENZOATES ET LEURS ESTERS

EXCIPIENT 34 : PHENYLALANINE

EXCIPIENT 35 : POTASSIUM

EXCIPIENT 36 : PROPYLENE GLYCOL ET ESTERS

EXCIPIENT 37 : HUILE DE SESAME

EXCIPIENT 38 : SODIUM

EXCIPIENT 39 : ACIDE SORBIQUE ET SELS

EXCIPIENT 40 : SORBITOL (E420)

EXCIPIENT 41 : HUILE DE SOJA (ET HUILE DE SOJA HYDROGENEE)

EXCIPIENT 42 : ALCOOL STEARYLIQUE

EXCIPIENT 43 : SACCHAROSE

EXCIPIENT 44 : SULFITES, Y COMPRIS METABISULFITES

EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE

EXCIPIENT 46 : GRAISSE DE LAINE => VOIR LANOLINE

EXCIPIENT 47 : XYLITOL

Annexe 2 : les ordonnances

Ordonnance n°1

MÉDECINE GÉNÉRALE	MÉDECINE GÉNÉRALE
<i>Consultations :</i> Lundi et Vendredi de 9 h à 11 h 30 Mardi de 15 h à 18 h Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance) Et sur Rendez-Vous tous les jours Absent le Mercredi toute la journée	<i>Consultations :</i> Mardi de 9 h à 11 h 30 Vendredi de 14 h à 18 h <i>Sur Rendez-Vous :</i> Lundi après-midi Mardi après-midi Mercredi toute la journée Jeudi matin Vendredi matin Absent Jeudi après-midi
N° RPPS : 	N° RPPS :
<p><i>x y z 11 j 982-5</i> <i>Non substituée</i> <i>10 de 219131</i></p> <p>PHARMACIE PHARMACIENS 2, rue de la... 59500... Tél. 03 27 49 13 24... 59 206 000 0</p>	
N° AM : 	N° AM :
En cas d'urgence appeler le 15. Membres d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté.	

13 R 65567 3 177339

Ordonnance n=°2

MÉDECINE GÉNÉRALE
N° RPPS
[Barcode]
[Redacted]
TÉL. : [Redacted]

SUR RENDEZ-VOUS :
MERCREDI DE 17 H A 19 H 15

CONSULTATIONS :
LUNDI, JEUDI DE 13 H 30 A 15 H
MARDI, VENDREDI DE 17 H 30 A 19 H
SAMEDI DE 9 H A 10 H

LE 30/8/13

- 1000 mg par 20 UVR
- ^{1/2} Duhalac 1/2 ou UVR
- Unbanylo 1/2 ou UVR
- Volare gel UVR
- ^{2/4} Dafalganches sco 20
- ^{3/4} Une fenulle

9822677001



SAUF URGENCE, PRIERE DE FORMULER VOS APPELS AVANT 10 HEURES. PAS DE VISITE A DOMICILE LE SAMEDI.
MEMBRE D'UNE ASSOCIATION AGRÉÉE, LE RÉGLEMENT DES HONORAIRES PAR CHÈQUE EST ACCEPTÉ.

Ordonnance n°3



MÉDECINE GÉNÉRALE

5, rue Mathieu Dumoulin
59230 SAINT-AMAND-LES-EAUX
Tél. : 03 27 21 67 67
Fax : 03 27 21 67 68

29 108 / B



Consultations :
Lundi, Jeudi de 9 h à 11 h
Mercredi, Vendredi de 14 h à 16 h
Sur rendez-vous
Mardi, Mercredi, Vendredi
Visites : du Lundi au Samedi matin
Absent le Jeudi après-midi

N° RPPS :



- MULTICROTI colléne.
lgte x 3/j pdr 5 j.
- ALLERGODIL
1 pulv = 2 lj pdr 1 mois $\left. \begin{array}{l} \text{ND} \\ 6 \\ 08109113 \end{array} \right\}$
- XYZALL
1 cp le soir pdr 1 mois

13 R 66527 3

Tél. 03 27 21 67 67
59 230



Urgence Tél. : 15
SELARL PANORAMIX 451 615 983 RCS Valenciennes

Ordonnance n=°4

MEDECINE GENERALE

Consultations:

Lundi et Vendredi de 9h à 11h 30

Mardi de 15h à 18 h

Samedi de 9 h 30 à 11h30(en alternance)

Et sur Rendez vous tous les jours

Absent le Mercredi toute la journée

MEDECINE GENERALE

Consultations:

mardi 9h à 11h30

vendredi 14h à 18H

Et sur Rendez vous tous les jours

Absent le Mercredi Après midi

59 1 18 092 2

Le mardi 25 juin 2013

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue.
(AFFECTION EXONERANTE)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée.
(MALADIES INTERCURRENTES)

