

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2003

THESE N° 323 / 1

Médicaments génériques :
Pharmacovigilance, Equivalence, Substitution.
Exemple des benzodiazépines.

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement
le 10 Juin 2003
par

Hélène PICOT
Née le 13 Août 1977 à Saint-Junien (Haute-Vienne)

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 112123 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD.....Président
Monsieur le Professeur Louis MERLE.....Directeur de thèse
Monsieur Jean-François LAGORCE, Maître de conférence.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

FAURE Monique	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER

POUGET Christelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE
RIAHI DEHKORDI Homayoun	PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE
TALLET Dominique	PHARMACOLOGIE

A notre Président de thèse,
Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,
Professeur de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique,

Nous avons été très sensible à l'accueil que vous nous avez réservé pour la préparation de ce travail de thèse.

L'honneur que vous nous faite en acceptant de présider ce jury est pour nous l'occasion de vous exprimer notre profond respect.

A notre Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur Louis MERLE,
Professeur des Universités de Pharmacologie,
Responsable du centre de pharmacovigilance de Limoges,

Nous vous remercions sincèrement de la disponibilité dont vous avez fait preuve à notre égard, ainsi que pour les recommandations que vous nous avez données lors de l'élaboration de ce travail.

Que cette thèse soit le témoignage de notre vive reconnaissance.

A Monsieur Jean-François LAGORCE,
Maître de Conférence de Chimie Organique,

Nous vous adressons nos sincères remerciements pour avoir accepté de faire part de vos avis sur cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude.

A Benoît, Alice et Annabelle,

Avec tout mon amour.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1. LA PHARMACOVIGILANCE, BUTS ET MOYENS.

1.1. DÉFINITION ET BUT DE LA PHARMACOVIGILANCE.

1.2. MÉCANISME ET FRÉQUENCE DE SURVENUE DES EFFETS INDÉSIRABLES.

1.2.1. Les différents effets secondaires possibles des médicaments.

1.2.2. Fréquence de survenue des effets indésirables.

1.3. QUE FAIRE, LORSQUE L'ON EST UN ACTEUR DU SYSTÈME DE SANTÉ, FACE À UN EFFET SECONDAIRE ?

1.3.1. L'encadrement légal.

1.3.2. Les critères de gravité.

1.3.3. Le rôle du professionnel de santé.

1.4. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE : DE LA NOTIFICATION À L'ALERTE.

1.4.1. Le recueil des notifications.

1.4.2. L'information des professions médicales.

1.4.3. Le traitement des notifications.

1.4.4. Les études pharmacoépidémiologiques.

1.5. LE FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE.

1.5.1. Rôle de l'AFSSAPS.

1.5.2. Rôle des CRPV.

1.5.3. Rôle de la Commission Nationale de Pharmacovigilance et de son Comité Technique.

1.5.4. Pharmacovigilance européenne.

1.5.5. Les Industries du médicament.

1.5.6. Les décisions prises.

2. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE : EN THÉORIE ET EN PRATIQUE.

2.1. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN THÉORIE.

2.1.1. Définition du médicament générique

2.1.2. Mise sur le marché d'un médicament.

2.2. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN RÉALITÉ.

2.2.1. Non pas un mais des médicaments génériques.

2.2.2. Les formes différentes.

2.2.3. L'origine des matières premières.

2.2.4. Les excipients.

2.2.5. La bioéquivalence, oui, mais ?

2.2.6. La pharmacovigilance s'applique-t'elle correctement au cas des médicaments génériques ?

3. LES PROBLÈMES SPÉCIFIQUES À LA SUBSTITUTION D'UN MÉDICAMENT PRINCEPS PAR UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE.

3.1. INTRODUCTION.

3.2. QU'EST CE QUE LA SUBSTITUTION ?

3.2.1. Définition.

3.2.2. Les limites du droit de substitution.

3.3. LA SUBSTITUTION CHEZ UNE PERSONNE ÂGÉE.

3.3.1. Définition.

3.3.2. Non pas une mais plusieurs populations âgées.

3.3.3. Caractéristiques pharmacologiques.

3.3.4. Modifications de l'activité des médicaments.

3.3.5. Notion d'observance médicamenteuse.

3.3.6. Substitution d'un princeps par un générique chez la personne âgée.

3.4. NOTION DE PLACEBO, DE NOCEBO.

3.4.1. Définition du placebo

3.4.2. Pharmacologie du placebo

3.4.3. Facteurs influençant l'effet placebo.

3.4.4. L'effet placebo, l'effet nocebo, appliqués aux médicaments génériques.

CONCLUSION

Introduction.

Depuis 1999, les pharmaciens ont le droit de substitution, ce qui signifie qu'ils peuvent remplacer un médicament princeps prescrit par son générique, à condition que celui-ci soit inscrit au répertoire des génériques et moins coûteux.

Cette mesure a été prise pour diminuer les dépenses de la branche maladie de la Sécurité Sociale, dont le déficit est récurrent.

Cependant, bien qu'il permette de se soigner de façon identique à moindre frais, ce dispositif a très vite montré ses limites. La comparaison du montant des ventes de génériques en France avec celui de nos voisins Européens montrait jusque récemment un réel « retard » français en la matière.

De manière à pallier ce retard, en 2002, un accord est signé entre la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et les organisations représentant les médecins.

Il est décidé qu'en contrepartie de la revalorisation du tarif de la consultation à 20 €, les médecins devront prescrire des médicaments génériques sous leur nom de fantaisie ou sous leur Dénomination Commune Internationale, à hauteur de 25%.

Cet accord montre immédiatement son efficacité en terme de ventes de médicaments génériques : d'après la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), il a été délivré autant de médicaments génériques dans les trois mois qui ont suivi l'accord qu'en un an précédemment.

Dès juillet 2002, les génériqueurs ont battu un record historique avec 18 millions d'unités vendues sur ce seul mois.

Le marché des génériques semble en passe de se modifier considérablement. En effet, le Ministre de la Santé, Jean-François Mattei, a annoncé le 24 septembre 2002 la création d'un « forfait de remboursement pour les médicaments appartenant à un groupe générique ».

Cette mesure, appelée le « Tarif forfaitaire de responsabilité », TFR, sera mise en place le 1^{er} Juillet prochain.

Elle ne touchera pas l'ensemble des groupes génériques, seulement ceux se situant dans une certaine fourchette de part de marché, par rapport à leur princeps.

Dans la pratique, cette mesure consistera à ne rembourser pour un médicament appartenant à un groupe générique, que le prix du générique. Les patients désirant acquérir le médicament princeps devront payer la différence entre son prix et le TFR.

Le nouveau comportement des médecins, substituant plus volontiers, ainsi que de récentes campagnes d'information en la matière, ont permis aux équipes officinales de se trouver dans un environnement plus confortable pour substituer.

Les patients expriment moins de réticences quant à la délivrance d'un médicament générique. Ils semblent, dans leur majorité, conscients de la nécessité d'effectuer des économies en ce qui concerne les dépenses de santé.

Cependant, à l'officine, des problèmes sont encore rencontrés lorsqu'il s'agit de médicaments génériques.

A la suite de leur délivrance, un nombre non négligeable de patients exprime des plaintes :

*« Je préférerais que vous me donniez le NUROFEN®. L'Ibuprofene me fait dormir. »
« J'ai essayé le générique, mais il ne me fait rien. » « Avec ANXYREX®, j'ai des cauchemars, alors qu'avec le LEXOMIL® tout va bien » « Je n'aime pas du tout le goût de ce médicament que vous m'avez donné. Alors je ne le prends pas » « Le SPASSIREX® m'énerve, je ne peux plus dormir. D'ailleurs on se rend bien compte qu'il y a de l'orange dedans. Je préférerais le SPASFON® cette fois. »*

Il est difficile de séparer, parmi ces plaintes, celles qui ont trait à un réel effet secondaire du médicament, de celles qui correspondent à un effet psychologique. D'autant que, psychologique ou non, l'effet est réellement ressenti. Il nécessite donc que l'on s'en préoccupe.

C'est pourquoi, dans un premier temps, de manière à analyser ce que sont les effets secondaires des médicaments et de quelle façon la société y fait face, ce travail traitera du système français de pharmacovigilance, de son but, et de ses moyens d'action.

Dans une deuxième partie sera étudié le médicament générique, en le comparant avec son princeps, en terme de bioéquivalence et de réglementation.

De manière à observer si la réglementation commune à l'ensemble des médicaments est appliquée au médicament générique, dans le cadre particulier de la pharmacovigilance, cette deuxième partie est illustrée par une étude personnelle portant sur le bromazépam (DCI).

Enfin, dans une troisième partie, ce travail étudiera plus précisément l'acte de substitution, au travers de sa réglementation, de son application sur une population particulière de patients, les patients âgés, et des effets qu'il peut entraîner, effets psychologiques appelés placebo et nocebo, susceptibles de créer des complications à type d'effets secondaires.

1. La pharmacovigilance, buts et moyens.

1.1. Définition et but de la pharmacovigilance.

Selon l'OMS, la pharmacovigilance se définit comme la notification, l'enregistrement, et l'évaluation systématique des réactions adverses des médicaments délivrés avec ou sans ordonnance, se produisant fortuitement aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme (1).

Les essais cliniques réalisés avant l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, ne sont pas adaptés à la détection des effets indésirables, du fait :

- ✓ du nombre restreint des sujets, ne permettant pas la détection des effets secondaires rares,
- ✓ des conditions très protégées de l'administration du médicament,
- ✓ d'une polythérapie réduite, et donc d'un faible risque d'interaction,
- ✓ de l'absence d'administration chronique, qui ne permet pas de révéler les effets tardifs.

Dans un premier temps, nous allons voir quels peuvent être les différents effets secondaires, qui justifient l'existence du système de pharmacovigilance. Puis, dans un deuxième temps, nous verrons le mode de fonctionnement du système, c'est à dire ses différentes missions, et ses possibilités de réaction.

1.2. Mécanisme et fréquence de survenue des effets indésirables.

1.2.1. Les différents effets secondaires possibles des médicaments.

Les mécanismes de survenue des effets indésirables des médicaments sont nombreux, et le plus souvent imparfaitement connus. Il est impossible de prévoir, avant une large utilisation du médicament, quels types d'effets il peut entraîner, avec quelle fréquence, quelle gravité, et quel en sera le mécanisme.

Il existe cependant des effets indésirables connus, qui correspondent, le plus souvent, à un effet pharmacologique annexe du médicament. Ils se manifestent chez un grand nombre de sujets, ce qui les rend théoriquement détectables, quantifiables, au cours du développement clinique du médicament (2).

Les effets indésirables inattendus sont plus rares, et mettent en jeu un certain nombre de facteurs de risque inégalement distribués dans la population, et dont la combinaison, par un concours de circonstances, rend le sujet traité à haut risque vis à vis de la survenue d'un effet indésirable donné, et cela de façon temporaire ou définitive.

1.2.1.1. Les effets de type A, ou effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique principal du médicament.

1.2.1.1.1.Définition.

Ces effets ne sont que la traduction d'une ou de plusieurs propriétés pharmacologiques du produit. Ils sont en relation avec la dose et la quantité du produit au niveau du tissu cible. Ils sont d'incidence et de morbidité élevées, mais de mortalité faible (3).

1.2.1.1.2.Exemples.

Certains effets secondaires peuvent provenir de réponses thérapeutiques excessives : cela va être le cas pour l'hypoglycémie provoquée par les antidiabétiques, l'hypotension provoquée par les antihypertenseurs, la sédation aux benzodiazépines,...

Des molécules actives peuvent avoir également une action sur un tissu autre que la cible principale recherchée en thérapeutique : ulcération gastrique après usage d'anti-inflammatoires, ostéoporose aux glucocorticoïdes,...

Mais l'effet secondaire peut provenir également d'une exacerbation de l'une des nombreuses propriétés pharmacologiques d'une même molécule (effet latéral) : effet anticholinergique des antihistaminiques H1, action promotiline (accélération du transit intestinal) de l'érythromycine, effet dysphorique de la morphine,...

1.2.1.1.3.Mécanismes.

Le mécanisme des effets secondaires d'un médicament peut être de nature très variée (4) :

Il peut être d'origine pharmaceutique, lorsque le produit est périmé, altéré, et qu'il va y avoir une modification de ses paramètres de libération.

Dans la majorité des cas il va être pharmacocinétique : en général, c'est la raison la plus fréquente de ces effets indésirables de type A. Toute modification de l'une des étapes pharmacocinétiques (devenir du médicament dans l'organisme) conduit, *in fine*, à des modifications de concentration du produit au niveau des tissus et sites d'action.

Ces modifications sont souvent d'origine génétiques (pharmacogénétiques, par exemple des enzymes cytochrome P450 au niveau hépatique) ou liées à la maladie elle-même (insuffisances rénales, hépatiques ...).

Souvent, il y aura une toxicité non plus de la molécule mère (le produit administré) mais d'un métabolite (exemple de l'hépatotoxicité d'un métabolite du paracétamol).

Le mécanisme de l'effet indésirable peut également être pharmacodynamique. Cette fois c'est la cible elle-même du médicament (ou d'autres zones d'action du médicament) qui se trouve dans une situation de sensibilité anormale (hypo ou hypersensibilité des récepteurs). Cette situation peut-être constitutionnelle (hyperfonctionnement parasympathique), liée à l'âge ou à la maladie elle-même.

1.2.1.1.4. Commentaire.

Ce premier type d'effet indésirable lié aux propriétés pharmacologiques est généralement prévisible et décelé avant la mise sur le marché. Pour réduire la fréquence et la gravité de ce type d'effet, il faut choisir le médicament le plus spécifique d'une maladie donnée, et l'utiliser à la posologie la plus faible, compatible avec un effet thérapeutique suffisant

1.2.1.2. Les effets de type B, ou effets indésirables non liés à une propriété pharmacologique connue du produit.

1.2.1.2.1. Définition

Ces effets, qualifiés de bizarres, correspondent à des réactions inattendues et inexplicables par des propriétés pharmacologiques du produit. Ces accidents ne dépendent pas de la posologie, sont d'incidence faible, d'où l'absence de détection lors des phases de développement clinique, mais sont associés à une forte mortalité.

1.2.1.2.2. Exemples

Les exemples classiques sont très nombreux : hyperthermie maligne après l'usage d'un anesthésique général, accidents allergiques et anaphylactiques, glaucome après utilisation de glucocorticoïdes.

Notons que la recherche pharmacologique fait régulièrement passer un effet indésirable de la classe B à la classe A.

1.2.1.2.3. Mécanismes

Ils peuvent être de nature pharmaceutique, comme par exemple lors de la décomposition de principes actifs ou d'excipients, ou en présence d'un contaminant.

Ils peuvent être pharmacodynamiques : des différences qualitatives peuvent exister, d'origine immunologique ou génétique. L'exemple de l'hémolyse chez les déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase est classique.

1.2.1.3. Les effets indésirables non dus au médicament.

Nous devons rappeler, même si cela paraît paradoxal, que si l'on observe une population ou des individus strictement non exposés au moindre médicament, toute une série d'événements ou de « notifications » ressemblant à des effets secondaires sera systématiquement notée.

Ces effets sont par exemple (2) : fatigue, congestion nasale, céphalées, douleurs musculaires, difficultés de concentration,...

Cela correspond au « bruit de fond » de toute étude contrôlée, ou effets dits « nocebo », c'est à dire le témoignage médicalisé de la qualité de vie d'une population.

1.2.2. Fréquence de survenue des effets indésirables.

Le nombre de sujets habituellement inclus dans un essai clinique, et les calculs de probabilité de détection pourraient permettre d'avancer que les effets secondaires « rares », qui ne se manifesteront pas lors des essais cliniques, et qui intéresseront plus particulièrement la pharmacovigilance, ont une probabilité de survenue inférieure à 0,5 à 0,2%.

Il est à noter que la probabilité de mettre en évidence des effets indésirables ne dépend pas uniquement de leur fréquence de survenue.

En effet, certains d'entre eux, graves et fréquents, vont toucher 1 à 10% des sujets traités, mais ne pourront être détectés lors du développement clinique du médicament, même si celui-ci inclut plusieurs milliers de sujets. C'est l'exemple des survenues retardées : tumeurs, fibroses pulmonaires, et des effets dont la symptomatologie est très atypique, ou au contraire mime soit la maladie traitée soit une maladie intercurrente.

1.3. Que faire, lorsque l'on est un acteur du système de santé, face à un effet secondaire ?

1.3.1. L'encadrement légal.

Décret n°95-278 du 13 Mars 1995 (5).

Tout médecin, chirurgien dentiste ou sage femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R-5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R-5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Devant une pathologie apparue sans étiologie non médicamenteuse évidente au cours d'un traitement, le praticien devra consulter le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).

Tout praticien a reçu, de la part de l'Agence du Médicament, la revue « bonnes pratiques de Pharmacovigilance », qui décrit le rôle des professionnels de santé dans ce processus (6).

Ces « bonnes pratiques » ont été mises au point lors de réunions de consensus avec les industriels, l'Agence, et des praticiens. Elles complètent les données du décret n° 95-278, qui énoncent les obligations du corps médical.