EFFERALGAN 500 mg cp :

2/ trois par j qsp 3 mois

COLPOTROPHINE 1 % crème :

1 application par jour pendant 20 jours QSP 3 MOIS

XYZALL 8mg cp pellic : 1/ j qsp 3 mois

SINGULAIR 10mg cp pellic :

1/ j qsp 3 mois

SERETIDE DISKUS 250/50µg/dose pdre p inhal : 1b deux fois par j qsp 3 mois

avec dose 1/

*non substitués
non substitués
non substitués*

En cas d'urgence appeler le 15

Membres d'une association de gestion agréée .le règlement des honoraires par chèques est accepté

8

Ordonnance n°5

MÉDECINE GÉNÉRALE

050913

Consultations libres :
Mardi, Jeudi de 13 h 30 à 15 h
Samedi de 8 h 30 à 11 h

Consultations sur rendez-vous :
Lundi de 13 h 30 à 16 h et de 17 h 30 à 19 h
Mardi de 8 h 30 à 10 h 30
Mercredi de 13 h 30 à 15 h 30 et de 17 h à 19 h
Jeudi de 17 h 30 à 19 h
Vendredi de 8 h à 11 h
Et selon disponibilités

Absent le Vendredi après-midi

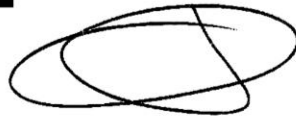
N° RPPS



a. Roussel 7h
a. Repuleyan 8h
a. J. J. J. 2h 3



5770170217100Y



En cas d'urgence vitale, composer le 15.
Les visites doivent être demandées le matin avant 9 heures.
Membre d'une A.G.A., le paiement par chèque est accepté.

N° AM



Ordonnance n=°6

Consultations tous les jours sur rendez-vous

30 A route nationale

7 rue leon blum

jeu del de 01/07/13

le 01 07 2013

Dg, le 24/7/13 Dg, le 01/9/13

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)

- | | |
|---|----------------------------|
| 1 EUPRESSYL 30 mg gél. Fl/30
Prendre 1 gélule le matin et le soir pendant 1 mois | 2 boîtes Renouveler 2 fois |
| 2 PRADAXA 110 mg gél. Plq/30x1
Prendre 1 gélule le matin et le soir | 2 boîtes Renouveler 2 fois |
| 3 TEMERIT 5 mg cp quadriséc. Plq/30
Prendre 1/2 comprimé le matin, pendant 1 mois | 1 boîte Renouveler 2 fois |
| 4 KARDEGIC 75 mg pdre p sol buv : 30Sach
Prendre 1 sachet à midi au cours du repas, pendant 1 mois | 1 boîte Renouveler 2 fois |
| 5 EXFORGE 10 mg/160 mg cp pellic. Plq/30
Prendre 1 comprimé le matin, pendant 1 mois | 1 boîte Renouveler 2 fois |

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée reconnue (MALADIES INTERCURRENTES)

- | | |
|--|--|
| 6 TRIMEBUTINE ACTAVIS 200 mg cp Plq/30
Prendre 1 comprimé le matin, à midi et le soir, pendant 10 jours | |
|--|--|

Ordonnance n° 7

CABINET MEDICAL

et

Médecine générale

Consultations sur rendez-vous
Tous les jours
Absente le jeudi

mercredi 4 septembre 2013

64 ans

COLOCYNTHIS DO 9CH .
6 doses

COLOCYNTHIS DO 5 CH
6 doses

NUX VOM(COLUBRIN DO 9CH
6 doses

NUX VOMICA DO 5 CH
6 doses

ARNICA MONTANA DO 9CH
8 doses

VACCINOTOXINUM DO 9CH
6 doses

VACCINOTOXINUM DO 5 ch
6 doses

VACCINOTOXINUM TU 9 ch
3 tubes

NUX VOMICA TU 9 CH
3 tubes

APIS TU 9 CH
2 tubes

RHUS TOX 9 CH TU
2 tubes

AZANTAC 150 mg cp pellic : B/30 *par s.l.h.w.c*
1 cp le soir 1 boîte pendant 1 mois

MOTILIUM 10 mg cp pellic : B/40 *par s.l.h.w.c*
1 cp 1/2 h avant les repas pendant 15 jours

SMECTA pdre p susp buv : 30Sach
1 sachet mat in et soir pdt 8 à 10 jours

SPASFON LYOC 80 mg lyoph oral : B/10
1 à 4 cps / jour si douleur 2 boîtes



DUPLICATA NE PERMETTANT PAS L'ACHAT DE MEDICAMENTS.
A RETOURNER AU CENTRE DE SECURITE SOCIALE.

Ordonnance n° 8

MEDECINE GENERALE
D.U Médecine des Personnes Agées

Rendez-vous :
Tous les jours selon disponibilité.