Elles décrivent :

- ✓ Article 1 : les faits donnant lieu à notification.
- ✓ Article 2 : la nécessité de compléter cette notification de façon écrite, de telle sorte qu'elle soit utilisable pour constituer un dossier informatisé.
- ✓ Article 3 : la nécessité de conserver les documents concernant ce signalement et qui pourront être utilisés ultérieurement.
- ✓ Article 4 : la mise en place d'enquêtes particulières auprès des médecins. Ceux-ci coopèrent de plus en plus fréquemment depuis que l'on met en place, en urgence, et à la demande de l'AFSSAPS, des enquêtes téléphoniques auprès d'eux (choisis au hasard dans un fichier), ce qui permet de répondre rapidement à tel ou tel critère.
- ✓ Article 5 : la nécessité de se tenir informé et de tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments.

1.3.2. Les critères de gravité.

Le décret parle d'effets indésirables graves ou inattendus. Lesquels notifier ? les critères de l'OMS, pour définir un effet secondaire médicamenteux « grave » sont : un décès, une hospitalisation, le prolongement d'une hospitalisation, des séquelles après guérison, tout fait susceptible de mettre la vie d'un malade en danger.

Sont importants aussi à signaler : les interactions médicamenteuses, les problèmes liés à la prescription chez la femme enceinte.

1.3.3. Le rôle du professionnel de santé.

Le professionnel de santé doit notifier à une structure de pharmacovigilance, le plus rapidement possible, toute présomption d'effet indésirable grave ou inattendu, en rapport avec l'utilisation d'un ou de plusieurs médicaments, toute observation d'abus ou de mésusage, et tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

Il doit également répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et en complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale (7).

Il doit conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

Il est également de son devoir de coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières, et de se tenir informé, ainsi que de tenir compte, dans sa pratique professionnelle, des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

1.4. Fonctionnement du système de pharmacovigilance : de la notification à l'alerte.

1.4.1. Le recueil des notifications.

Les 31 centres régionaux de pharmacovigilance ont pour rôle de recueillir et d'enregistrer toute notification d'effet indésirable présumé provenant de quelque source que ce soit, et tout particulièrement d'un professionnel de santé ou d'un responsable de la mise sur le marché des médicaments.

La circulation de ces informations devra respecter la confidentialité de l'identité du patient concerné, ainsi que celle du notificateur.

Puis, en fonction de la gravité et de la nouveauté de l'effet indésirable, la notification sera documentée. Ses données en seront validées après vérification de leur authenticité.

Lorsque l'on aura évalué le lien de causalité entre les médicaments et l'apparition de l'effet indésirable, chaque notification sera enregistrée et archivée de façon informatique dans des banques de données (7).

Toute notification relative à la prise de médicaments lors d'une grossesse ou d'un allaitement sera enregistrée de manière à effectuer un suivi de la grossesse et de l'enfant.

Tout effet secondaire grave sera signalé rapidement à l'AFSSAPS. De même, les centres de pharmacovigilance ont le devoir de coopérer avec le responsable de la mise sur le marché des médicaments, en particulier en cas d'effets indésirables présumés graves ou inattendus.

1.4.2. L'information des professions médicales.

Les centres de pharmacovigilance assurent une mission de renseignement auprès des professionnels de santé (8).

Ils participent également activement à leur formation, au sein de chaque région, en matière de pharmacovigilance, et conduisent, en tant que rapporteur désigné par l'AFSSAPS, les enquêtes et études demandées par celle-ci.

1.4.3. Le traitement des notifications.

La mise en évidence de la responsabilité d'un médicament dans l'apparition d'un effet indésirable repose sur deux démarches complémentaires et associées : l'analyse détaillée de l'observation ou imputabilité, et l'étude comparative de la fréquence de l'effet indésirable considéré (9).

1.4.3.1. Calcul de l'imputabilité.

1.4.3.1.1. Définition

L'imputabilité est l'analyse, au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable (4).

1.4.3.1.2. Limite

Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée qui ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population.

Les méthodes utilisant la notification ne sont pas sans lacune : tous les cas ne sont pas reconnus, et encore moins notifiés. On ne sait pas comment s'effectue la sélection des cas rapportés (gravité, nouveauté du produit,...)

1.4.3.1.3. Méthodes

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et à standardiser la démarche d'imputation et à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles reposent soit sur des approches type arbre de décision ou algorithme soit sur une approche de type probabilités conditionnelles telles que les méthodes utilisant le théorème de Bayes.

Une méthode officielle est d'utilisation obligatoire en France : elle combine trois critères chronologiques « C », et trois critères sémiologiques « S ». Elle est accompagnée d'un score bibliographique « B ». Une des particularités de la méthode française est que le rôle de chacun des médicaments reçus par un patient présentant ce que l'on pense être un effet secondaire médicamenteux, doit être évalué en utilisant une méthode d'imputation officielle dont la version actualisée a été publiée en 1985 (4).

Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque, qui ne prend en compte que les informations disponibles dans le cas clinique évalué, et une imputabilité extrinsèque, basée sur la connaissance bibliographique des médicaments.

L'imputabilité intrinsèque est calculée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris par le malade, sans prendre en compte le degré d'imputabilité des médicaments associés.

1.4.3.1.3.1.L'imputabilité intrinsèque.

Elle utilise deux groupes de critères, chronologiques et sémiologiques (1).

Les critères chronologiques

Il y en a trois.

✓ Le délai séparant l'administration du médicament mis en cause et la réaction indésirable peut être :

- très suggestif
- compatible
- incompatible

✓ L'évolution de la réaction à l'arrêt du médicament peut être :

- suggestive
- non concluante
- non suggestive (c'est à dire plaidant contre le rôle du médicament.)

✓ La réadministration du médicament peut être :

- positive (R+)
- négative (R-)
- non disponible
- non interprétable (R₀)

Il est à noter que la réintroduction du médicament est généralement involontaire. En effet, son utilisation comme test diagnostique serait inacceptable au vu des risques encourus par le malade.

La combinaison de ces trois critères chronologiques aboutit à un score C, ou score chronologique intermédiaire, pouvant être :

C ₃	Chronologie vraisemblable
C ₂	Chronologie plausible
C ₁	Chronologie douteuse
C ₀	Chronologie incompatible

Les critères sémiologiques.

Ils prennent en compte la sémiologie proprement dite, soit le résultat des examens cliniques et paracliniques, qui peuvent être évocateurs du mode de fonctionnement du médicament, la recherche des autres causes possibles, qu'elles soient présentes ou non, et les examens spécifiques pouvant être éventuellement réalisés pour incriminer ou disculper le médicament.

A la suite de ces recherches, on va aboutir à un score sémiologique S, qui peut être :

S ₃	Sémiologie vraisemblable
S ₂	Sémiologie plausible
S ₁	Sémiologie douteuse

Résultats : calcul de l'imputabilité intrinsèque.

La combinaison des deux tableaux de décision précédents aboutit à une imputabilité finale comportant cinq possibilités :

I ₀	Le rôle du médicament est exclu
I ₁	Le rôle du médicament est douteux
I ₂	Le rôle du médicament est plausible
I ₃	Le rôle du médicament est vraisemblable
I ₄	Le rôle du médicament est très vraisemblable

1.4.3.1.3.2.L'imputabilité extrinsèque :

De la même façon, pour l'imputabilité extrinsèque, on analyse les données bibliographiques pour aboutir à un score B pouvant être :

B ₀	Effet secondaire apparaissant comme tout à fait nouveau, jamais publié, justifiant une publication
B ₁	Effet non décrit
B ₂	Effet non notoire, rarement publié
B ₃	Effet notoire de ce médicament, bien décrit dans le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques françaises

1.4.3.1.3.3.Remarques.

- ✓ On ne peut prendre en compte pour l'établissement de ces critères l'intervalle séparant la fin du traitement de l'apparition de la réaction.

En effet, on ne prend en compte que l'intervalle séparant l'administration du médicament de l'effet indésirable. Or, dans le cas des réactions de sevrage, l'effet secondaire n'est pas consécutif à la prise du médicament mais à son arrêt.

Il va souvent s'agir d'une action inverse de celle du médicament : à l'arrêt d'un hypnotique, il est possible, par exemple, de ressentir une majoration de l'insomnie.

- ✓ Chez une personne âgée, il est difficile de déceler un effet secondaire de médicament, car on doit le différencier des différentes pathologies présentes et de l'altération de l'état général.

Le meilleur argument en faveur de l'effet secondaire sera alors l'amélioration du malade à l'arrêt du médicament incriminé.

- ✓ La méthode française, que nous venons de décrire, est une méthode standardisée et obligatoire. Elle privilégie de façon volontaire la sensibilité au détriment de la spécificité : il s'agit d'une méthode de détection, très utile pour déclencher des alertes.

✓ Cette méthode fonctionne sur la notification spontanée, c'est à dire sur le volontariat des professionnels de santé, même si en France il y a obligation de déclaration (5). La sous notification est importante, et ce pour plusieurs causes : difficulté de diagnostic de l'effet indésirable, crainte du médecin d'avoir fait une erreur, manque de temps ou d'intérêt,...

Pourtant, tout professionnel de santé aurait intérêt à notifier ne serait ce que pour se protéger d'éventuelles poursuites (depuis la loi de Mai 1998 sur la responsabilité du fait de produits défectueux, tout intervenant de la chaîne du médicament peut être mis en cause au même titre que le fabricant) (10).

La déclaration de pharmacovigilance peut empêcher le fabricant de se retrancher derrière le « risque de développement », qui sous-entend qu'au moment de la mise en circulation du produit l'état des connaissances scientifiques ne permettait pas de prévoir le risque encouru par le consommateur.

✓ Les patients pourront-ils notifier ?

A la suite d'une expérience de l'AFSSAPS auprès des patients sous antirétroviraux, la question de la notification des malades devient d'actualité. Dans cette étude, les patients remplissent eux-mêmes un questionnaire, qui, après relecture par le médecin traitant, sera transmis au centre régional de pharmacovigilance (11).

L'objectif : tenter, par l'implication du patient, en général bien informé sur son traitement et sa pathologie, de mieux connaître les effets secondaires des traitements contre le Sida. Les avis sont partagés sur la question de la notification des malades : les points négatifs pourraient être une multiplication inutile des signaux, un surcroît de données, non pertinentes pour la plupart car concernant des effets secondaires déjà bien documentés.

Cependant, cette méthode, déjà appliquée partiellement dans d'autres pays comme le Royaume Uni ou les Pays Bas, pourrait permettre, outre de responsabiliser les patients, de réduire la sous-notification.

1.4.4. Les études pharmacoépidémiologiques.

La notification spontanée est indispensable mais insuffisante pour évaluer tous les effets indésirables liés à l'utilisation d'un médicament. En complément des essais cliniques et de la notification spontanée, les méthodes pharmacoépidémiologiques permettent d'évaluer l'efficacité mais également le risque d'un médicament à l'échelle de la population (3).

Elles vont tenter de déterminer la fréquence de survenue d'un effet secondaire, et ses facteurs de risque.

1.4.4.1. Estimation du taux d'incidence

Le taux d'incidence est le nombre de cas par rapport à un dénominateur commun, qui peut être le nombre de malades traités, ou le nombre de traitements effectués, par exemple. Nous obtenons donc l'équation suivante (4) :

$$\text{taux d'incidence} = \text{Nombre d'effets indésirables} / \text{Personnes potentiellement à risque.}$$

La difficulté ici est d'avoir un dénominateur cohérent. Si le dénominateur proposé est supérieur à ce qu'il est en réalité, le taux d'incidence sera sous-estimé, alors que si celui proposé est trop petit, le taux d'incidence sera surestimé.

En effet, qui sont les personnes potentiellement à risque ? Ce sont celles susceptibles de développer l'effet indésirable. Pour cela, deux notions sont importantes à prendre en compte :

- ✓ Il faut que l'échantillon soit formé de personnes ayant été traités par le médicament concerné (= réalité de l'exposition). Entrent en compte ici des notions d'observance des traitements, qui limitent la fiabilité de l'utilisation des chiffres de vente ou de prescription.

Il faut que le médicament ait été utilisé dans des conditions de dose et de durée compatibles avec l'apparition de l'effet secondaire.

Il faut que les personnes concernées puissent présenter physiologiquement l'effet considéré (cancer de l'utérus, azoospermie,...)

✓ De plus il existe une variation du risque en fonction du temps. Apparaît ici la notion de risque instantané. En effet, certains effets indésirables apparaissent après l'arrêt du traitement (syndromes de sevrage, effets cancérigènes, effets sur la descendance,....)

A l'aide de ces données, on va pouvoir choisir un dénominateur, qui peut être : le nombre de boîtes vendues (mesure grossière sauf dans le cas de « traitement minute »), les jours-traitements JT (somme des journées durant lesquelles l'ensemble des patients a été traité), la dose quotidienne certifiée (posologie quotidienne recommandée pour un médicament utilisé dans son indication principale), le nombre de malades traités, le nombre de traitements,....

1.4.4.2. Estimation du risque :

Le risque est la probabilité de survenue d'un effet indésirable pour un individu donné, pendant une période de temps donné (4).

On peut élargir cette notion au risque absolu, c'est à dire la probabilité de l'événement indésirable de survenir chez l'ensemble des personnes traitées et au risque en excès, qui représente la différence entre le risque absolu chez les personnes traitées et le risque chez les personnes non traitées.

R = Risque.

RA = Risque absolu.

$$RE = RA - RF$$

RE = Risque en excès.

RF = risque de référence (chez les personnes non traitées)

Applications :

A l'aide des calculs de risque, on vise plusieurs objectifs, on tente de répondre à des questions plus concrètes, qui intéressent directement le prescripteur (taux de patients traités par un produit qui présenteront l'effet secondaire), mais également les systèmes de pharmacovigilance, pour des raisons de santé publique (l'effet secondaire est-il produit par le médicament ? L'événement est-il plus fréquent que dans une population de référence ? Faut-il retirer le médicament du marché ? Quels seraient les bénéfices de ce retrait ?)

On va pouvoir calculer :

- la fraction attribuable du risque chez les cas traités, c'est à dire, pour un risque absolu donné, chez les personnes traitées, la proportion attribuable au traitement.

- la fraction étiologique du risque dans la population, qui aidera à définir le nombre de cas observés qui pourraient être évités par un retrait du produit de la circulation.

Ces mesures, bien que susceptibles de varier en fonction de l'approche de l'étude, des intervenants,... vont permettre de comparer deux médicaments en terme de sécurité, deux effets indésirables dus au même médicament ; elles vont également permettre de définir le caractère inacceptable d'un produit,...

1.4.4.3. Outils des études pharmacoépidémiologiques.

Ces études s'appuient sur différentes méthodes (1) :

Les *études cas-témoin* comparent l'exposition au médicament incriminé de deux groupes de sujets, les cas ayant manifesté l'effet indésirable, les témoins n'ayant rien manifesté.

Ces études cas-témoin semblent adaptées à la détection des effets indésirables rares.

Dans le cas des médicaments anciens, des *études rétrospectives*, études de cohorte de phase IV, dans lesquelles on suit, à l'aide d'examen répétés, des sujets prenant un médicament.

Des *études de croisement de fichier*, intéressants bien que difficilement applicables, de par leur coût important et de part une réglementation stricte en matière de confidentialité des données informatiques, permettent des recherches sur des pathologies ou des expositions médicamenteuses rares, du fait de la taille de la cohorte.

Il existe cependant de nombreux biais lors de ces études, qui sont non randomisées et réalisées sans aveugle : il faut donc les manipuler avec précaution.

Leur objectif est soit de confirmer une hypothèse, soit d'en formuler une. Ces études permettent de compléter les informations issues de la notification spontanée, ainsi que de mieux comprendre les mécanismes de survenue des effets indésirables.

1.5. Le fonctionnement du système de pharmacovigilance.

Le système de Pharmacovigilance est constitué de :

- ✓ L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), anciennement appelée Agence du médicament.
- ✓ La Commission Nationale de Pharmacovigilance et son Comité Technique
- ✓ Les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).
- ✓ Les services de pharmacovigilance propres aux industries du médicament.

1.5.1. Rôle de l'AFSSAPS.

L'AFSSAPS définit les orientations nationales de la pharmacovigilance, elle coordonne les différents intervenants, elle veille au respect des procédures (12).

1.5.2. Rôle des CRPV.

Les CRPV, implantés au sein des unités de pharmacologie des CHU, organisent le recueil des notifications, les codifient en vue d'un traitement informatique, qui aura lieu après l'évaluation de la relation de cause à effet entre médicament et effet indésirable (7).

Les données ainsi obtenues sont regroupées dans une banque centrale de données, de façon strictement anonyme.

Les CRPV étudient également les mécanismes d'action des effets indésirables, sur le plan épidémiologique.

Ces centres régionaux sont également à même de répondre à toute demande d'un professionnel de santé concernant les problèmes d'effets indésirables de molécules.

1.5.3. Rôle de la Commission Nationale de Pharmacovigilance et de son Comité Technique.

Le comité technique de pharmacovigilance se réunit chaque mois, il comprend les 31 directeurs des centres régionaux, ainsi que des représentants de l'AFSSAPS. Il est en charge de coordonner la collecte des informations, et d'évaluer les données rapportées au cours du mois, afin d'en dégager un éventuel problème de santé publique.

Il va également coordonner, recenser et évaluer les enquêtes et travaux réalisés par les CRPV.

Si un problème apparaît, un des centres régionaux devra constituer un dossier, qui sera présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance, constituée de pharmacologues, de cliniciens, de pharmaciens, du directeur de l'AFSSAPS ou de son représentant. Cette Commission fera alors des propositions, qui peuvent aller d'une simple modification de l'information médicale au sujet du médicament concerné, à la demande immédiate de retrait.

Elle peut proposer à l'AFSSAPS des travaux et des enquêtes complémentaires.

Les propositions seront transmises au Ministère de la Santé, qui statuera.

Figure n°1 : Organisation du système français de Pharmacovigilance :

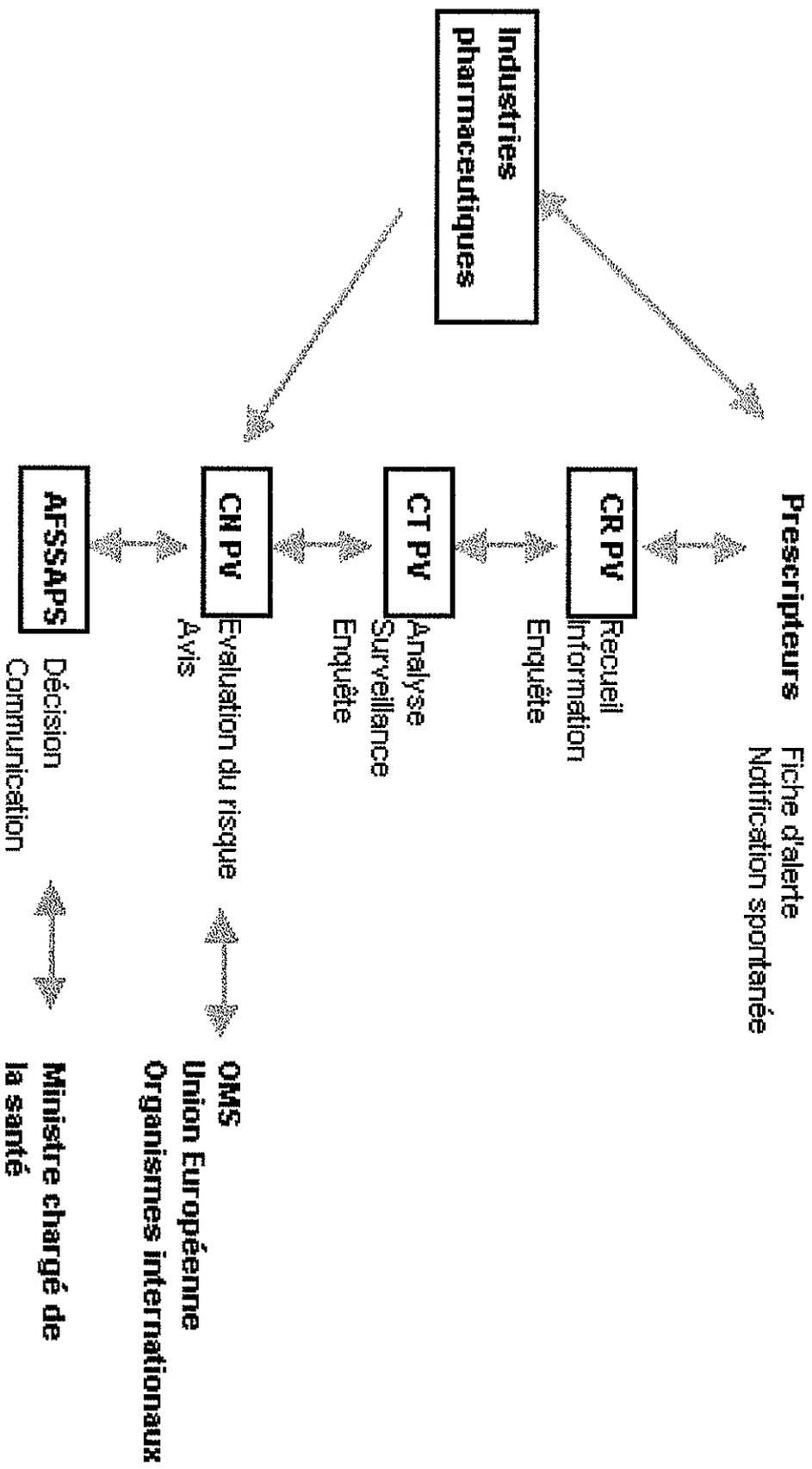


Figure n°2 : Les centres régionaux de pharmacovigilance en France :

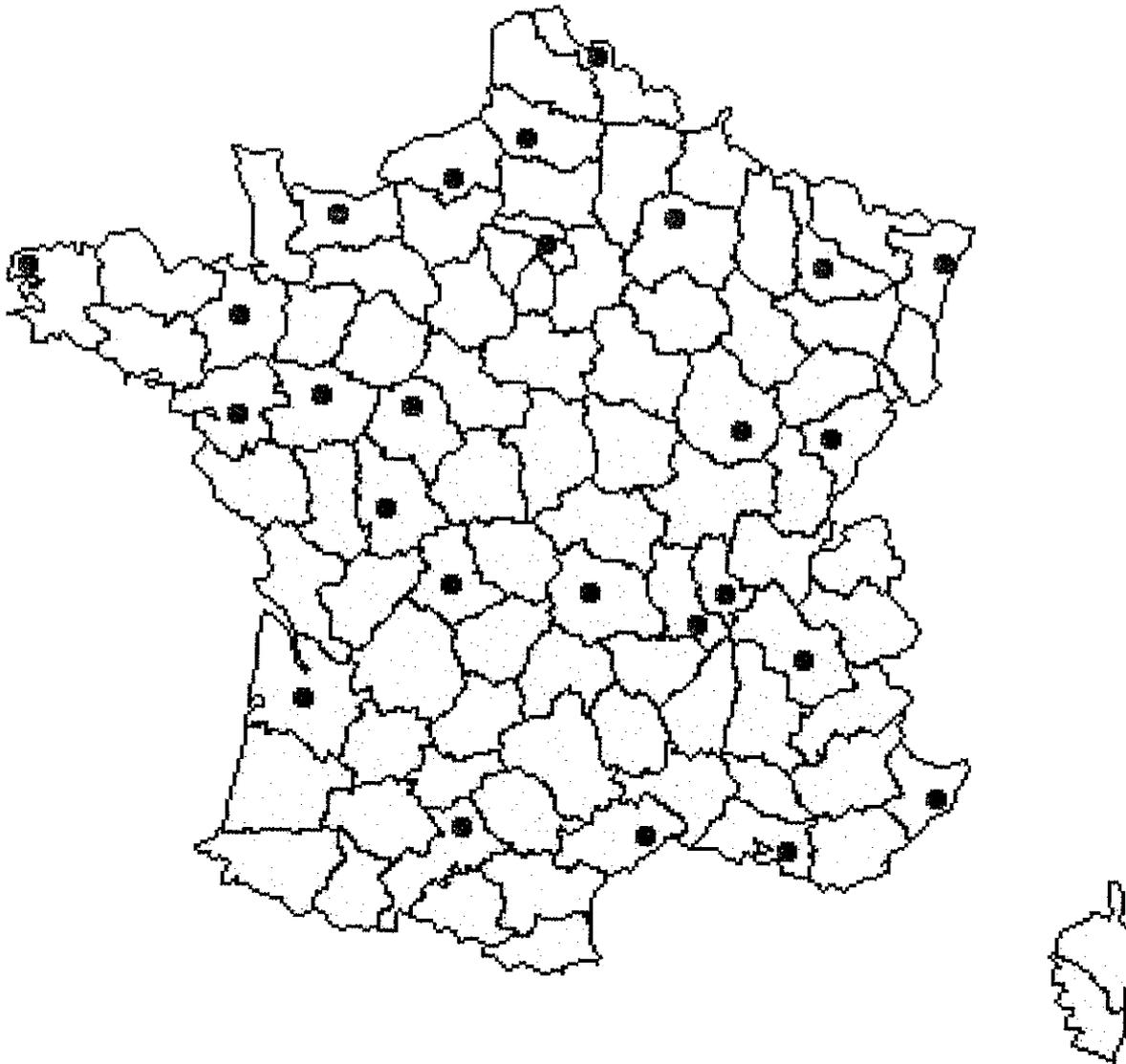
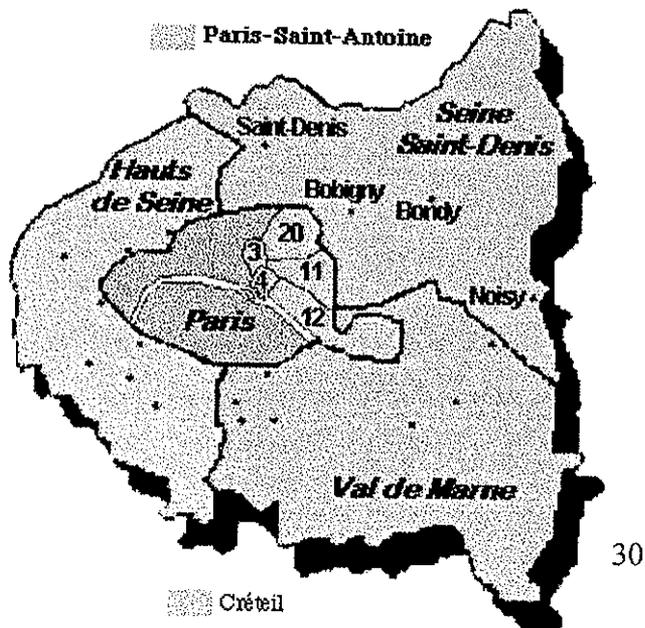


Figure n°3 : Les centres régionaux de Pharmacovigilance en région parisienne :



1.5.4. Pharmacovigilance européenne.

Il existe une pharmacovigilance européenne, centralisée à Londres. Sont impliqués tous les états membres, chacun disposant d'un système national (1).

Il est à noter que la régionalisation des systèmes de pharmacovigilance n'est pas retrouvée dans tous les pays européens. Les systèmes anglais ou allemands, par exemple, ont une structure essentiellement centralisée.

Le mode de signalement et de recueil des effets indésirables varie d'un pays à l'autre, seule la France et l'Italie ont rendu obligatoire la notification spontanée pour les professionnels de santé.

Donc, pour uniformiser les méthodes de traitement et de saisie d'un pays à l'autre, on adopte la technique de l'OMS, qui mentionne les informations minimales nécessaires à l'établissement d'une notification valide, soit :

un effet indésirable

un ou plusieurs médicaments

un notificateur identifiable

un patient pour lequel l'anonymat sera respecté, et qui sera défini par sa date de naissance et son sexe uniquement.

Si une des nations de la Communauté européenne désire modifier de façon importante la commercialisation d'un médicament utilisé sur son territoire mais également ailleurs en Europe, elle doit en discuter au préalable au niveau de la pharmacovigilance européenne.

Toute décision nécessitant un avis européen sera prise à Londres.

Une organisation européenne est en cours d'organisation, pour tenter de pallier aux divergences réglementaires et méthodologiques risquant de biaiser les données recueillies.

Cette structure devrait faciliter la transmission des données de pharmacovigilance entre les états membres.

1.5.5. Les Industries du médicament.

Chaque laboratoire pharmaceutique dispose d'un service interne de Pharmacovigilance. Il doit, au minimum, disposer d'une personne responsable de l'AMM, et d'une personne responsable de la pharmacovigilance (13).

Les industriels sont dans l'obligation de déclarer à l'AFSSAPS tous les effets indésirables des médicaments qu'ils commercialisent suivant une périodicité variable en fonction de la gravité et de la nouveauté des effets.

1.5.6. Les décisions prises.

A la suite du processus mettant en jeu le système français de pharmacovigilance, quand un effet secondaire a été imputé à un médicament donné, toute une série de décisions peuvent être prises par le Ministère de la Santé (14).

Cela peut aller par exemple d'une simple modification de la notice du médicament à un retrait immédiat de la vente, avec retrait des lots.

Toutes les modifications d'AMM sont envisageables : modifications dans l'intitulé des indications, des contre-indications, des mises en garde, des précautions d'emploi, des effets secondaires, des posologies,....

On peut évoquer comme exemple le retrait de l'EXOLISE®.

EXOLISE® était un médicament de phytothérapie utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants, commercialisé par les laboratoires Arkopharma.

Ce médicament contenait un extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert. Suite au signalement de 13 cas d'atteintes hépatiques depuis 1999, parfois graves, chez des patients recevant ce médicament, l'AFSSAPS et les laboratoires Arkopharma ont décidé, en Avril, d'arrêter sa commercialisation et de retirer l'ensemble des lots disponibles sur le marché.

2. Le médicament générique : en théorie et en pratique.

2.1. Le médicament générique en théorie.

2.1.1. Définition du médicament générique

La notion de médicament générique est définie par l'article L601-6 du Code de la Santé Publique.

« On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées ici comme une même forme pharmaceutique. »

Cette définition supprime donc les ambiguïtés de langage qui existaient auparavant (15), particulièrement au sujet :

- ✓ des médicaments ayant une même composition qualitative, une même composition quantitative en principes actifs, et la même forme pharmaceutique, mais pour lesquels les études de bioéquivalence n'ont pas été effectuées, ce qui les différencient du médicament générique.

- ✓ Des spécialités de même dénomination commune internationale : le principe actif est identique mais la forme ou le dosage est différent.

- ✓ Des équivalents thérapeutiques ou « me too », dont les principes actifs appartiennent à la même classe thérapeutique et permettent de traiter la même pathologie.

- ✓ Des spécialités essentiellement similaires, terme qui équivaldrait à celui de générique, mais uniquement dans une demande d'AMM, de manière à ce que certains essais cliniques ne soient pas obligatoires.

- ✓ Des molécules en co-marketing (ou co-développement, co-promotion).

2.1.2. Mise sur le marché d'un médicament.

« Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement, ainsi que tout générateur ou précurseur, qui ne fait pas l'objet d'une AMM délivrée par la Communauté Européenne, en application du règlement CEE n° 2309/93 du 22 juillet 1993, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution (...) d'une AMM délivrée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Cette autorisation peut être assortie de conditions particulières adéquates » (article 601 du Code de la Santé Publique).

Le médicament générique doit donc avoir une AMM, au même titre que le médicament princeps.

Cependant, nous allons voir que les démarches pour obtenir cette AMM diffèrent.

2.1.2.1.Le cas d'un Princeps.

2.1.2.1.1.L'obtention des pré-requis.

Les pré-requis sont constitués de l'ensemble des données expérimentales qui ont été collectées au sujet d'une nouvelle substance lors des étapes de son développement (16). En effet, lorsque l'on a « trouvé » une molécule susceptible d'avoir un intérêt thérapeutique, on lui fait subir un certain nombre de tests, qui sont :

- ✓ une expertise toxicologique, effectuée sur des animaux, selon des protocoles conformes aux bonnes pratiques de laboratoire, qui devra définir la limite de l'innocuité du produit, et les organes ou fonctions atteints lorsque la dose devient toxique.

- ✓ Un examen pharmacologique complet est réalisé en augmentant le nombre d'essais afin de réaliser des études statistiques. Un dossier de pharmacologie générale est composé, de manière à aborder l'ensemble des aspects pharmacologiques, autres que celui pour lequel la molécule a été sélectionnée.

Les pré-requis permettent donc d'évaluer l'intérêt thérapeutique potentiel d'une nouvelle molécule, et d'écarter les substances toxiques.

2.1.2.1.2.Les essais cliniques en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Après avoir satisfait aux pré-requis, la molécule peut être engagée dans les étapes de la phase clinique du développement (17).

Cadre réglementaire :

- ✓ La Loi Huriet du 20 décembre 1988, sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, impose un cadre juridique qui faisait défaut jusque là en France (18).
- ✓ Les bonnes pratiques cliniques. C'est un texte qui précise les procédures à adopter à toutes les étapes du développement clinique d'un médicament.

2.1.2.1.2.1. Les phases de l'expérimentation clinique :

- ✓ La phase I ou étude de la tolérance.

Elle a pour but d'évaluer la toxicité à court terme du produit (16).

C'est au cours de la phase I qu'est administré pour la première fois le médicament à l'homme. Le sujet doit obligatoirement être un volontaire sain, de sexe masculin, majeur. (Pour les anticancéreux et pour certains antiviraux, les études sont directement effectuées sur des volontaires atteints de la maladie à traiter.)

La première dose administrée est faible. Elle est déterminée à partir des essais pré-cliniques. Puis, sur des sujets différents, on va administrer des doses croissantes du produit sous surveillance étroite clinique et biologique, jusqu'à l'apparition des premiers signes d'intolérance.

Pendant la phase I, vont être effectuées les premières études pharmacocinétiques : détermination de la biodisponibilité, des étapes de résorption, de diffusion, de métabolisation et d'élimination. La posologie à appliquer à la phase II sera alors déterminée.

✓ La phase II ou étude de l'efficacité.

Elle permet d'améliorer les connaissances sur la cinétique du produit.

Elle va également permettre de recenser les propriétés pharmacologiques du produit, d'établir des courbes effets-doses, et de rechercher les interactions, tout en poursuivant l'étude toxicologique.

La phase IIa est pratiquée sur des volontaires sains, contrairement à la phase IIb pratiquée sur des malades dont la pathologie correspond à l'action de la molécule étudiée.

✓ La phase III ou essai comparatif.

Il s'agit d'un essai clinique contrôlé, comparatif, visant à positionner le produit par rapport aux autres composés efficaces dans la maladie à traiter.

La cible thérapeutique est représentée par un nombre important de patients, de manière à obtenir des renseignements statistiquement interprétables.

On va à la suite de cette phase pouvoir définir le rapport bénéfice-risque.