Sauf urgences, pour les visites à domicile,
prière d'appeler avant 9h le matin.

02/09/2013

Mme [REDACTED]

77 ans

Poids : 44,00 kg

1) AVLOCARDYL 40 mg cp séc : B/50
1 boîte Renouveler 1 fois
Prendre 1/2 comprimé le matin et le soir

2) CARDIOCALM cp enr adulte : B/40
1 boîte Renouveler 2 fois
Prendre 1 comprimé par jour, pendant 1 mois


) NOE 4/9/13

3) CYTEAL sol moussante : FI/250ml

4) MEPILEX TRANSFER Pans hydromousse 14x15cm B/16

5) INFLUENZINUM 9CH DO.GLOB
4 boîtes
1/semaine pendant 4 semaines à partir de début octobre

) NOE 4/9/13

[REDACTED]


En l'absence de réponse et en cas d'urgence vitale, composez le 15.

Page 1 de 1

Ordonnance n=°9

01 - Médecine Générale

cerfa

Conventionné

591099429

00	1	20	1
CAB	CONV	ZISD	IK

l'étiquette du patient
est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

a Ncknits	2
a Tripihdos	1
a Covengyl	1
a Tehor 20	1
a Plevix	1
a Kartex	2
a	

AK
2 1/4

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

a Atrab 30	1
a Omicil	1
a Avivent	1

AK
2 1/4

2FO12657280010

Dir 191943

1907-13



UCANSS - Editions 10/09

S 3321 a

Ordonnance n=° 10



Diplômé de la Faculté de Médecine de Marseille
Diplômé de la Faculté des Urgences de Lille

Médecine Générale



12/7/13



Consultations :

Heures :

Lundi : 8 h à 11 h
Mardi : 8 h à 11 h
Mercredi : 11 h à 14 h
Vendredi : 8 h à 11 h
Samedi : 6 h 30 à 11 h

Sur rendez-vous :

Lundi : 17 h à 20 h
Mardi : 17 h à 20 h
Mercredi : 17 h à 20 h
Jeudi : 8 h à 11 h
Vendredi : 17 h à 20 h

N° RPPS



10003952438

- Kergon 8 11; 103

~~Dépense des~~
~~bi.~~

+ Celebuse 200. 11;
(112)

(Signature)

Do Le P:



CONSERVER POUR RENOUELEMENT	
1	19/10/13
2	19/10/13
3	20/12/13
4	
5	
6	

N° AM



N. B. : Merci d'apporter votre dernière ordonnance à chaque consultation.
Membre d'une association agréée, règlement par chèque accepté.

Ordonnance n=° 11

CABINET MEDICAL

APICRYPT :

n°RPPS

N°AM

Prière de demander les visites
avant 9 heures le matin

le 02.09.2013

1 OLMETEC 40 mg cp pellic : Plq/90

Prendre 1 comprimé par jour.

1 boîte 30 cp ARZ

2 INEXIUM 40 mg cp gastrorésis : Plq/28

1 boîte

Prendre 1 comprimé le soir.

11/09/13

En cas d'absence de réponse et en cas d'urgence
Faites le 15
Membre d'une A.G.A., le paiement par chèque est accepté.

Ordonnance n°12

MÉDECINE GÉNÉRALE

Tél. [redacted]

N° RPPS



5/7/13

Consultations :

Lundi, Vendredi de 18 h à 19 h

Mardi, Jeudi de 14 h à 15 h 30

Samedi de 11 h à 12 h

Et tous les jours sur rendez-vous

Numéro de téléphone pendant les consultations : [redacted]

H-Joungant
Dartel.

Diabète
du 21/08/13

11	Nov Jemuril 5	subst.	215	16te
4	Nov Zocor 20	subst.	215	16te
3	Atanar 25		215	16te
4	Paracétamol 1g		115	16te
5	Syriol 400		215	16te






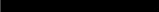

En cas d'urgence, appeler le 15.

Membre d'une Association Agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

N° AM



Ordonnance n=°13

	
 MEDECINE GENERALE Consultations:	 MEDECINE GENERALE Consultations:
Lundi et Vendredi de 9h à 11h 30 Mardi de 15h à 18 h Samedi de 9 h 30 à 11h30(en alternance) Et sur Rendez vous tous les jours Absent le Mercredi toute la journée	mardi 9h à 11h30 vendredi 14h 30 à 18H
	Et sur Rendez vous tous les jours Absent le mercredi Après-Midi 
Le vendredi 20 septembre 2013	
 né le 28/06/1957	
<p>ixprim 6/j qsp 1 MOIS <i>Non substituée</i> brexin 1/ j qsp 10 j le soir inexium 40 l / j qsp 1 mois</p> 	
En cas d'urgence appeler le 15 Membres d'une association de gestion agréée. Le règlement des honoraires par chèques est accepté	

Ordonnance n°14

20/9/10

MÉDECINE GÉNÉRALE

Conventionné

N° RPPS



Consultations : de 13 h 30 à 15 h 30
le soir de 18 h 30 à 20 h

Tenamine 50 1/2 f ¹ vers
Alshelle

Lysericum 60

Aeris 117 1630

Flircobid 250 540m ¹
suropurant

Specia quills

5 mtr / mtr ²

Orpex ²
d'at. aut.