2.1.2.1.3. Le dossier pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Les articles R.5128 et R.5129 du Code de la Santé Publique indiquent que toute demande d'AMM doit être adressée au directeur de l'AFSSAPS, ainsi qu'un dossier complet comprenant différents éléments (19).

Schématiquement, il est composé de 4 parties distinctes :

- ✓ La partie I comprend les données administratives relatives à la demande, ainsi que les rapports d'experts, qui compilent les données pharmaceutiques, pharmaco-toxicologique et clinique.

- ✓ La partie II comprend les données relatives à la qualité pharmaceutique : formulation, procédé de fabrication, contrôle du principe actif, contrôle du produit fini, stabilité,...

- ✓ La partie III comprend les données relatives à la sécurité du produit : étude des effets toxiques potentiels sur l'animal,...

- ✓ La partie IV comprend les données relatives à l'efficacité clinique du produit : études sur l'homme des effets cliniques de la molécule : estimation de son efficacité, de ses effets toxiques, et du rapport efficacité/ sécurité.

Après avoir pris connaissance de l'ensemble de ces éléments, les experts de la commission statuent, en autorisant ou non la commercialisation du médicament.

L'AMM est délivrée pour 5 ans. Elle peut être refusée pour différents motifs, entre autre « si l'intérêt thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur », selon l'article R.5136 du Code de la santé publique (20).

2.1.2.1.4.La période post AMM.

Différentes commissions dépendant de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé vont intervenir, avant que le médicament ne soit commercialisé, et durant son utilisation.

Il s'agit :

- de la commission de transparence, qui établit le « Service Médical Rendu »,
- du comité économique du médicament, qui fixe le conditionnement, le prix, le remboursement par les caisses de sécurité sociale, du médicament, (ces mesures seront suivies par l'établissement des autorisations correspondantes par le Secrétariat d'état à la Santé.),
- de la commission de contrôle de la publicité et du bon usage du médicament.

2.1.2.1.5.La phase IV

Lors de la phase IV, l'intrication entre science et marketing est plus étroite.

La partie scientifique est représentée par les études visant à approfondir le mécanisme d'action du produit. Ces études, effectuées sur des populations spécifiques, peuvent prendre en compte les associations avec divers autres médicaments, par exemple. Elles peuvent également permettre d'améliorer les connaissances en ce qui concerne l'acceptabilité, la sécurité d'usage, les incidences économiques, du nouveau médicament (16).

Certains autres essais réalisés en phase IV visent plus à la promotion commerciale du produit, en fonction d'une stratégie de marché.

2.1.2.1.6.La pharmacovigilance.

La pharmacovigilance entre en jeu au moment de la phase IV du développement du produit, c'est à dire quand il a déjà été mis sur le marché. Elle va partiellement pallier les méconnaissances au sujet du produit, qui sont dues à l'échantillonnage restreint et protégé des sujets sur lesquels le produit a été testé avant l'AMM.

2.1.2.1.7.Les demandes d'extension d'AMM.

Toute demande de modification de l'AMM, que ce soit au niveau des indications, de la posologie, d'une nouvelle forme galénique,... doit être argumentée par des essais cliniques de phase III (16).

2.1.2.2. Le cas des médicaments génériques.

2.1.2.2.1. Le dossier pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le marché.

La procédure allégée d'enregistrement d'un médicament générique a été définie par la directive 65/65/CEE. Cet article est transposé dans le Code de la Santé Publique, article R.5133 (20) :

« Par dérogation aux dispositions des articles R.5128 et R.5129 :

a) Lorsque la demande porte sur une modification d'Autorisation de Mise sur le Marché, le directeur général de l'Agence du médicament peut dispenser le demandeur de produire certaines des indications ou justifications exigées par les articles R.5128 et R.5129 s'il apparaît que celles-ci sont manifestement sans objet ;

(...)

c) Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques, ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer :

1°) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours en vue de l'examen de la présente demande à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale,

2°) soit par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, que le ou les composants de la spécialité pharmaceutique sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue, ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité,

3°) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée depuis au moins 10 ans en France ou dans un des autres pays membre des Communautés européennes selon les dispositions communautaires en vigueur et commercialisée en France.

(...) »

Dans le cas n°1, la documentation à fournir lors de la demande d'AMM équivaut au dossier complet établi par le laboratoire produisant le princeps. Le médicament générique et le médicament princeps sont dans ce cas totalement identiques.

Ce premier point est rarement utilisé, car il nécessite l'accord du titulaire de l'AMM du princeps, c'est à dire la vente du brevet avant que la molécule ne tombe dans le domaine public. Le prix de cette acquisition diminuerait la rentabilité du médicament générique pour son fabricant (22).

Dans le cas n°2, plus rare encore, la documentation à fournir est bibliographique, composée de publications sur l'efficacité et la sécurité des principes actifs. Or ces publications ne contiennent pas forcément des données complètes pour une utilisation industrielle.

Cela ne va donc concerner que d'anciennes molécules, ayant été très étudiées, comme l'aspirine.

Dans le cas n° 3, la documentation à fournir est un dossier d'AMM allégé, qui va faire référence aux parties III et IV du dossier du médicament princeps, après que le brevet de celui-ci ait expiré, donc sans nécessiter d'accord. Ce dossier, composé de trois parties, ne va pas contenir d'études des données pharmaco-toxicologiques et cliniques.

- ✓ La partie I compile les données administratives relatives à la demande d'AMM, ainsi que les rapports d'experts : rapport pharmaceutique et rapport clinique concernant la bioéquivalence du générique et du princeps.
- ✓ Partie II : elle comprend les données relatives à la qualité pharmaceutique, avec les mêmes rubriques que celles contenues dans un dossier d'AMM complet, mais également des données pharmaceutiques garantissant l'équivalence des effets toxiques, et démontrant la bioéquivalence.
- ✓ Parties III et IV : bibliographie et bioéquivalence du produit avec le princeps.

2.1.2.2.2. Qu'est-ce que la bioéquivalence ?

La bioéquivalence est définie par l'article R.5143-9 du Code de la Santé Publique comme étant « *l'équivalence des biodisponibilités* » (23).

Le même article définit la biodisponibilité comme étant « *la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites de bioéquivalence* ».

La biodisponibilité illustre donc la manière dont le principe actif est mis à disposition dans l'organisme, et ceci sans faire mention de son action pharmacologique.

Un médicament générique, pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, doit faire la preuve de sa bioéquivalence avec le médicament princeps, dans la majeure partie des cas.

Selon la note explicative III/54/89, une étude de bioéquivalence doit être effectuée s'il existe un risque de bio-inéquivalence biologique et/ou un risque d'échec pharmacothérapeutique ou de diminution de la sécurité. Ceci est résumé dans le tableau suivant (24) :

Tableau n°1 : Critères d'exonération des études de bioéquivalence :

		Risque de bio-inéquivalence	
		Possible	Exclu
Risque thérapeutique	Possible	Pas d'exonération	exonération possible
	Exclu	exonération possible	exonération possible

Il est de plus indiqué que les études de bioéquivalence sont nécessaires lorsque les médicaments ont une marge thérapeutique étroite, ou lorsqu'ils sont indiqués dans des pathologies graves.

Il existe donc certains cas où l'étude de bioéquivalence n'est pas nécessaire, car elle est garantie par la forme galénique ou la voie d'administration. Ces exonérations sont décrites par l'article R.5143-9 du Code de la Santé Publique (23) :

Un médicament peut être exonéré, si

« a) son dossier est une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence et l'établissement, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence ;

b) soit sa biodisponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables. »

Dans le cas d'une exonération de l'obligation de démontrer la bioéquivalence des deux médicaments, il suffira de démontrer que le principe actif se libère de la même façon, par exemple à l'aide d'une étude de dissolution.

2.1.2.2.1.Principe de l'étude de bioéquivalence.

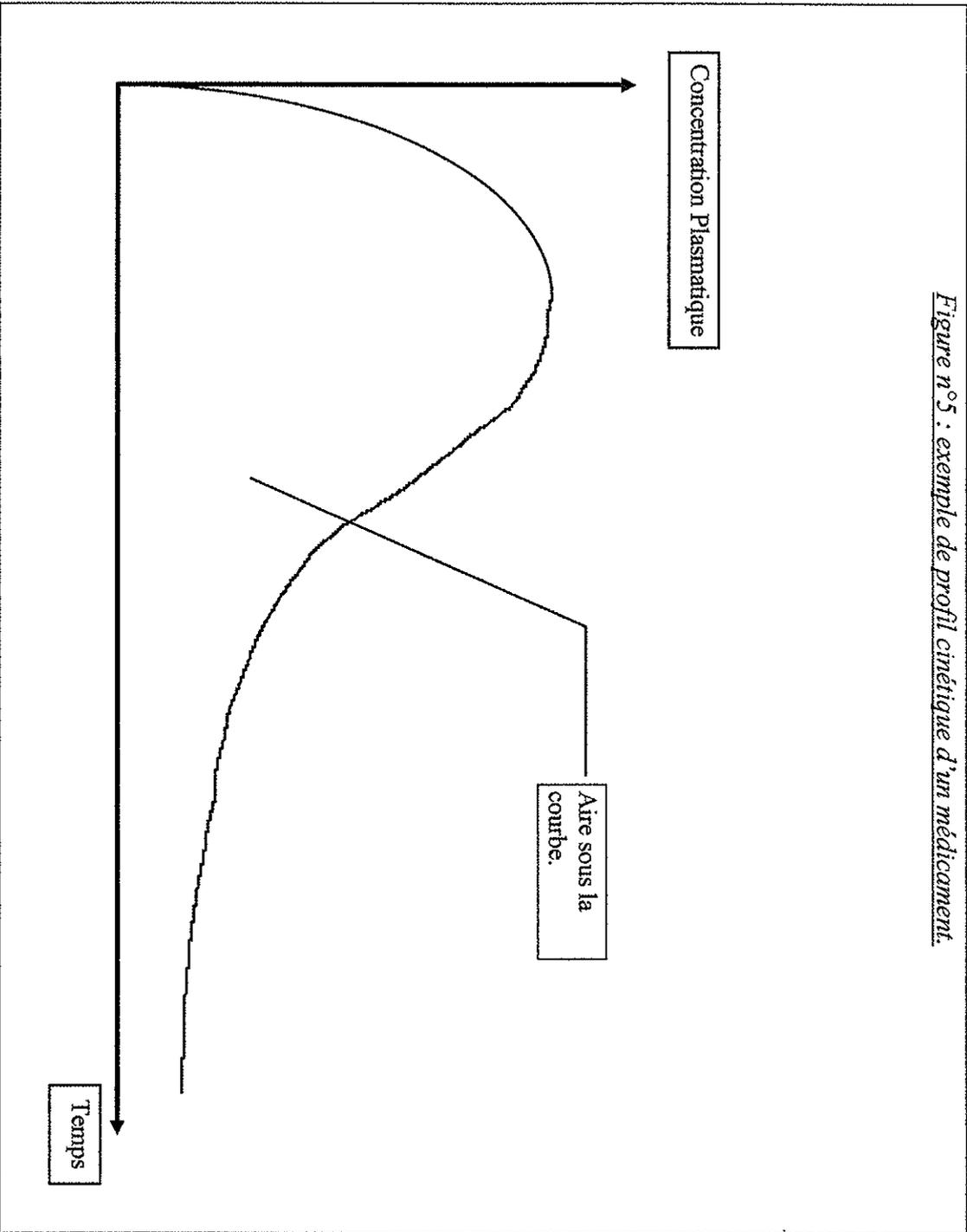
Pour effectuer une étude de bioéquivalence, on considère que si deux médicaments ont des cinétiques plasmatiques similaires, leurs concentrations seront similaires au niveau des sites d'action, ce qui induira des effets thérapeutiques équivalents.

En pratique, il va falloir mesurer et comparer les profils cinétiques du médicament générique et du médicament princeps.

Toutefois, en raison de variabilités biologiques, les résultats obtenus seront inévitablement différents. Une différence, fixée par les autorités de santé, va donc être acceptée.

Cette différence s'exprime en fonction de « l'aire sous la courbe » = AUC. Si AUC du produit à tester/AUC du produit de référence est compris entre 80 et 125%, on estime que les produits sont bioéquivalents (22).

Figure n°5 : exemple de profil cinétique d'un médicament.



2.1.2.2.3. La pharmacovigilance des médicaments génériques.

Les médicaments génériques ne donnent pas lieu à l'ensemble des études de phase IV. En effet, considérés comme étant similaires d'un médicament princeps commercialisé depuis plus de 10 ans, il semble inutile d'effectuer à nouveau des études portant sur de larges tranches de population.

La pharmacovigilance s'applique en théorie aux médicaments génériques de la même façon qu'elle s'applique aux princeps (25).

2.2. Le médicament générique en réalité.

2.2.1. Non pas un mais des médicaments génériques.

Il faut distinguer plusieurs types de médicaments génériques, en fonction de la formulation de ceux-ci, de l'origine de leurs matières premières, de leur composition en excipients à effet notoire, de leur forme galénique, des procédés et du site de fabrication, du conditionnement (26).

En effet, on peut avoir :

- ✓ Des génériques identiques au médicament princeps, c'est à dire de réels duplicata de la spécialité de référence (27).

Ces médicaments vont être produits par le même laboratoire, sur les mêmes chaînes de fabrication, et avec les mêmes excipients que le médicament princeps. Ce cas, fréquent, arrive lorsque un laboratoire produit son propre générique à l'expiration du brevet.

Dans ce cas précis, seul le conditionnement change.

- ✓ Des génériques de composition qualitative et de forme galénique semblable, mais produits par deux industries différentes.

Le génériqueur a choisi d'utiliser les mêmes excipients à effets notoires, le principe actif est bien sûr identique, une forme galénique identique, mais les procédés et les sites de fabrication, l'origine des matières premières seront différents.

- ✓ Des médicaments génériques de forme galénique identique, mais qui, fabriqués sur des sites différents, à l'aide de procédés, de matières premières différentes, contiendront également des excipients différents.
- ✓ Des médicaments génériques pour lesquels seule la quantité du principe actif est identique à celle du princeps : la forme galénique sera différente (une gélule remplaçant un comprimé, par exemple), ce qui entraîne des différences qualitatives et quantitatives en excipients.

2.2.2. Les formes différentes.

D'après les textes réglementaires, on considère que toutes les formes orales à libération immédiate sont identiques.

En effet, on trouve au répertoire des génériques des médicaments dont la forme orale diffère de celle du princeps (28). Or la forme galénique joue un rôle important dans la biodisponibilité, et donc dans l'efficacité du médicament.

Exemples :

- TOPALGIC® 50 mg, un princeps du Tramadol (DCI), se présente sous forme de gélules. Parmi ses génériques, on peut trouver :
 - ✓ des gélules : CONTRAMAL Grunenthal®, TRAMADOL GGam®, TRAMADOL MSD®, ZAMUDOL Viatris®, TRAMADOL Bayer®, TRAMADOL Biogaran®, TRAMADOL Merck®.
 - ✓ des comprimés : TRAMADOL EG®, TRAMADOL GNR®, TRAMADOL Qualimed®, TRAMADOL Ratiopharm®, TRASEDAL Elerté®.
 - ✓ des comprimés effervescents : BIODALGIC Biocodex®, TRAMADOL Bayer®, TRAMADOL Irex®, TRAMADOL Merck®, TRASEDAL Elerté®, ZUMALGIC Sciencex Erempharma®.

- SPASFON LYOC®, le princeps du phloroglucinol (DCI), se présente sous forme de « Lyoc », c'est à dire de lyophilisat oral.

Aucun de ses génériques ne présente une identité exacte en ce qui concerne la forme galénique.

En effet, le PHLOROGLUCINOL Biogaran® se présente sous forme de comprimé à libération modifiée, alors que le SPASSIREX Irex® est un simple comprimé, formulé pour pouvoir se dissoudre plus aisément.

- NUREFLEX® est le princeps de l'Ibuprofène (DCI) dosé à 200 mg. Il est présenté en comprimés enrobés, par boîte de 30. Ses génériques peuvent être indifféremment :

✓ des comprimés enrobés : EXPANFEN Expanpharm International®, IBUPROFENE Arrow, IBUPROFENE GNR®, IBUPROFENE Merck® et ALGIFENE (20C)®

✓ des comprimés : ANTARENE Elerté® 200 mg, IBUPROFENE Biogaran®, IBUPROFENE RPG®, IBUPROFENE MSD®, ALGIFENE® (par boîte de 20 comprimés)

✓ des gélules : SOLUFEN Irex®.

- BRUFEN® est quant à lui le princeps de l'Ibuprofène (DCI) dosé à 400 mg. Il est présenté en comprimés. Il a pour génériques

✓ des comprimés : ANTARENE Elerté®

✓ des comprimés enrobés : IBUPROFENE GNR®.

Quelles sont les différences notables entre ces différentes formes galéniques orales à libération immédiate ?

La première phase de l'absorption, c'est à dire du passage du principe actif dans le sang, d'un médicament destiné à la voie orale, est la libération du principe actif.

De manière à être capable de traverser les muqueuses jusqu'au sang, le principe actif devra être dissout. Cette libération pourra se produire dans l'organisme, ou avant la prise du médicament (comprimé effervescent).

Le comprimé nu est obtenu par agglomération sous la pression d'une certaine quantité de poudre. Il est possible, en modifiant les forces exercées, d'obtenir des variations de cinétique de libération du principe actif contenu au sein du comprimé nu.

Ces variations de cinétiques seront encore plus flagrantes si l'on compare le comprimé nu avec le comprimé enrobé ou avec le comprimé effervescent.