Doliprane 1000 4/4 ³

D16 2119 U3

Urgences graves : SAMU le 15 - Pompiers le 18.
Jours fériés Médecin de Garde.
AGA - Chèques acceptés.



N° AM



Ordonnance n=°15

MÉDECINE GÉNÉRALE

250713

Consultations libres :
Mardi, Jeudi de 13 h 30 à 15 h
Samedi de 8 h 30 à 11 h

Absent le Vendredi après-midi

N° RPPS



n

Consultations sur rendez-vous :

Lundi de 13 h 30 à 16 h et de 17 h 30 à 19 h
Mardi de 8 h 30 à 10 h 30
Mercredi de 13 h 30 à 15 h 30 et de 17 h à 19 h
Jeudi de 17 h 30 à 19 h
Vendredi de 8 h à 11 h
Et selon disponibilités

d'Orlik. km
à ch - m

exp 3 mois
non renouvelable

En cas d'urgence vitale, composer le 15.
Les visites doivent être demandées le matin avant 9 heures.
Membre d'une A.G.A., le paiement par chèque est accepté.

N° AM



Ordonnance n°16

MÉDECINE GÉNÉRALE

Rendez-vous :
Tous les jours selon disponibilité

24.9.2013

TÉL. :

Sauf urgences, pour les visites à domicile,
prière d'appeler avant 9 h le matin

N° RPPS



Inosine Co. 40. 2x

1x

Atenolol 50

1x

Lev. Kas 40. 2x

200 mg

1x

Atorvastatine 20

1x

Kodapin 75.

1402175640100

[Signature]

En l'absence de réponse et en cas d'urgence vitale, composer le 15.
Membre d'une A.G.A., le paiement par chèque est autorisé.



Ordonnance n=°17

MÉDECINE GÉNÉRALE

200813

Consultations :
Lundi et Vendredi de 9 h à 11 h 30
Mardi de 15 h à 18 h
Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance)
Et sur Rendez-Vous tous les jours
Absent le Mercredi toute la journée

MÉDECINE GÉNÉRALE

Consultations :
Mardi de 9 h à 11 h 30
Vendredi de 14 h à 18 h
Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance)

Rendez-Vous :
Lundi et Mardi après-midi
Mercredi toute la journée
Jeudi et Vendredi matin
Absent le Lundi-Apôt-Médi

m sublet - Ipratén 10 $\frac{1}{5}$ → 2pc 20p
 - Nebivolol 5mg $\frac{1}{5}$ → 2pc 20p
 - Zivarolol 20 $\frac{1}{5}$ → 2pc 20p
 h m sublet - Benel 10 $\frac{1}{5}$
 - Ox ymbly 5g $\frac{3}{5}$
 - Ex pium $\frac{1}{5}$
 m sublet - Dehidat 200 $\frac{1}{5}$ 2b
 - Atolac 25 $\frac{1}{5}$ 2b
 - Gausson sup hnt $\frac{2}{5}$
 - Aténolol $\frac{1}{5}$ 2b

9/30
 D₂ le 20/08/13
 D₂ le 11/08/13
 A

En cas d'urgence appeler le 15.
Membres d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté.

Ordonnance n=°18

Docteur [REDACTED]

MALADIES ET CHIRURGIE DES YEUX
ANGIOGRAPHIE - LASER - ERG - PEV

C.E.S. D'OPHTALMOLOGIE
ANCIEN PRATICIEN HOSPITALIER
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE

[REDACTED]
CONSULTATION :
SUR RENDEZ-VOUS, SAUF URGENCE

Conventionné Secteur II
[REDACTED]

Monsieur [REDACTED]

[REDACTED] le mardi 1 octobre 2013

[REDACTED]


- **GANFORT (Bimatoprost, Timolol) COLLYRE fl**

1 goutte, 1 fois/jour, le soir,
 non substituable

- **TRUSOPT 2% (Dorzolamide) COLLYRE fl**

1 goutte, 2 fois/j,
 non substituable

.traitement pour un mois à délivrer 12 fois
 non substituable


[REDACTED]

MEMBRE D'UNE A.G.A. LE REGLEMENT DES HONORAIRES PAR CHEQUE EST ACCEPTE.

Ordonnance n=°19

MÉDECINE GÉNÉRALE

le 25.7 2013

Consultations :
Lundi - Jeudi de 13 h 30 à 16 h
Mardi de 15 h 30 à 18 h
Samedi de 8 h à 9 h
Vendredi après-midi sur rendez-vous
Fermé le Mercredi toute la journée

- Lodoz 5 (non substituable) → 4th 30gr
1/5
- Namipul 5 → 4th 30gr
2/5
- Euphylline 300
2/5
- Singulair 10 (non substituable)
1/5
- hydrot 20
2 eff → 2 eff pr 1 mois
2 eff 3 fois / 5
- Doliprane 1g eff
10 2/5
- Procalypsol
3ca 5/5

3 mois

à le 26/09/13
215 D2h 26/08/13

Sauf urgence, prière d'appeler avant 8 h 30 S.V.P.



Ordonnance n°20

cerfa

mardi 1 octobre 2013

Ordonnance

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)

(AFFECTION EXONÉRANTE)

EUCREAS 50MG/1000MG CPR PELL:B/60
1 Le matin et 1 le soir pendant 1 mois.

GLUCOPHAGE 1000 CPR PELL SEC :B/30
1 Comprimé le midi pendant 1 mois.

RAMIPRIL GELUL 10MG 30
1 Par jour pendant 1 mois.

AMLOR GELUL 5MG 30
1 Gélule par jour

SIMVASTATINE 40MG 28
1 Comprimé le soir

KARDEGIC 160MG SACHET 30
1 sachet par jour à dissoudre dans un grand verre d'eau.

→ 1 mois -
à renouveler deux fois

Prescriptions sans rapport avec l'affection de longue durée

(MALADIES INTERCURRENTES)

ALLOPURINOL 300MG RPG CPR 28
1 comprimé par jour après le repas avec un grand verre d'eau.

1 médicament(s) prescrit(s).

→ 1 mois
à renouveler deux fois

Dire 14011

Duplicata ne permettant pas la délivrance de médicament. à envoyer à la caisse.

Ordonnance n°21

cerfa

Identification du prescripteur
[REDACTED]
01 OMNIPRATICIEN
Capacité de gériatrie [REDACTED]
CONVENTIONNE
[REDACTED]
=> [REDACTED]
OIB. CON. 2.100 IK SPEC

[REDACTED]
l'étiquette du patient
est à coller ici
le 27/08/2013

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Barralettes Aceu Clark 1ks
Olmotec 40 1cs (non substituable) 1ks
Lasix 2mg 1cs (non substituable) 1ks
* Eupersyl 60 2cs (non substituable) 1ks
glucophage 1000 3cs 1ks 100
(non substituable)

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Rhinocort 1cs 1ks
Ventolin aerosol doseur 1ks
Tyfanor 1cs 2cs 3ks
Domyidone 10 1cs 2cs 1ks


ust

Ordonnance n°22

cerfa

Identification du prescripteur
[REDACTED]
01 MEDECINE GENERALE
CONVENTIONNEE
[REDACTED]
=> [REDACTED]
ORD. GEN. 2.180 K 0902

[REDACTED]
l'étiquette du patient
est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

1
d Kerdycine 70 1
a Ceresant 1,20 1
x Lercanidipine 10 1
a Crestor 10 1
a Efectol 10 2
a Furosemide 40 3
a Dikord 10³ 3
2 non stabilisé
a Dymol 70 1
a Dymol 100 1
a Lotion p... 2

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

a Doliprune 200 1
x Xylo 1 1/2
a Nurofen 500 2
x ~~Doliprune 1000 1~~
[Signature]

03/10/13

S 3321 a

Ordonnance n°23

cerfa

Ordonnance bizonne

Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur
(nom, prénom et identifiant)

[REDACTED]

Identification de la structure
(raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINESS ou SIRET)

Dr

[REDACTED]

Identification du patient

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (s'il y a lieu) (à compléter par le prescripteur))

[REDACTED]

n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

Pe 03/10/13

- ^{Apres 5 ml/j}
non substituable
Singular 5 mg/j
- non substituable
Séctide 50 2sf x 2/j
- Ventolastin 2 bouffes 15 min avant l'effort 2 fois
- Nasoneo 1 pilu / matin/j pdt 1 mois AR 3 fois

1 mois
AR 5 fois

Dr

[REDACTED]

Prescriptions SANS RAPPORT

(MALADIES INTERCURRENTES)

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal, articles L. 114-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

IMP COSTE AUBENAS

S 3321b

Ordonnance n°24

cerfa

Identification du prescripteur

01

CONVENTIONNE

1 rue du Marechal Leclerc

⇒ 59 1 19260 4 00 1 20 1 01

CH. COM. Z. DS IC SPEC

MEDICINE GENERALE

l'étiquette du patient est à coller ici

03/10/13

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

- Kardologie st/mick on margent
- Inesium 40 non substituée 1x par
- Cardenal 1,25 non substituée 1 mahn.
- Cotency 1mg non substituée 2 mahn.
- Fosavance st/pemano indol 3003
- Coveraf 4,5 non substituée 1 mahn 1x
- Papalgen 300mg 6/
- praxosolone 10 1/1
- nemelylep 8mg 1 mahn.