Si on prend pour référence la cinétique du comprimé nu, à libération conventionnelle, on peut dire que celle du comprimé enrobé sera plus lente, en fonction des qualités de l'enrobage choisi, alors que celle du comprimé effervescent sera plus précoce, le principe actif étant dispersé ou dissous avant même l'ingestion du médicament.

Le « lyoc » quant à lui n'est pas un comprimé, bien qu'il en ait la forme.

Il s'agit d'une solution du principe actif, qui aura été lyophilisée. Le résidu obtenu est très avide d'eau. Au contact des liquides de la muqueuse buccale, le principe actif sera libéré extrêmement vite.

Ils sont destinés à rester jusqu'à complète libération sous la langue, dans une région très irriguée par de petits vaisseaux. Du fait de cette irrigation importante, l'absorption du lyoc est très rapide.

Les gélules peuvent contenir différents types de produits, solides le plus souvent. Il peut s'agir de poudres, de grains, de granulés, ou même de petits comprimés.

Les cinétiques de libération peuvent varier de façon importante en fonction de ce contenu.

2.2.3. L'origine des matières premières.

La pureté généralement indiquée pour les matières premières à usage pharmaceutique est de 99%. Ce taux de pureté indispensable est indiqué dans les monographies des différents excipients.

Quid du dernier 1% ? Entre le princeps et ses nombreux génériques, si les matières premières ont des origines variables, le 1% peut contenir des impuretés différentes.

Or, la présence de protéines, par exemple, qui, la plupart du temps n'ont aucune incidence, peut dans certains cas provoquer des allergies, ou modifier la biodisponibilité du produit (29).

2.2.4. Les excipients.

2.2.4.1.définition

Excipient vient du latin excipere qui signifie recevoir.

Les excipients, ou adjuvants, également appelés véhicules, ou substances auxiliaires servent à recevoir la molécule active et à l'aider dans son rôle thérapeutique, à la véhiculer jusqu'aux récepteurs sur lesquels elle aura une action.

Ils sont indispensables à la fabrication, à la conservation, à l'administration et à l'efficacité des médicaments.

Exemples :

- ✓ Pour aider à la fabrication : les viscosants, ou liants, comme la cellulose, ou la gomme arabique, vont permettre d'obtenir une substance de texture exploitable.

- ✓ Pour permettre la conservation on utilise des conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium.

- ✓ En tant qu'aide à l'administration, les colorants, tels que la tartrazine, améliorent l'aspect du médicament, et les édulcorants, comme le saccharose ou la phénylalanine, améliorent son goût.

- ✓ Indispensables à l'efficacité de certains médicaments, les excipients permettant un enrobage gastrorésistant sont représentés par exemple par l'acétylphtalate de cellulose,....

On compte environ 8000 excipients utilisés dans des produits pharmaceutiques.

Ils sont a priori inactifs par eux-mêmes, aux doses utilisées, et inertes vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme. A priori seulement, puisqu'on a vu apparaître progressivement la notion d'excipients à effet notoire.

2.2.4.2. Allergie et excipients.

Les excipients peuvent, dans certains cas et chez certaines personnes, entraîner par eux-mêmes des effets, indépendamment de ceux du principe actif (29).

Ces effets peuvent être allergiques, par exemple. Aucune substance chimique n'est dénuée de risque d'allergie. Cela explique qu'en modifiant la formulation d'un médicament, même au niveau d'un seul excipient, ou en substituant un médicament par un autre comportant des excipients différents, on peut provoquer chez une personne une réaction allergique.

Tableau n° 2 : Les excipients les plus mis en cause dans des réactions allergiques(29) :

Risque lié à un EEN	EEN			
Hypersensibilité avec risque de choc anaphylactique et urticaire	Huile d'arachide	Huile de Soja et dérivés	Huile de sésame	Lécithine de soja

Ces effets peuvent être autres qu'allergiques : certains excipients peuvent présenter de réels effets pharmacologiques sur l'organisme. On parle alors d'excipients à effet notoire.

2.2.4.3. Excipients à effet notoire.

Les effets produits par ces excipients, bien qu'ayant moins d'incidence que ceux des principes actifs, doivent être pris en compte. Ces excipients ne sont pas inertes vis à vis de l'organisme (30). Dans certaines conditions les effets produits ne seront pas négligeables, on parle alors de risque.

2.2.4.3.1. Les excipients à effet notoire, risque par risque (29) :

Tableau n°3 : Les excipients à effet notoire, risque par risque.

Risque lié à un EEN	EEN			
Eczéma de contact	Bronopol	Buthylhydroxy-anisol (320) Buthylhydroxy-toluene (E321)	Composés organo-mercuriels	Formaldéhyde et Para-formaldéhyde
	Huile de ricin et dérivés	Lanoline	Propylène glycol, ses sels, ses esters	
Troubles digestifs et diarrhées.	Bronopol	Formaldéhyde et para-formaldéhyde	Maltitol (si prise de plus d'1g/prise ou de 3g/jour)	Polyéthylène-glycol (Macrogol)
	Sorbitol (si prise de plus d'1g/prise ou de 3g/jour)	Xylitol	Mannitol	Glycérol
Irritations de la peau, des yeux ou des muqueuses (par voie topique)	Acide benzoïque benzoates (E 210 à 213)	buthylhydroxy-anisol (E 320)	buthylhydroxy-toluène (E 321)	
Intolérance au fructose	Fructose, si plus de 5g/j, en tenir compte dans la ration quotidienne.	Sirop de maltitol	Saccharose, Sucre inversé	Sorbitol, si plus de 5 g/j, en tenir compte dans la ration quotidienne

2.2.4.3.2. Les excipients à effets notoires qui, par suite de leurs risques, ne sont pas recommandés chez l'enfant (29).

Tableau n°4 : Les excipients à effet notoire, risque par risque (suite) :

Risque lié à un EEN	EEN			
Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans	Acide borique et ses sels	Alcool benzylique	Huile d'arachide	Huile de ricin et dérivés

2.2.4.3.3. Les excipients simples (29).

Ce ne sont pas des excipients à effet notoire. Ils obéissent en théorie strictement à la définition des excipients, étant censés être inactifs par eux-mêmes.

Cependant, certains d'entre eux sont susceptibles d'engendrer parfois des « réactions inopportunes ».

Tableau n° 5 : les risques liés aux excipients « simples » ;

Excipient simple	Réaction possible
Dextran 70	Agent apparenté à l'héparine, pouvant provoquer des chocs anaphylactiques.
Gélatine	Pouvant provoquer des allergies.
Hypromellose E464	Ralentit la digestion.
Diméthicone E900	Les personnes ayant des problèmes hépatiques ou rénaux, ainsi que les femmes enceintes ou allaitant, ne devraient pas consommer ce produit.
Siméthicone	Les personnes ayant des problèmes hépatiques ou rénaux, ainsi que les femmes enceintes ou allaitant, ne devraient pas consommer ce produit. Pouvant provoquer des allergies.
Amidon de Maïs	Pouvant provoquer des allergies. Peut contenir des OGM : risque potentiel non défini.
Benzoate de Lithium E570	Tératogène.
Polysorbate 80	Hépatotoxique.

2.2.5. La bioéquivalence, oui, mais ?

Revenons sur les études de bioéquivalence :

2.2.5.1. La variabilité biologique.

Il est à noter que, de la même façon que pour les essais cliniques, les essais de bioéquivalence se font sur des populations choisies avec attention, sur différents facteurs.

Les volontaires sont des sujets sains, de sexe masculin, jeunes et non fumeurs. Leur nombre est en général compris entre 18 et 24.

Dans de telles circonstances, la variabilité biologique est la plus faible possible.

On considère, pour les études, que les effets des médicaments, qu'ils soient bénéfiques ou indésirables, sont globalement semblables lorsqu'ils sont prescrits à la même posologie, et dans les mêmes circonstances à des individus ayant les mêmes caractéristiques (sexe, poids, âge, etc.).

En réalité il existe des différences de réponses aux médicaments selon les individus.

Les différences interindividuelles peuvent être d'origine pharmacocinétique, et seront alors liées à des différences de métabolisme des médicaments (absorption, biotransformations, élimination) conduisant à des concentrations différentes au niveau des cibles. C'est l'exemple de l'oxydation de divers médicaments par le cytochrome P-450 (22).

Elles peuvent être également d'origine pharmacodynamique, et se manifesteront alors par une réponse différente des cibles à des concentrations similaires. C'est l'exemple de la résistance à l'insuline.

Ces différences interindividuelles sont dues généralement à des différences de structure et d'activité des protéines impliquées soit dans le métabolisme du médicament, soit dans l'activité de ses cibles.

Ces différences peuvent être soit acquises, de type environnemental (maladie, vieillissement, alcoolisme, tabagisme, toxicomanie,...) soit, le plus souvent, constitutives de l'individu et d'origine génétique, transmissibles à la descendance.

De plus, la variabilité biologique pourra être augmentée par un certain nombre de facteurs, qui sont :

- ✓ facteurs physiologiques : sujets obèses ou au contraire en dessous d'un poids idéal, modifications hormonales dues au cycle menstruel, à la ménopause,...
- ✓ facteurs environnementaux : présence d'aliments dans le tractus digestif, qui peut modifier l'absorption, composition des repas et des boissons, qui peut influencer sur les fonctions circulatoire, gastro-intestinale, hépatique ou rénale (alcool, caféine,...), activité physique, administration d'autres médicaments,...

Cette notion de variabilité biologique apparaît également dans les essais cliniques dont font l'objet les nouveaux médicaments. Les essais, pratiqués sur des populations ciblées, peuvent dans une large mesure être extrapolés à la population générale.

Cependant, pour certains individus, cumulant de façon imprévisible certains facteurs de risque, le résultat, l'effet du médicament, sera différent, qualitativement et quantitativement (3).

C'est ce phénomène de variabilité biologique qui nécessite les études de phase IV, ainsi que les études de pharmacovigilance, de façon accrue, lorsqu'un nouveau médicament est mis sur le marché.

Les études de bioéquivalence, pratiquées selon les mêmes principes, sur des échantillons réduits de sujets soigneusement choisis pour présenter une variabilité biologique minimale, pendant de courtes durées, obéissent aux mêmes lois. Les incertitudes quant aux effets obtenus sur de très faibles franges de la population persistent, même si une bonne connaissance du principe actif les diminue.

C'est pourquoi, après leur mise sur le marché, les médicaments qui ont fait l'objet de ces études devraient bénéficier du même soin en phase IV que les médicaments nouveaux.

2.2.5.2. Notion de bioéquivalence moyenne.

La bioéquivalence moyenne est une donnée demandée pour présenter le dossier de demande d'AMM. Elle correspond à la comparaison de la variabilité inter-individuelle des biodisponibilités, elle reflète donc la variabilité biologique entre différents individus.

Une question se pose : un générique ayant été démontré bioéquivalent en terme de bioéquivalence moyenne peut-il être de ce fait considéré comme bioéquivalent en terme de bioéquivalence individuelle ? Ce ne serait pas le cas si la variabilité intra-individuelle du générique était supérieure à celle du princeps (3).

2.2.5.3. La marge acceptée de bio-inéquivalence

Certains scientifiques estiment que la marge de 80 à 125% admise dans le rapport AUC médicament testé /AUC médicament de référence est trop large dans certains cas.

Dans un article publié dans l'édition de Mai 2000 de l'American Journal of cardiology (31), des chercheurs ont démontré la non équivalence thérapeutique du générique par rapport au princeps, alors même que la bioéquivalence avait été démontrée et entrainé dans ces limites. On approche ici le cas précis des médicaments à marge thérapeutique étroite, qui sera plus largement abordé au paragraphe 2.2.5.4.

De plus, considérons l'hypothèse suivante : si un générique A du médicament princeps P obtient aux études de cinétique des résultats tels que $AUC(A)/AUC P = 80\%$, et B un autre générique de P avec $AUC(B)/AUC P = 125\%$, alors les résultats de A et de B sont très éloignés.

Peut-on considérer comme bioéquivalents et donc interchangeables des médicaments avec : $AUC (A)/AUC(B) = 64\%$?

2.2.5.4. Les médicaments à marge thérapeutique étroite

La marge thérapeutique est l'intervalle de dose pour lequel le rapport bénéfice/risque du produit est acceptable. Dans les limites de cet intervalle, le médicament utilisé aura une efficacité optimale au regard des effets secondaires (22).

Pour un médicament à marge thérapeutique étroite, cet intervalle sera étroit. La concentration minimale efficace et la concentration toxique sont proches (32).

Il sera difficile de déterminer, pour un patient donné, compte tenu de la variation inter-individuelle, quelle est la dose la mieux adaptée. De plus, de faibles variations dans les doses absorbées, dans les concentrations plasmatiques, vont être à même d'entraîner d'importantes variations en terme de réponse clinique (33).

Au sein des médicaments à marge thérapeutique étroite, on peut citer :

- ✓ des anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, primidone
- ✓ les digitaliques : digoxine, digitaline
- ✓ les quinidiniques et autres anti-arythmiques
- ✓ la théophylline
- ✓ des diurétiques, en particulier chez des patients âgés
- ✓ les anticoagulants oraux
- ✓ la lévothyroxine
- ✓ certains antibiotiques : clindamycine
- ✓ La cyclosporine
- ✓ certains traitements du SIDA, etc.

Cette liste n'est pas exhaustive, et est assez controversée. En effet, selon les populations de malades touchés, un médicament peut être considéré ou non comme étant à marge thérapeutique étroite.

Par exemple, les diurétiques, au sein d'une population jeune, ne présentent pas de difficultés particulières en terme de posologie. La différence interindividuelle sera minime. Mais chez des personnes âgées à la fonction rénale altérée, ils seront à manipuler avec de grandes précautions. On peut dans cette situation les considérer comme des médicaments à marge thérapeutique étroite (34).

Les médicaments à marge thérapeutique étroite remettent en cause l'écart admis lors des études de bioéquivalence entre les courbes de concentration sanguine des deux produits testés.

En effet, entre un générique A et le générique B, les valeurs peuvent différer de 45%, ce qui est trop lorsque l'on considère les médicaments dont les dosages réclament une grande précision (35).

Des cas de non équivalence clinique ont été reportés lors de la substitution d'un princeps appartenant à cette catégorie par son générique (36).

Certains sont cités dans l'article « *Bioinequivalence and drug toxicity. How great is the problem and what can be done ?* ». Ceux ci ont entraîné selon les cas un manque d'effet thérapeutique ou une intoxication, chez les patients traités. Il peut s'agir également d'études réalisées sur des volontaires sains.

Tableau n° 6 : Exemples de bio-inéquivalence(35)

Molécule utilisée	résultat clinique	référence
Amitriptiline	manque d'effet thérapeutique	Ostroff et Docherty
Carbamazépine	manque d'effet thérapeutique intoxication	Sachdeo et Belendiuk Busch
Diazepam	Bio-inéquivalence chez des volontaires sains	Locniskar et al.
Digoxine	Intoxication Bio-inéquivalence chez des volontaires sains Manque d'effet	Danon et al. Lindenbaum et al. Lindenbaum et al.
Diltiazem	Bio-inéquivalence chez des volontaires sains	Joshi et al.
Glibenclamide	Manque d'effet	Philipp
Oxytétracycline	Manque d'effet	Brice et Hammer
Phénytoïne	Intoxication	Tyrer et al.

La plupart des études effectuées sur les médicaments à marge thérapeutique étroite sont contradictoires. De plus, selon les interprétations et les paramètres pris en compte, les exploitations des études varient de façon importante (37).

Il est donc impossible de quantifier le risque de bio-inéquivalence lorsque l'on substitue un médicament à marge thérapeutique étroite par son générique. Mais on ne peut nier que ce risque existe.

2.2.6. La pharmacovigilance s'applique-t'elle correctement au cas des médicaments génériques ?

Les médicaments génériques, comme tous les médicaments, bénéficient en théorie d'études de phase IV, comprenant des études de pharmacovigilance. Nous avons vu que de part leurs caractéristiques, lors de leur entrée sur le marché, ils devraient être considérés de la même façon que n'importe quel médicament nouveau.

Nous allons voir, par l'études d'observations de pharmacovigilance portant sur le LEXOMIL®, une benzodiazépine fréquemment prescrite sous son nom de DCI, le bromazépan, et fréquemment substituée par un de ces nombreux génériques, s'il en est ainsi en pratique.

2.2.6.1.Rappels sur le bromazépan.

2.2.6.1.1.Mode d'action.

Le bromazépan est une molécule de la classe des 1-4benzodiazépines, qui regroupe les molécules agonistes du récepteur aux benzodiazépines. Ce récepteur, lorsqu'il est activé, permet l'activation du récepteur au GABA des neurones. Il va alors y avoir entrée de chlore dans la cellule. L'augmentation de la polarité membranaire va diminuer la probabilité de décharge du neurone (38).

Lorsque les récepteurs centraux (région limbique, amygdale, hippocampe) sont atteints par les molécules, on obtient des effets sédatifs, anxiolytiques, hypnotiques, amnésiants et anticonvulsivants.

Lorsque les récepteurs de la moelle épinière sont atteints, on obtient des effets myorelaxants.

2.2.6.1.2. Indications thérapeutiques.

Le bromazépam est indiqué dans l'anxiété (anxiété réactionnelle, anxiété au cours des névroses, anxiété liée à une affection somatique, anxiété généralisée), les attaques de panique et crises d'angoisse, et en traitement d'appoint du sevrage alcoolique (traitement et prévention du delirium tremens notamment).