8/10
1 mois

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

- Zolpidem 12 1x/soir
- Formacon 12 1 mahn 1x
- Quas autohalato 1 dose mahn 1x
- nocard 200mg 1 mahn
- Dacryoseum 1 dose 1/1
- compresses quiles 10x10 1x/soir
- Oterdis 1x/1 7 jours 1x/soir
- Diprosone creme 1x/1 1x/soir

8/10
1 mois

[Signature]

S 3321 a

Ordonnance n=°25

[Redacted]
[Redacted]
113, rue du Bois
[Redacted]
[Redacted]

Consultations :

Lundi et Vendredi de 14h à 16h
Mardi et Jeudi de 16h30 à 18h 30
Samedi de 11h à 12h
Et sur Rendez-vous

*Les demandes de visite doivent être formulées le matin, avant 9h .

Membre d'une association agréée par l'administration fiscale, acceptant à ce titre le règlement des honoraires par chèques libellés à son nom .

Le 29.07.2013
D^r [Redacted]

Avenir Ep / le sou / ASP 17000 ©
Nasacot Ep / le sou / Ne pas Subst. lue

A renouveler ©

D²⁶ 210113
Le 29.07.13
[Signature]

Ordonnance n=°26

D 2 0569/13

23, rue des Lombards - [redacted] D 2 0569/13
(Chondrosulf)


MÉDECINE GÉNÉRALE


Consultations : D 1. 09. 13

Lundi et Vendredi de 9 h à 11 h 30
Mardi de 15 h à 18 h
Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance)

Et sur Rendez-Vous
Absent Mercredi matin et Jeudi après-midi

N° RPPS : [redacted]






59 2 096 50 0

MÉDECINE GÉNÉRALE

Consultations :
Mardi de 9 h à 11 h 30
Vendredi de 9 h à 18 h
Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance)

Rendez-Vous :
Lundi et Mardi après-midi
Mercredi matin
Jeudi et Vendredi matin
Absent le Mercredi après-midi

N° RPPS : [redacted]



non notifié - Remi Sam 7/8

- Aluzoni 12 10 7/8

- Chondrosulf 400 3/8

- Puroval 24 J1 - J15 7/8


- Oxipiane 129 1 5/8 2/8 Dremel 3/8


- Amy en myclent 7/8 2/8

ami 7/8 7/8

D 2 0569/13
(Chondrosulf)

D 2 0569/13

N° AM : 

N° AM : 

En cas d'urgence appeler le 15.
Centre médical de régulation des gardes de nuit à partir de 20 h et de week-end Tél. : [redacted]

Ordonnance n=°27

MÉDECINE GÉNÉRALE

CABINET MÉDICAL

Consultations :
Lundi, Mercredi de 14 h à 16 h 30
Mardi, Jeudi et Vendredi de 8 h 30 à 11 h
1^{er} et 3^e Samedi du mois de 8 h à 10 h
Le soir sur rendez-vous

Absent le Jeudi après-midi

le 17/10/2013

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue
(AFFECTION EXONÉRANTE)

COTAREG 160MG/25MG CPR 90 1 Boîte *1 Boîte 99*
1 comprimé le matin à avaler avec un verre d'eau.

ONGLYZA 5MG CPR 1X30 1 Boîte
1 comprimé 1 fois par jour au même moment de la journée à avaler ~~entier avec~~ de l'eau.

METFORMINE 1 000MG ALTER CPR 90 1 Boîte
1 comprimé 3 fois par jour au cours ou à la fin des repas pendant 1 mois. Maximum 3 comprimés par jour.

NOVONORM 2MG CPR 90 1 Boîte *Non substituable*
1 comprimé matin, midi et soir 15 à 30 minutes avant le repas pendant 1 mois. Maximum 8 comprimés par jour.
Avaler avec un verre d'eau.

NOVONORM 1MG CPR 90 1 Boîte *Non substituable*
1 comprimé matin, midi et soir 15 à 30 minutes avant le repas pendant 1 mois. Avaler avec un verre d'eau.

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

DOLOGEL GEL GINGIVAL 25ML 1 Boîte
1 Boîte.

Pour les demandes de visite et de rendez-vous, veuillez ~~passer vos appels~~
En cas d'urgence vitale, composez le 15.
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement par chèque est accepté.

Ordonnance n=°28

cerfa

Identification du prescripteur

01 OMNIPRATICIEN

11 Sentier de l'Eglise

09. 090. 2.100 K SPEC

l'étiquette du patient est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

le 08/10/2011

- | | | |
|---------------------|---|---------------|
| 16 - Jansy 10/10 | 1cp/j | } opp 3 mois. |
| 21 - Prindan | 1cp/j le soir | |
| 26 - Casilia retard | 1cp/j | |
| 46 - Flicain 100 | 1/2 cp le matin et 1/2 cp le soir non substituables | |
| 52 - Selchen 100 | 1/2 cp/j non substituables | |
| 62 - Nicardis 80 | 1cp/j non substituables | |

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

- | | | |
|-----------------------|------------------------------|---------------|
| 71 - Zelitax | 1cp/j non substituables | } opp 3 mois. |
| 8 - Veinamid 3500 | 1 sachet/j non substituables | |
| 91 - Topalgic 1000 | 1cp/j le soir | } opp. |
| 104 - Livalban | 2 gales nocturnes - 4g | |
| 114 - Helicidine simp | 2 cas x 7j | |

le 10/10/11

[Signature]

S 3321

Ordonnance n=°29

cerfa

Identification du prescripteur

01 OMNIPRATICIEN

CONDITIONNEL

Sentier de l'Eglise

=>

08. 08A. 2.150 IX SPEC

l'étiquette du patient
est à coller ici

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONERANTE)

72 ans

08/10/2013

PREVISCAN	1.5 cp le soir	qsp 1 Mois
PRAVASTATINE 10	1 cp le soir	qsp 1 Mois
METFORMINE 1000	3 cp/j	qsp 1 Mois
GLIMEPIRIDE 2	1 cp à midi	1 boîte
GLUCOR 50	1 cp midi et soir	qsp 1 Mois
CO-TAREG 160/25	1 cp le matin	1 boîte
PLAVIX 75 NS	1 à midi	qsp 1 Mois
à renouveler dans 1 MOIS		

Non substituable

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)

COLCHIMAX	1 cp 3 fois/j ce jour	1 boîte
	puis 1 cp 2 fois/j pdt 4 jours	
	puis 1 cp 1 fois/j et finir la boîte	

DAFALGAN CODEINE effer. 1 cp matin midi soir et au coucher 2 boîtes

SERETIDE 500 Diskus	2 pulv./j	qsp 1 Mois
EUPHYLLINE 300	1/j	qsp 1 Mois
ALLOPURINOL 100	1/j	qsp 1 Mois
BIOCALYPTOL sirop non sucré	2 cuil. à soupe /j	2 flacons
à renouveler dans 1 MOIS		

Ordonnance n=°30

Identification du prescripteur

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Identification du patient

[REDACTED]

né le 03/02/1971 (42 ans)

Nombre de médicaments prescrits : 5

[REDACTED] le 02/10/2013

Prescription relative au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

~~DIFFU-K 600MG GELULE 40~~

~~1 gélule, 2 fois par jour(s) pendant 28 jour(s).~~

~~GAVISCON SUSP BUV SACHET 10ML 24~~

~~1 sachet, 4 fois par jour(s) pendant 28 jour(s),
après les repas et si besoin au coucher~~

~~INEXIUM 20MG CPR 28~~

~~1 comprimé, par jour(s) pendant 28 jour(s),
le soir, à avaler ou disperser dans 1/2 verre d'eau~~

~~THIOGOLCHICOSIDE 4MG ACTAVIS GPR24~~

~~1 comprimé, 2 fois par jour(s) pendant 28 jour(s),
matin et soir si douleurs musculaires ; à avaler avec un verre d'eau~~

~~UVEDOSE 100 000UI/2ML AMP BUV 1~~

~~1 ampoule, par jour(s) pendant 1 jour(s),
pure ou diluée dans un peu d'eau~~



Prescription SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)

Ordonnance n=°31

[Redacted]


[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

MÉDECINE GÉNÉRALE


Consultations :
Lundi et Vendredi de 9 h à 11 h 30
Mardi de 15 h à 18 h
Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance)
Et sur Rendez-Vous tous les jours
Absent le Mercredi toute la journée

N° RPPS :


[Redacted]

MÉDECINE GÉNÉRALE

Consultations :
Mardi de 9 h à 11 h 30
Vendredi de 14 h à 18 h
Sur Rendez-Vous :
Lundi après-midi
Mardi après-midi
Mercredi toute la Journée
Jeudi matin
Vendredi matin
Absent Jeudi après-midi

N° RPPS :



[Redacted]


9/20/63

x y z 11 98 6 *Non substituée.*

Dile 9U0U3

13 FR 65667 3 177339

N° AM :


N° AM :


En cas d'urgence appeler le 15.
Membres d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèques est accepté.