2.2.6.1.3. Effets secondaires.

On peut constater sous traitement par le bromazépam (39) :

- ✓ des sensations de vertige, sensations ébrieuses
- ✓ une asthénie
- ✓ une baisse de la vigilance
- ✓ une somnolence possible, en particulier chez le sujet âgé
- ✓ une hypotonie musculaire
- ✓ une amnésie antérograde
- ✓ des réactions paradoxales, en particulier chez les enfants et les sujets âgés : irritabilité, agressivité, tension, agitation, troubles du comportement, modifications de la conscience, insomnies, cauchemars, excitation psychomotrice
- ✓ une dépendance physique et psychique, un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
- ✓ des éruptions cutanées
- ✓ des troubles de la libido

2.2.6.1.4. précautions d'emplois particulières

Dans certains cas précis, les risques liés au traitement par le bromazépam vont se trouver accrus. Cela va être le cas (38, 40) :

✓ Chez l'enfant :

Il est recommandé de bien évaluer le rapport bénéfice/risque et de ne mettre en œuvre que des traitements de courte durée.

✓ Chez le sujet âgé :

Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.

✓ Chez l'insuffisant rénal ou hépatique :

Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.

✓ Chez l'insuffisant respiratoire :

Les benzodiazépines ont un effet dépressur sur les fonctions respiratoires.

✓ Chez la femme enceinte ou allaitant:

Les benzodiazépines passent dans le placenta et le lait maternel. Certaines benzodiazépines se sont révélées tératogènes chez l'animal, et un risque malformatif a été évoqué à la suite de plusieurs cas cliniques, bien que les études épidémiologiques ne l'aient pas confirmé.

De plus, lors d'administrations ayant eu lieu au décours du dernier trimestre de la grossesse, on a pu constater des cas d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né. Il peut apparaître un syndrome de sevrage quelques jours après la naissance.

Il est donc conseillé, durant une grossesse, de ne prescrire les benzodiazépines que si nécessaire et à des doses faibles.

✓ Chez le conducteur :

Le patient doit être prévenu des risques de somnolence. Toute association avec d'autres produits sédatifs devra être évitée.

2.2.6.1.5. Contre indications

2.2.6.1.5.1. Contre indications absolues.

Allergie aux benzodiazépines, insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance hépatique sévère (40).

2.2.6.1.5.2. Contre indications relatives.

Myasthénie, allaitement, association avec la prise d'alcool.

2.2.6.2. Le LEXOMIL® et ses génériques.

2.2.6.2.1. Le LEXOMIL® : carte d'identité.

LEXOMIL® ROCHE 6 mg comprimés (nom ancien : LEXOTAN®)

forme galénique : comprimés baguettes quadrisécables.

Liste I. Agrément collectivités. Remboursé à 65% (vignette blanche). Prix de vente 4,16€.

Commercialisé en officine par boîtes de 30 comprimés, à l'hôpital par boîtes de 300 comprimés.

Excipients à effet notoire : lactose.

Autres excipients : cellulose, talc, stéarate de magnésium.

2.2.6.2.2. Les génériques du LEXOMIL® (28, 29)

Tableau n°7 : les génériques du LEXOMIL® :

Nom du produit	Forme galénique	Excipient(s) à effet notoire	Excipients
BROMAZEPAM Ratiopharm®	comprimé quadrisécable	Aucun	E132, stéarate de magnésium, gélatine, croscarmellose sodique, E104, acide stéarique, talc, cellulose
ANXYREX Irex®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
BROMAZEPAM Bayer®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
BROMAZEPAM Biogaran®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
BROMAZEPAM EG®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
BROMAZEPAM Ggam®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
BROMAZEPAM GNR®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
BROMAZEPAM Merck®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
BROMAZEPAM MSD®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc
QUIETILINE Expanpharm Int pour Sciencex®	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc

Nom du produit	forme galénique	Excipient(s) à effet notoire	Excipients
BROMAZEPAM RPG® (= BROMAZEPAM Biogalénique®) à 6 mg	Comprimé quadrisécable	Lactose	Cellulose, stéarate de magnésium, talc, carmellose sodique, E132
BROMAZEPAM RPG® (= BROMAZEPAM Biogalénique®) à 3 mg	Comprimé sécable	Lactose, E124	Carmellose sodique, cellulose, stéarate de magnésium, talc

2.2.6.3. Etude de 263 observations de pharmacovigilance. Année 2000.

2.2.6.3.1. Sélection des observations.

A partir de la base de données des centres de pharmacovigilance, la consultation de toutes les observations mentionnant le bromazépam sur l'année 2000, donne 263 cas.

De manière à pouvoir analyser ces données, il fallait établir un « score d'imputabilité », permettant de séparer de façon simple et reproductible les observations pour lesquelles le médicament contenant du bromazépam peut être suspecté de celles où il ne peut l'être.

Pour cela j'ai séparé deux groupes de médicaments contenant du bromazépam : le LEXOMIL®, médicament princeps, d'une part, et d'autre part le « bromazépam » désigné sous son nom de DCI, qu'un nom de fantaisie (autre que LEXOMIL®) ou de marque soit identifiable ou pas.

Pour chaque observation de pharmacovigilance est indiqué dans un tableau (en annexe) si le produit est mentionné ou non, et s'il a été suspecté ou non comme étant un possible pourvoyeur de l'effet secondaire notifié.

J'ai choisi pour cela d'ajouter les « scores » chronologique, sémiologique, bibliographique, et de ne sélectionner que les observations pour lesquelles (C+B+S) bromazépam) est supérieur ou égal à (C+B+S) de chaque autre médicament mentionné dans l'observation. Si c'est le cas, le médicament contenant du bromazépam sera considéré comme suspecté.

A l'inverse, si ce score est strictement inférieur à celui de chaque autre médicament mentionné, le médicament sera considéré comme non suspecté.

2.2.6.3.2.Exemples.

Tableau n° 8 : sélection des observations :

	LEXOMIL®		Bromazépam (DCI)	
	LEXOMIL® mentionné	LEXOMIL® suspecté	Bromazépam (DCI) mentionné	Bromazépam (DCI) suspecté
Dijon 1/1	Oui	Non	Non	Non

Nom du centre ayant collecté et analysé l'observation.

Numéro du dossier.

Total des observations mentionnant le bromazépam pour ce centre en 2000

Exemple n°1 : Dijon 1/1.

Cette notification concerne un patient de 26 ans atteint de rhabdomyolyse, et dont le traitement habituel comprends du SUBUTEX®, du ROHYPNOL® et du LEXOMIL®, dans un contexte d'éthylisme chronique et de toxicomanie à l'héroïne.

Après étude du dossier, chaque médicament du traitement obtient un score Chronologique, Sémiologique et Bibliographique, tels que :

Tableau n° 9 : exemple 1 :

Médicament	score Chronologique	score Sémiologique	score Bibliographique
SUBUTEX®	2	2	0
ROHYPNOL®	2	1	0
LEXOMIL®	2	1	0

Ici, le score cumulé du SUBUTEX® est de 4, celui du ROHYPNOL® de 3, ainsi que celui du LEXOMIL®.

Pour les besoins de l'étude, je choisis donc de ne pas considérer le LEXOMIL® comme suspect, car il n'est pas le médicament présentant le plus de risques statistiques d'être en cause dans ce cas précis.

Il est à noter que dans une étude de pharmacovigilance plus poussée, les considérations purement statistiques de cet ordre seraient à prendre avec précautions.

Exemple n°2 : Grenoble 3/15.

Les effets indésirables notifiés sont dans ce cas un prurit et une rougeur congestive, apparaissant chez une femme de 78 ans, dont le traitement se compose de : MOPRAL®, AUGMENTIN®, LEXOMIL®, ZOLOFT® et TRIFLUCAN®. Les scores sont tels que :

Tableau n°10 : exemple 2 :

Médicament	Score Chronologique	Score Sémiologique	Score Bibliographique
MOPRAL® 20 mg	1	1	3
AUGMENTIN® 500 mg	1	1	3
LEXOMIL®	1	1	3
ZOLOFT® 50 mg	1	1	3
TRIFLUCAN® 100 mg	1	1	3

On constate que pour chaque médicament le score cumulé est de 5. On considère donc ici le LEXOMIL® comme étant suspect, au même titre que les autres médicaments.

Exemple n°3 : Limoges 3/7.

Dans ce cas, le LEXOMIL® est mentionné lors de la survenue de crises d'épilepsies chez un homme de 42 ans, épileptique, suivant un traitement par : LEXOMIL®, DEPAKINE CHRONO®, DI-HYDAN®, LOXAPAC®, qui présentent les scores suivants :

Tableau n°11 : exemple 3 :

Médicament	Score Chronologique	Score Sémiologique	Score Bibliographique
LEXOMIL®	2	2	3
DEPAKINE CHRONO® 500 mg	1	2	3
DI-HYDAN® 100 mg	1	2	3
LOXAPAX® 25 mg	1	2	1

Le LEXOMIL® présente donc un score total de 7, contre 6 pour la DEPAKINE® et le DI-HYDAN® et 4 pour le LOXAPAC®. Le LEXOMIL® sera donc considéré comme étant suspect dans ce cas.

NB. : il est à noter que les crises convulsives ne sont pas un effet secondaire du bromazépam (DCI), au contraire, certaines benzodiazépines sont indiquées dans le traitement de la crise comitiale. Dans ce cas précis, les crises sont apparues après l'initiative du patient de diminuer la posologie de LEXOMIL®.

2.2.6.3.3. Les résultats.

Tableau n°12 : résultats

Nombre d'observations mentionnant un médicament à base de bromazépam, au cours de l'année 2000	<u>263</u>
Nombre d'observations mentionnant le bromazépam, en DCI	<u>6</u>
Nombre d'observations pour lesquelles le bromazépam mentionné peut être identifié comme étant un médicament générique	<u>4</u>
Nombre d'observations mentionnant le LEXOMIL®	<u>258</u>
Nombre d'observations mentionnant à la fois le LEXOMIL® et le bromazépam	<u>1</u>

Tableau n°13 : résultats (suite)

Nombre d'observations pour lesquelles le LEXOMIL® est suspecté	<u>81</u>
Nombre d'observations pour lesquelles le bromazépam est suspecté	<u>3</u>
Nombre d'observations pour lesquelles le bromazépam suspecté peut être identifié comme étant un médicament générique	<u>2</u>

Sur 6 mentions du bromazépam en DCI, il ne peut être identifié que 4 fois comme étant un médicament générique, « BROMAZEPAM BIOGALENIQUE® » (soit BROMAZEPAM RPG®) dans 3 cas et ANXYREX® (laboratoires Irex) dans 1 cas.

Les 2 autres observations mentionnant le bromazépam ne citent pas de nom de marque ou de fantaisie. On ne peut donc savoir s'il s'agit du LEXOMIL® ou d'un de ses génériques. On peut donc compter « entre 4 et 6 » génériques dans cette étude.

De manière à pouvoir rapprocher les résultats obtenus des chiffres des ventes de génériques pour l'année 2000, et pour simplifier, on peut dire que :

Par rapport aux mentions du LEXOMIL®, on est en présence de 1,52 à 2,28% de mentions de génériques.

Par rapport au nombre d'observations suspectant le LEXOMIL®, on est en présence de 2,47 à 3,70% d'observations suspectant un générique.

Le LEXOMIL® mentionné est suspecté dans 31,39% des cas.

Le bromazépam mentionné est suspecté dans 50,00% des cas.

Lorsque le bromazépam mentionné en DCI est suspecté, les effets secondaires notifiés ne diffèrent pas des effets secondaires constatés habituellement sous traitement par LEXOMIL® : il s'agit de cas de somnolence ou de cauchemars. Il n'y a pas, par exemple, de symptômes pouvant faire penser à une réaction allergique.

2.2.6.3.4. Analyse.

Ces chiffres tendraient à montrer que le bromazépam présenté sous forme de médicament générique induirait proportionnellement plus d'effets secondaires que son princeps, le LEXOMIL®.

Cependant, ces chiffres sont à prendre avec d'extrêmes précautions. En effet, le nombre de médicaments génériques mentionné est faible.

Comparons ces résultats avec la proportion de bromazépam (DCI) vendu sous forme de médicament générique, grâce aux chiffres du marché des génériques sur l'année 2000, d'après un rapport de la CNAMTS de Septembre 2001, « GENERICAM, les chiffres-clés des médicaments génériques remboursés par le Régime Général en 1999 et en 2000 » (41).

Tableau n°14 : « Tableau de synthèse des groupes génériques », extrait :

Groupe générique	Principe actif	Nombre de référents		Nombre de génériques		Taux de génériques du groupe. Année 2000.	
		Spécialités	Présentations	Spécialités	Présentations	Dénombrement	Montant
bromazepam 6 mg	bromazepam	1	1	11	11	11,52%	9,15%

On peut constater dans un premier temps que les chiffres obtenus lors de notre enquête ne correspondent pas à ceux du marché.

Si on considère uniquement le nombre de génériques du LEXOMIL® mentionnés au décours des notifications de pharmacovigilance, sur toute l'année 2000, sans même se préoccuper des cas où un générique est suspecté dans l'apparition d'un effet secondaire, on voit que ce nombre, 1,52 à 2,28%, est très nettement inférieur, proportionnellement, à celui des ventes, 11,52% (42).

Pour expliquer ce résultat, on peut avancer que les observations concernant les génériques du bromazépam seraient sous-notifiés par rapport aux observations concernant le LEXOMIL®

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène :

La sous-notification est telle que les résultats obtenus peuvent ne pas être analysables, pour des raisons statistiques.

Les notificateurs, quand ils sont les prescripteurs des traitements, ne prennent pas connaissance de l'acte de substitution, et mentionnent alors dans les notifications de pharmacovigilance des médicaments qui n'ont pas été réellement utilisés : le LEXOMIL® serait dans ce cas mentionné à la place de son générique.

Le système de pharmacovigilance ne s'applique donc pas correctement dans ce cas.

On peut constater que le médicament générique, loin d'être considéré comme un médicament nouveau, et pour cela surveillé avec attention après sa mise sur le marché, fait l'objet d'une sous-notification plus importante que celle de son princeps, utilisé depuis de nombreuses années.

Et, au vu de cette sous-notification importante, on peut penser que d'éventuels problèmes liés aux génériques ne pourraient pas émerger de façon concluante de l'étude des notifications spontanées.

3. Les problèmes spécifiques à la substitution d'un médicament princeps par un médicament générique.

3.1. Introduction.

Au delà des qualités propres au médicament générique, et des éléments « techniques » qui peuvent le différencier de son princeps, en terme de bioéquivalence, de forme galénique, d'excipients, etc., le simple fait de substituer un médicament habituel par un autre, nouveau, va engendrer chez les patients un certain nombre d'effets. Ces effets ne sont pas toujours anodins.

Dans une première partie sera défini l'acte de substitution, puis, une deuxième partie s'intéressera plus particulièrement à une population de patients pour laquelle l'acte de substitution est périlleux.

Enfin, une troisième partie définira les notions d'effet placebo et d'effet nocebo, qui sont intimement liées à la substitution d'un princeps par un générique.

3.2. Qu'est ce que la substitution ?

3.2.1. Définition.

La Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998, article 29, instaure en France le droit de substitution (43).

Cette Loi modifie le Code de la Santé Publique, article L-512-3, de la façon suivante (44) :

« Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.

Toutefois, il 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, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste prévue à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale, que cette attribution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L.162-16 de ce code.

Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée. »

Le premier alinéa de cette loi correspond aux mesures antérieures, abrogées par le décret du 11 juin 1999.

Le deuxième alinéa définit le droit de substitution, qui n'aura lieu qu'à l'intérieur d'un groupe générique. Un groupe générique comprend, selon l'article R.5143-8 (23), *« (...) la spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques au sens de l'article L.601-6. (...) »*

L'ensemble des spécialités appartenant à un groupe générique est porté au répertoire des génériques publié par l'AFSSAPS (28).

L'acte de substitution devra être identifié par le pharmacien par différentes mentions portées sur l'ordonnance. Ces mentions sont de deux sortes (17) :

- ✓ Les mentions obéissant à la législation des médicaments, listés ou non, conditionnant la délivrance des produits.

Elles permettent d'administrer les médicaments en toute sécurité et d'effectuer une traçabilité des produits.

Elles sont :

- ~ le nom du médicament délivré, nom de fantaisie, ou dénomination commune internationale suivi du nom de marque ou du nom du fabricant,
- ~ la forme pharmaceutique du médicament délivré, si elle diffère de celle du médicament prescrit,
- ~ l'unité de prise du médicament délivré, si, pour une posologie identique, elle diffère de celle du médicament prescrit.

- ✓ Les mentions obéissant aux règles de la sécurité sociale, conditionnant le remboursement des produits.

Elles vont permettre la prise en charge du traitement par la Sécurité Sociale.

Elles sont les mêmes que pour les médicaments princeps : le timbre de l'officine et la date de délivrance.

3.2.2. Les limites du droit de substitution.

3.2.2.1. Le droit d'opposition du prescripteur.

Le médecin a la possibilité de s'opposer à la substitution d'un médicament par son générique (45).

Toutefois cette opposition ne peut être systématique. Elle ne doit être motivée que par l'intérêt du patient, qui peut présenter des particularités lui interdisant la prise d'un générique (allergie, impossibilité d'absorption sous une forme, impossibilité de changer d'habitude de traitement).