Ordonnance n=°32

Consultations :
Lundi, Mercredi de 10 H à 12 H
MARDI de 17 H à 19 H
JEUDI, VENDREDI de 14 H à 15 H 30
Et sur Rendez-vous

le 10/10/2013

FORLAX 10G SACHET 20 1 Boîte *Non substituable*
1 à 2 sachets le matin.
- Non substituable

DOLIPRANE 500MG CPR 16 2 Boîtes
2 comprimés 3 fois par jour pendant 3 jours.

EDUCTYL SUP AD 12 1 Boîte
1 suppositoire.

DES-LORATADINE 5MG ARROW CPR 30 1 Etui
1 comprimé 1 fois par jour.

ISOBAR CPR SECABLE 30 1 Boîte
1/2 comprimé le matin. Maximum 1 comprimé par jour.



Ordonnance n=°33

MÉDECINE GÉNÉRALE

Consultations : *A 10-13*
 Lundi et Vendredi de 9 h à 11 h 30
 Mardi de 15 h à 18 h
 Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance)
 Et sur Rendez-Vous
 Absent Mercredi matin et Jeudi après-midi

N° RPPS :



MÉDECINE GÉNÉRALE

Consultations :
 Mardi de 9 h à 11 h 30
 Vendredi de 14 h à 18 h
 Samedi de 9 h 30 à 11 h 30 (en alternance)
 Rendez-Vous :
 Lundi et Mardi après-midi
 Mercredi matin
 Jeudi et Vendredi matin
 Absent le Mercredi après-midi

N° RPPS :



- Kandelic 75 7/6
Ambr - Zamidif 20 7/6 1bte 90
Ambr - Miracids 80 7/6 1bte 90
Ambr - Suponitel 744 x 7/6
- Blauson 2mg 2/6 1mm
Dre MUDS

9/3m

N° AM :



N° AM :



Centre médical de régulation des gardes de nuit à partir de 20 h et de week-end Tél. : 03 20 33 20 33

Ordonnance n°34

Médecine Générale

06/09/2013

Consultations :
SUR RENDEZ-VOUS

Absent le jeudi après-midi

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

Pradaxa 110 : 1 gél 2 fois/jour. - QSP 1 MOIS1

Hémigoxine 0,125 : 1 cp par jour 1 bte

Tahor 20 mg : 1 cp par jour 1 bte de 28 cps *Non substituable*

Lasillix 40 mg : 1 cp le matin 1 bte. *Non substituable*

Kaléorid (600 mg) : 1 cp par jour. - QSP 1 MOIS

Sotalex (160 mg) : 1 cp matin et soir. - QSP 1 MOIS *Non substituable*

- A Renouveler.

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Trophigil : 1 gélule / jour à mouiller et à introduire au fond du vagin 3 fois / semaine 1 bte

Dexeryl : 1 à 2 applications par jour. 1 tube GMod.

Colpotrophine (crème) : 1 application par jour suivie d'un léger massage. 1 tube

A Renouveler

*D1 le 10/09/13
D2 le 22/09/13*

En cas d'urgence, contacter le 06 37 36 47 51 ou le 15
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des ordonnances

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : Virdis
Prénom : Alexandra

Titre de la thèse : « L'approche des génériques à l'officine »

Mots-clés : système de santé, consommation médicamenteuse, médicaments génériques, expérience à l'officine.

Résumé :

Depuis sa création en 1945, le système de soins français a pour vocation d'offrir un égal accès aux soins à toute la population française. Or depuis plusieurs années, notre Sécurité Sociale accuse un déficit toujours plus important alors que notre consommation médicamenteuse reste élevée.

Afin de palier ce déficit abyssal, les différents gouvernements s'appuient donc sur le développement des médicaments génériques depuis le début des années 2000.

Après avoir retracé l'histoire de la Sécurité Sociale de 1945 à nos jours, j'ai mis en avant l'évolution de la consommation médicamenteuse sur la dernière décennie ainsi que celle des médicaments génériques.

Cependant, la substitution des médicaments princeps n'étant pas toujours évidente à l'officine, j'ai voulu comprendre le scepticisme de certains patients à l'égard des génériques. Pendant 2 mois, j'ai donc recueilli les ordonnances et avis des personnes refusant la substitution de leur traitement.

Le résultat de mon enquête n'est finalement pas si explicite que cela. En effet, plusieurs facteurs, inhérents au patient et à la spécialité médicamenteuse, vont conditionner l'acceptation et l'efficacité des médicaments génériques.

Membres du jury :

Président : M. Le Pr. Philippe Chavatte, Professeur de Chimie Thérapeutique, Lille.

Assesseur(s) : M. Le Pr. Patrick Duriez, Professeur de physiologie, Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Me. Isabelle Roger, Docteur en Pharmacie, Valenciennes.