Lorsqu'il désire s'opposer à la substitution, le prescripteur doit apposer sur l'ordonnance, de façon manuscrite, avant la spécialité prescrite, la mention « non substituable ».

A défaut, l'accord du prescripteur est présumé et la substitution possible.

Il est à noter que l'apposition d'un tampon « non substituable », la préimpression de cette mention au bas de l'ordonnance, ou la phrase « le pharmacien ne substitue les médicaments prescrits que sous sa seule responsabilité » n'ont aucune valeur légale.

Rappelons que le 5 Juin 2002, un accord entre les caisses d'assurance maladie et les médecins a établi une revalorisation du prix des consultations à 20 euros (médecins généralistes) en échange d'un engagement de prescription à hauteur de 25% en DCI (46).

La moitié de ces prescription serait dans le champ des génériques.

Le refus systématique de la part du prescripteur de l'acte de substitution ne devrait donc plus avoir lieu.

3.2.2.2. Le coût de la substitution.

Le droit de substituer est subordonné à la condition que la substitution se fasse à un coût moindre pour la Sécurité Sociale.

Il est donc obligatoire pour le pharmacien de substituer un médicament par un générique moins cher.

Cependant dans ce domaine, de grandes évolutions sont à venir. En effet, dès juillet, certains médicaments princeps seront remboursés au même prix que leur version générique, soit entre 30 et 40% moins cher en moyenne (47).

Cette mesure est appelée Tarif Forfaitaire de Responsabilité, TFR. Elle a été prise le jeudi 10 Avril dernier par le Ministère de la Santé. Elle ne touche pour l'instant que la moitié environ du Répertoire des génériques.

Les patients qui voudront continuer à utiliser le médicament princeps devront payer la différence de prix entre celui ci et le TFR.

Dans l'avenir, des évolutions notables sont à prévoir en terme de marché des génériques (48).

3.2.2.3. Les prérogatives du patient.

Comme pour tout autre acte médical, le patient doit être prévenu.

L'information du patient doit se faire en premier lieu par la mention de la substitution sur l'ordonnance, mais également par des mentions sur chaque emballage de médicament délivré (nom du princeps prescrit, rappel de la posologie).

Des campagnes d'informations auprès des médecins et des pharmaciens sont en place. Les laboratoires génériqueurs développent des moyens d'information à usage des malades et des professionnels de la santé, brochures, fiches techniques, logiciels informatiques.

Les pouvoirs publics ont quant à eux mis en place une large campagne de communication sur les génériques, afin de démontrer au large public leur analogie avec les médicaments substitués.

En théorie, le malade ne peut refuser la substitution.

Toutefois, rien ne l'empêche de changer d'officine, ou de refuser d'acheter le générique qu'on lui propose.

Le droit au consentement est un droit fondamental du malade lors de tout acte médical.

Le libre choix, le libre consentement, est donc toujours la règle (45).

3.3. La substitution chez une personne âgée.

3.3.1. Définition.

L'organisation Mondiale de la Santé considère comme « sujet âgé » les personnes âgées de plus de 60 ans. Cette limite, arbitraire, varie cependant selon les cultures, l'âge de la retraite,... en France, elle est fixée le plus souvent à 65 ans (34).

En 1990, la population âgée de plus de 60 ans représentait 20 % de la population totale et celle âgée de plus de 65 ans 14%.

On estime qu'en 2015, les personnes âgées de plus de 60 ou 65 ans représenteront respectivement 25 et 19% de la population totale.

Le vieillissement de la population est un facteur à prendre en compte sur le plan médical.

L'espérance de vie, qui augmente en permanence, présente une disparité selon les sexes. En 1990, l'espérance de vie des femmes était de 82 ans, contre 72 pour les hommes.

En 2015, elle sera de 90 ans chez les femmes, de 82 ans chez les hommes.

Il est important de noter que l'espérance de vie sans incapacité augmente plus rapidement que l'espérance de vie totale : si les gens vivent de plus en plus longtemps, ils vieillissent également de mieux en mieux.

3.3.2. Non pas une mais plusieurs populations âgées.

La population dite âgée n'est pas une population homogène.

Les variations interindividuelles sont importantes : au même âge, la détérioration de l'état général peut être plus ou moins marquée.

Il existe également une grande hétérogénéité intra-individuelle : chez une même personne, les fonctions des différents organes peuvent être diversement altérées.

On répartit toutefois cette population en trois groupes (34) :

- ✓ sujets de 65 à 75-80 ans ayant des caractéristiques de morbidité semblables à celles des adultes plus jeunes.
- ✓ Sujets de 80 à 90 ans monopathologiques, dont les caractéristiques de morbidité ne diffèrent pas significativement de celles d'adultes plus jeunes.
- ✓ Sujets de 75 à 80 ans polypathologiques, ou « grands vieillards », caractérisés par leur dépendance.

3.3.3. Caractéristiques pharmacologiques.

Chez le sujet âgé, la réponse médicamenteuse est différente de celle de l'adulte jeune, du fait de nombreuses modifications pharmacocinétiques.

Ces modifications vont avoir lieu sur les phases d'absorption, de distribution, de métabolisme, et d'élimination du médicament.

L'*absorption* est l'étape du métabolisme du médicament qui sera la moins modifiée par l'âge.

La vidange gastrique, l'acidité gastrique et la mobilité intestinale sont réduites ainsi que la surface d'absorption de l'intestin grêle (de 30% environ). Le flux splanchnique est diminué.

Par conséquent, on observe une absorption diminuée des formes orales, une diminution de l'effet de premier passage hépatique, une influence plus importante des interactions médicamenteuses, qui ne vont pas cependant beaucoup modifier la biodisponibilité du produit.

La *distribution* dépend du volume sanguin, de la masse grasse, et du débit cardiaque. Or avec l'âge la proportion de masse grasse augmente de 20 à 40%.

Selon l'hydrosolubilité ou la liposolubilité des médicaments, on observera des modifications du volume de distribution donc de la concentration des médicaments.

Le débit cardiaque et le flux sanguin seront modifiés par certains facteurs extérieurs comme l'alitement.

La *biotransformation* va varier en fonction des modifications du métabolisme hépatique. Celui-ci diminue, ce qui a pour effet d'augmenter la demi-vie des médicaments.

L'*excrétion* est liée à la fonction rénale, qui, chez la personne âgée, est altérée de façon très régulière avec l'âge (la filtration glomérulaire diminue de 0,5% par an après 30 ans), mais peut être également diminuée par des pathologies associées, telles qu'une déshydratation ou une insuffisance cardiaque.

La clairance rénale diminue, entraînant une augmentation de la demi-vie du médicament.

Le sujet âgé doit donc être à peu près systématiquement considéré comme un insuffisant rénal.

3.3.4. Modifications de l'activité des médicaments.

A cause des modifications pharmacologiques apparaissant avec l'âge, on va voir apparaître chez la personne âgée des problèmes de tolérance vis à vis des médicaments (32).

La majorité des effets indésirables des médicaments surviennent chez des personnes âgées de plus de 60 ans. Pour expliquer cette fréquence importante, deux raisons peuvent être invoquées :

- ✓ La sensibilité des personnes âgées aux médicaments. Elle repose sur des altérations pathologiques et pharmacologiques évoquées précédemment. Elle ne doit pas servir de prétexte à l'acceptation d'effets indésirables.
- ✓ Une consommation médicamenteuse très nettement supérieure à celle de l'adulte jeune. Le risque de maladies et d'ennuis multiples avec altération de l'état général augmente avec l'âge, et par là même la fréquence et la multiplicité des traitements (3).

3.3.5. Notion d'observance médicamenteuse.

3.3.5.1.définition

L'observance médicamenteuse se définit comme le degré de concordance entre le comportement d'une personne (en terme de prise de médicament, mais ce concept peut être adapté au suivi d'un régime ou au changement de style de vie) et les prescriptions ou recommandations du médecin.

Près d'un patient sur deux ne suivrait pas son traitement correctement.

Environ 90% de la non observance est sous forme de sous médication. L'inobservance thérapeutique peut être lourde de conséquences : baisse de l'efficacité des traitements, en particulier à long terme, surdosages, du fait de tentatives de la part du médecin d'équilibrer un traitement considéré comme inefficace en augmentant les doses prescrites (34).

3.3.5.2.Facteurs influençant l'observance :

Difficultés à mémoriser les prescriptions et les horaires de prises, à lire et à bien comprendre les étiquettes, à manipuler emballages primaires et secondaires, connaissance insuffisante de son traitement (rôle des médicaments), automédication, le « mieux aller », les effets secondaires des médicaments, sont autant de facteurs pouvant entraîner une mauvaise observance d'un traitement (49).

Au sein de ces facteurs influençant l'observance médicamenteuse, la substitution d'un médicament connu par un autre, nouveau, peut prendre une grande part. Cette notion de l'observance médicamenteuse apparaît évidemment chez des personnes jeunes. Cependant le risque lié à la substitution va être majoré en cas de traitement complexe, lourd, multiple, en cas de problèmes de confusions,....

3.3.6. Substitution d'un princeps par un générique chez la personne âgée.

Parmi les questions soulevées par le développement du médicament générique, le problème de l'influence sur l'observance médicamenteuse de la personne âgée a été posé.

Il est difficile de pouvoir se prononcer de manière à préférer le médicament princeps plutôt que le générique, ou inversement, parce qu'il semble mieux adapté au patient âgé. En théorie, l'influence sur l'observance médicamenteuse est faible.

En pratique, ce n'est pas le médicament générique qui pose un problème, mais la substitution d'un médicament habituel par un autre.

✓ Ce problème peut être d'ordre « technique » :

Il a été abordé dans le deuxième chapitre de ce travail la notion de « marge thérapeutique étroite ». On peut dire que chez une personne âgée, pour beaucoup de médicaments, à la suite des altérations pharmacologiques vues précédemment, la marge thérapeutique diminue. La substitution d'un princeps par son générique, ou d'un générique par autre, entraînant des modifications mêmes minimales de biodisponibilité, peut suffire à déséquilibrer un traitement.

Il va y avoir en pratique des différences de présentations qui sont à même de bouleverser l'observance médicamenteuse. Cela peut être la difficulté à avaler une forme galénique différente de celle du princeps, la difficulté à casser les comprimés,....

✓ Ce problème est le plus souvent d'ordre psychologique.

Il peut venir d'une mauvaise information ou d'une mauvaise compréhension de la substitution.

Le patient, polymédiqué, peut ne plus savoir lequel de ces traitements a été substitué, et prendre le générique en plus du princeps, ou omettre de prendre un autre de ces traitements.

Il peut manquer de confiance en son « nouveau » traitement, ce qui peut entraîner des modifications de réponse clinique comme on le verra au chapitre suivant.

Ces problèmes d'ordre psychologique ne sont pas à prendre à la légère. Ils peuvent induire des modifications dans l'observance médicamenteuse, ce qui serait propre à déséquilibrer un traitement beaucoup plus difficile à stabiliser que chez un patient plus jeune ou moins polymédiqué.

3.4. Notion de placebo, de nocebo.

3.4.1. Définition du placebo

Placebo est un mot latin signifiant « je plairai », que l'on utilise pour désigner l'action bienfaisante de facteurs inconnus (50).

Plus couramment, le terme placebo peut être employé pour désigner un médicament factice. On appelle alors « verum » le médicament ayant une action réelle.

Effet placebo peut alors être employé pour désigner l'effet de ce médicament factice, ou un effet surprenant, inattendu, exagéré, d'un médicament réel. Le placebo est une action que tous les médicaments ont en commun, tous les médicaments ont d'abord un effet placebo.

De façon plus précise, le placebo est une substance inerte, dépourvue d'effet pharmacologique, qui va susciter des effets psychologiques. L'effet placebo ne paraît pas présenter de caractéristiques propres différentes de celles d'un effet pharmacologique vrai, et peut s'accompagner d'authentiques effets indésirables ou nocebo (nocebo vient d'un terme latin signifiant nuire) (51).

Lors des essais en double aveugle, visant à démontrer l'efficacité d'un médicament, on administre à certains patients une substance inerte, à leur insu et à l'insu de leur médecin. Le médicament nouveau devra démontrer sa supériorité d'action par rapport au placebo, utilisé comme référence.

Il est intéressant de noter que les résultats servant alors de référence sont loin d'être nuls : Le placebo a réellement une action, qui est le plus souvent positive, allant dans le sens de l'amélioration de la maladie traitée, mais qui peut être également négative et vectrice d'effets secondaires.

3.4.2. Pharmacologie du placebo

Le placebo peut être de deux types : le placebo pur, substance pharmacologiquement inerte, et le placebo impur (50). Le placebo impur est un médicament sans action réelle démontrée.

Les effets du placebo pur ont été décrits selon le concept de la pharmacologie clinique, de manière à fixer un pourcentage de placebo-répondeurs dans différentes affections.

Beaucoup de symptômes fonctionnels sont très bien corrigés par divers placebo. Parmi les catégories de symptômes, les douleurs en général, plus particulièrement les céphalées, les réactions de type allergique comme le rhume des foins et l'eczéma, l'insomnie, les troubles de l'appétit,... sont très sensibles à l'effet placebo.

Les pharmacologues ont pu signaler la constance de l'effet placebo qui existerait chez environ 35% des patients, et voit dans cette constance l'indice d'un mécanisme unique du placebo (51).

Dans l'exploration du mécanisme pharmacologique du placebo, on a démontré que l'administration de Naloxone, un antagoniste des endorphines, fait réapparaître les douleurs traitées par placebo.

3.4.3. Facteurs influençant l'effet placebo.

3.4.3.1. La « blouse blanche »

L'anglais M. Balint, l'un des maîtres de la médecine psychosomatique contemporaine, décrit le placebo comme suit :

« Le médicament de beaucoup le plus fréquemment utilisé en médecine générale était le médecin lui même... Dans aucun manuel il n'existe la moindre indication sur la dose que le médecin doit prescrire de sa propre personne, ni sous quelle forme, avec quelle fréquence... Il est plus inquiétant encore de constater l'absence complète de littérature sur les risques possibles d'une telle médication ».

En effet, la relation entre le malade et l'ensemble du personnel soignant est primordiale. Les médecins « optimistes » obtiendraient un meilleur résultat que les médecins « pessimistes ».

La croyance du médecin en l'efficacité de son traitement et la confiance du patient à son égard agissent synergiquement l'un sur l'autre.

3.4.3.2. Les facteurs extérieurs.

L'entourage peut encourager l'effet placebo ou au contraire nocebo du médicament.

3.4.3.3. L'apparence du médicament.

Elle est prépondérante. Cette notion est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique lors de l'élaboration tant de la forme galénique que de l'emballage du médicament.

La voie d'administration a également une grande importance. L'action des placebo injectables serait supérieure en intensité à celle des placebos par voie orale, par exemple.

On voit donc ici pourquoi le médicament générique, au travers de l'acte de substitution, peut induire, ou modifier, un effet placebo.

3.4.3.4. Information délivrée au patient.

Les patients que l'on aura informés d'effets secondaires potentiels suite après administration d'un placebo auront plus de chance d'en développer. De même les effets secondaires ressentis vont varier avec le contenu de l'information.

3.4.4. L'effet placebo, l'effet nocebo, appliqués aux médicaments génériques.

L'effet placebo est, comme l'effet nocebo, un phénomène d'auto et/ou d'hétéro suggestion. Ces effets apparaissent lors de l'administration d'un médicament générique, et de façon similaire lors de l'administration d'un médicament princeps.

Cependant, la substitution, de même qu'elle peut modifier l'observance médicamenteuse, peut faire apparaître des effets placebo ou nocebo.

✓ Partons de l'exemple suivant (50) :

Un groupe de personnes va être soumis à une épreuve stressante. Avant cette épreuve, on administre à la moitié de ces personnes, groupe A, un anxiolytique de la classe des benzodiazépines, et à l'autre, groupe B, un placebo.

On dit à la moitié A' du groupe A qu'ils prennent un anxiolytique, et à l'autre moitié A'' qu'ils prennent un placebo. Idem groupe B.

Après observation, on détermine que l'effet anxiolytique est décroissant comme suit : $B'' < B' < A'' < A'$.

On peut en déduire qu'une personne ayant l'intime conviction de l'inefficacité d'un générique, et une bonne opinion sur l'efficacité d'un médicament princeps, va connaître une amélioration moindre sous générique que sous princeps.

De même, une personne pourra ressentir sous traitement par un médicament générique des effets secondaires qu'elle n'éprouvait pas sous traitement par le princeps.

Reprenons notre exemple :

Lors des essais cliniques, dans le groupe de personnes recevant un médicament placebo, certains subissent des effets indésirables.

Il peut s'agir soit d'événements intercurrents, indépendants de l'essai, soit d'un événement nocebo.

Dans un grand nombre d'effets concernant les benzodiazépines, effectués en double aveugle contre placebo, les effets négatifs sont aussi fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe verum.

Les effets nocebo ont pu être énumérés. Sont retrouvés dans l'ordre de fréquence décroissante : somnolence 24,7%, fatigue 17,2%, troubles gastriques et intestinaux 16%, difficultés de concentration 13,2%, céphalées 11,6%, bouffées de chaleur 11,4%, tremblements 11%.

Il s'agit ici d'un tableau général. Les effets ressentis dépendent du type de placebo, de la personnalité du patient et des symptômes cibles ; le placebo-antidépresseur aura des effets secondaires différents du placebo-antalgique.

C'est pourquoi chaque fois qu'un effet, désiré ou non, est observé après la prise de médicaments par un individu, on ne sait pas si l'on observe un effet lié à la molécule ou un effet placebo/nocebo. D'où la nécessité d'essais comparatifs portant sur un grand nombre de sujets.

CONCLUSION :

Depuis 1999 et le droit de substitution accordé aux pharmaciens, différentes mesures ont eu pour but de promouvoir les médicaments génériques, et ce avec l'objectif de limiter les dépenses de santé, sans pour autant diminuer la qualité des soins.

Avec la loi toute récente concernant le Tarif Forfaitaire de Responsabilité, celui-ci devient presque une étape obligée dans un grand nombre de traitements.

1999 et le droit de substitution, puis 2002 et l'accord signé entre la CNAM et les médecins généralistes, ont été des dates-clefs permettant d'augmenter considérablement le volume des ventes de génériques en France. Les centres de pharmacovigilance n'ont pas pour autant constaté d'effets alarmants de ceux-ci.

Cependant, auprès de l'équipe officinale, les plaintes restent nombreuses.

Ces plaintes ont le plus souvent trait à l'égalité entre le générique et son princeps : les patients, bien qu'informés sur ce qu'est un médicament générique, constatent des différences, de forme galénique, d'utilisation, mais également d'effets, et d'effets secondaires.

Ce travail a été effectué dans le but de connaître plus précisément les causes de ces plaintes, de manière à pouvoir limiter chez les patients les désagréments, les dangers, qui peuvent naître de la substitution.

Dans ce travail, la notion de générique est approchée sous deux angles : celui du médicament, et celui de l'acte de substitution.

En tant que médicament, le générique est très proche du princeps dont il est issu.

Les différences entre les deux médicaments, bien que minimes, ne doivent pas être négligées. Le médicament générique n'obéit pas aux mêmes règles que le princeps en ce qui concernent les études précédant sa mise sur le marché.

Cependant, les études dites de phase IV, qui suivent l'AMM, sont en théorie les mêmes pour lui et pour n'importe quel autre médicament nouveau, en ce qui concerne la pharmacovigilance notamment.

Toutefois, l'analyse de 263 observations semble indiquer que dans la pratique le système présente des lacunes. La sous-notification en matière de médicament génériques est importante, et empêcherait, le cas échéant, de voir apparaître un effet secondaire.

Au-delà de la notion de médicament générique, l'acte de substitution par lui-même est susceptible d'être pourvoyeur d'effets secondaires.

Cela peut être le cas plus particulièrement chez certaines populations fragiles, comme les personnes âgées. L'équilibre de leur traitement est précaire, les risques de confusion, et les problèmes liés à l'observance médicamenteuse sont plus aigus qu'au sein de la population générale. Les plus grandes précautions doivent être prises dans ce cas.

Les effets secondaires liés à l'acte de substitution peuvent également être de nature plus psychologique, et se rapprocher d'un effet nocebo. Ils n'en sont pas moins ressentis par les patients et nécessitent d'être pris en compte.

Les difficultés de substitution liées aux personnes âgées, aux effets placebo et nocebo, ne remettent pas en cause l'existence et la valeur du médicament générique.

Cependant, à l'heure de grandes modifications du marché des génériques, ces problèmes ne doivent pas être oubliés lors de l'acte de substitution, de manière à ce que celle-ci s'effectue dans les meilleures conditions, c'est à dire de façon non systématique, en considérant chaque patient comme un cas particulier.

Pour certains d'entre eux, la moindre modification du traitement peut être dangereuse. Pour tous, l'information est nécessaire, pour faire en sorte de minimiser les risques d'effets secondaires, de quelque origine qu'ils soient.

INDEX

Index des tableaux :

Tableau n°1 : Critères d'exonération des études de bioéquivalence

Tableau n° 2 : Les excipients les plus mis en cause dans des réactions allergiques

Tableau n°3 : Les excipients à effet notoire, risque par risque

Tableau n°4 : Les excipients à effet notoire, risque par risque (suite)

Tableau n° 5 : les risques liés aux excipients « simples »

Tableau n° 6 : Exemples de bio-inéquivalence

Tableau n°7 : les génériques du LEXOMIL®

Tableau n° 8 : sélection des observations

Tableau n° 9 : exemple 1

Tableau n°10 : exemple 2

Tableau n°11 : exemple 3

Tableau n°12 : résultats

Tableau n°13 : résultats (suite)

Tableau n°14 : « Tableau de synthèse des groupes génériques », extrait

Index des figures :

Figure n°1 : Organisation du système français de Pharmacovigilance

Figure n°2 : Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance en France

Figure n°3 : Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance en région parisienne

Figure n°4 : La mise sur le marché d'un médicament

Figure n°5 : Exemple de profil cinétique d'un médicament

GLOSSAIRE

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AUC : Aire sous la Courbe
B : score Bibliographique
C : score Chronologique
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP : Code de la Santé Publique
CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance
DCI : Dénomination Commune Internationale
EEN : Excipient à Effet Notoire
I : score d'Imputabilité
JT : Journées Traitement (somme des jours de traitement d'un ensemble de personnes)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
R : Risque
RA : Risque Absolu
RCP : Résumé des Caractéristiques de Produit
RE : Risque en excès
RF : Risque de référence
S : score Sémiologique
SMR : Service Médical Rendu
TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité
URCAM : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

BIBLIOGRAPHIE

- 1- BIRON P. La pharmacovigilance de A à Z. Disponible en ligne sur :
<http://www.pharmco.umontreal.ca/DictionnaireAZ.pdf>. Consulté en Mars 2003.

- 2- ALLAIN H., SCHUCK S., ZEKRI O., Les effets indésirables des médicaments. *Angéiologie*. 1997, 49, p. 54-64.

- 3- ALLAIN H., Les médicaments. Cdm Editions. 2000

- 4- ALLAIN H., SCHUCK S., ZEKRI O., La pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie. *Angéiologie*. 1997, 49, p. 71-85.

- 5- Décret n° 95-278 du 13 Mars 1995. Décret relatif à la pharmacovigilance et modifiant le Code de la Santé Publique. (Deuxième partie : décrets en Conseils d'Etat). Disponible en ligne sur <http://www.legifrance.fr>. Consulté en février 2003.

- 6- Guide des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Disponible en ligne sur le site de l'AFSSAPS : <http://www.agmed.sante.gouv.fr>

- 7- La transmission du signalement et son traitement. In : *Pharmacovigilance. Bulletin de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et des centres régionaux de pharmacovigilance*. Juin 2000. P. 5

- 8- l'AFSSAPS et l'information des professionnels de santé. In : *Premières journées de l'AFSSAPS. Sécurité sanitaire : du médicament au produit de santé*. 2000. Fiche n° 5.
- 9- BENICHO C., Guide pratique de pharmacovigilance. Détecter et prévenir les effets indésirables des médicaments. Editions PRADEL (Paris). 1992.
- 10- SCHENCKERY J., Ces médicaments qui font peur. *Le Moniteur des Pharmacies*. 2002, 2429 (I), p.40.
- 11- SCHENCKERY J., Les patients deviendront-ils pharmacovigilants ? *Le Moniteur des Pharmacies*. 2002, 2429 (I), p. 38-40.
- 12- Le Comité de coordination des vigilances des produits de santé. Structure, fonctionnement, rôle. In : *Comité de coordination des vigilances des produits de santé, bilan 2001*. Disponible en ligne sur le site de l'AFSSAPS : <http://www.agmed.sante.gouv.fr>
- 13- SCHENCKERY J., La gestion des retraits côté labos. *Le Moniteur des Pharmacies*. 2002, 2429 (I), p. 40.
- 14- Le Comité de coordination des vigilances des produits de santé. Principaux faits marquants. In : *Comité de coordination des vigilances des produits de santé, bilan 2001*. Disponible en ligne sur le site de l'AFSSAPS : <http://www.agmed.sante.gouv.fr>

- 15- GUERINET S., Les génériques et le droit de substitution. Orientations, stratégies et conséquences sur les différents acteurs de santé. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. BORDEAUX II. 1999.
- 16- BENTUE-FERRER D., LACROIX P., REYMANN J.M., SAIAG B., Les étapes du développement d'un médicament. Disponible en ligne sur le site de la Faculté de Médecine de l'Université de Rennes I : <http://www.med.univ-rennes1.fr>
- 17- Mise sur le marché des médicaments. In : *ystème du médicament*, ADSP, 1999, 27, p. 23-29.
- 18- Loi n° 88-1138 du 20 Décembre 1988. Loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Disponible en ligne sur : <http://www.legifrance.fr>
- 19- Articles R- 5128 et R- 2129 du Code de la Santé Publique. Partie réglementaire. Décrets en Conseil d'Etat. Disponible en ligne sur : <http://www.legifrance.fr>
- 20- Article R- 5136 du Code de la Santé Publique. Partie réglementaire. Décrets en Conseil d'Etat. Disponible en ligne sur : <http://www.legifrance.fr>
- 21- Article R- 5133 du Code de la Santé Publique. Partie réglementaire. Décrets en Conseil d'Etat. Disponible en ligne sur : <http://www.legifrance.fr>

- 22- GARCIA A.S., La bioéquivalence des médicaments génériques. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. NANCY. 1998.
- 23- Article R- 5143 du Code de la Santé Publique. Partie réglementaire. Décrets en Conseil d'Etat. Disponible en ligne sur : <http://www.legifrance.fr>
- 24- ABELLI C., ANDRIOLLO O., MACHURON L., VIDEAU J.Y., VENNAT B., POUGET M.P., Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. *Stp Pharma Pratiques*, 2001, 11 (II), p. 89-101.
- 25- Médicaments génériques : rôle de l'AFSSAPS. In : *Premières journées de l'AFSSAPS. Sécurité sanitaire : du médicament au produit de santé*. 2000. Fiche n° 8.
- 26- CHAUQUET S., Les médicaments génériques. Equivalence avec le princeps, application à la pharmacovigilance de l'allopurinol. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. LIMOGES. 2002.
- 27- FREGAVILLE O., GOLBERINE G., RAPHAEL A.M., Génériques, les vrais et les autres. In : *Le guide : 1000 médicaments génériques. Sciences et Avenir*. 2002, 669, p. 7-10.
- 28- Le Répertoire des Médicaments Génériques paru au Journal Officiel de la République Française du 15 Janvier 2003. Disponible en ligne sur le site de l'AFSSAPS : <http://agmed.sante.gouv.fr>

- 29- FREGAVILLE O., GOLBERINE G., RAPHAEL A.M., Excipients, la liste des risques. *In* : *Le guide : 1000 médicaments génériques. Sciences et Avenir*. 2002, 669, p. 8.
- 30- DE JONG H.J., The safety of pharmaceutical excipients. *Therapy*, 1999, 54, p. 11-14.
- 31- REIFFEL J.A., KOWEY P.R., Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *The American Journal of Cardiology*, 2000, 85.
- 32- BENET L.Z., GOYAN P.D., Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. *Pharmacotherapy*, 1995, 15 (IV), p. 433-440.
- 33- Les limites pharmacothérapeutiques à la substitution par les génériques. *In* : *Les médicaments génériques, de la pharmacologie à une politique rationnelle : dossier documentaire Prescrire*. Paris. Edition Mieux Prescrire. Mise à jour 2000.
- 34- BRASSART C., Médicaments génériques : influence sur l'observance de la personne âgée. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. PARIS V. 1999.
- 35- GLEITER C.H., GUNDERT-REMY U., Bioequivalence and drug toxicity. How great is the problem and what can be done ? *Drug safety*, 1994, 11 (I), p. 1-6.

- 36- YACOBI A., ZLOTNICK S., COLAIZZI J.L. et al., A multiple dose safety and bioequivalence study of a narrow therapeutic index drug : a case for carbamazepine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 65, p. 389- 394.
- 37- STROM B.L., Generic drug substitution revisited. *The New England Journal of Medicine*, 1987, 316 (23), p. 1456-1461.
- 38- BIAM. Banque de données automatisée sur les médicaments. Disponible en ligne sur : [http ://www.biam2.org](http://www.biam2.org)
- 39- PETER R., BREGGIN M.D., Review of behavioral effects of benzodiazepines. In : *Brain-disabling treatments in psychiatry : drugs, electroshock and the role of the FDA*. Springer Publishing Company, 1997.
- 40- ASHTON H., Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and What to use. *Drugs*. 1994, 48 (I), p. 25-40
- 41- GENERICAM, les chiffres clefs des médicaments génériques remboursés par le Régime Général en 1999 et en 2000. Septembre 2001. CNAMTS. Disponible en ligne sur : [http ://www.ameli.fr/pdf/365.pdf](http://www.ameli.fr/pdf/365.pdf)
- 42- Prescription et substitution des spécialités génériques en France. REES France (Réseau d'Evaluation en Economie de Santé). Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Direction de la Sécurité Sociale. Paris. 19 Juin 2001.

43- Loi n° 98-1194 du 23 Décembre 1998, article 29. Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 1999.

44- Article R-5123 du Code de la Santé Publique. Partie réglementaire. Décrets en Conseil d'Etat. Disponible en ligne sur : <http://www.legifrance.fr>

45- BENSOUSSAN A., POTTIER I., Guide Juridique du droit de substitution. Collection Médidroit. MMI Editions. 77 pages.

46- FREGAVILLE O., GOLBERINE G., RAPHAEL A.M., Génériques au cœur de l'actualité. Les nouvelles règles. *In* : *Le guide : 1000 médicaments génériques. Sciences et Avenir*. 2002, 669, p. 4-6

47- MICAS C., La profession en ébullition face au TFR. *Le Quotidien du Pharmacien*, 2003, 2133, p. 3-4

48- LORELLE V., Les nouvelles mesures favorisant les génériques risquent de bouleverser le marché français des médicaments. *Le Monde*. 16 Avril 2003.

49- Observance thérapeutique chez les personnes âgées. Colloque du CRESIF Ile de France (Comité Régional d'Education pour la Santé). 12 et 13 Novembre 2001. La Mutualité Française. Paris.

50- LEMOINE P., Pharmacologie du placebo. Disponible en ligne sur le site de la Faculté de Médecine de l'Université de Rennes I : <http://www.med.univ-rennes1.fr>

51- LEMOINE P., *Le Mystère du Placebo*. Editions Odile Jacob, Paris, 1996, 238 pages.

52- VIDAL 2003. *Le Dictionnaire*. Paris : Editions du Vidal, 2003.

ANNEXES

Annexe n°1 : fiche de déclaration d'effet indésirable.

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1



PHARMACOVIGILANCE

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Produits	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ Indiquer son N°	
Nom du prescripteur Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Numéro de lot du produit Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : **produits sanguins labiles** ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

Effet Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre AU VERSO</i>	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelles <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	--

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5144.19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Annexe n°2 : Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

AMIENS (Aisne, Oise, Somme)
M. le Pr M. DREZAK
CHU - Hôpital Cochin - Centre de pharmacovigilance
Tél. 03 22 45 54 10
pharmacovigilance@chu-amiens.fr

ANGERS (Maine-et-Loire, Mayenne, Sarthe)
Mme le Dr P. VAN ECKENHOF
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 41 35 45 54
pharmacovigilance@chu-angers.fr

BESANCON (Doubs, Jura, Haute-Saône, Territoire de Belfort)
M. le Pr J.P. VANTELUP
Centre Hospitalier Régional
Tél. 03 81 21 33 99
pharmacovigilance@chu-besancon.fr

BORDEAUX (Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées Atlantiques, Gers, Landes, Mayenne, Réunion)
Mme le Dr F. PARAVELU
Hôpital Cochin - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 56 59 16 07
pharmacovigilance@chammas.bordeaux2.fr

BREST (Finistère, Morbihan)
M. le Pr C. ROHE
CHU - Hôpital de la Cavale - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 98 49 18 17
cpv@chu-brest.fr

CAEN (Calvados, Manche, Orne)
M. le Pr A. OGDIEREL
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 31 25 46 72
pharmacovigilance@chu-caen.fr

CLERMONT-FERRAND (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme)
M. le Pr A. BODINIER
Laboratoire de Pharmacologie Médicale - Faculté de Médecine - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 73 60 50 33
pharmacovigilance@clermont.fr

COGNAC (Charente-Maritime, Gironde, Lot-et-Garonne, Nouvelle-Aquitaine, Pyrénées-Atlantiques)
Mme le Dr C. SÉRO
Hôpital Général
Tél. 03 50 50 37 42
cognac@chu-cognac.fr

GRENOBLE (Isère)
M. le Dr M. MALLARÉ
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 76 79 01 43
amallare@chu-grenoble.fr

LILLE (Nord, Pas-de-Calais)
M. le Dr J. CARON
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 03 20 96 16 19
cpv@chu-lille.fr

LIMOGES (Corrèze, Creuse, Indre, Haute-Vienne)
M. le Pr L. MERLE
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 55 05 61 43
cpv@chu-lim.fr

LYON (Ain, Ardèche, Drôme, Rhône, Savoie, Haute-Savoie)
M. le Dr T. WAZ
Hôpital E. Herriot - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 72 11 50 97
lyon@chu-lyon.fr

MARSEILLE (Alpes-de-Haute-Provence, Corse-du-Sud, Haute-Corse, Bouches-du-Rhône, Vaucluse)
Mme le Dr M. J. JEMINASTOR
Hôpital Saint-Antoine - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 91 76 75 93
mje@chu-marseille.fr

MONTPELLIER (Aude, Gard, Hérault, Lozère, Pyrénées-Orientales)
M. le Pr J.P. ELAVIC
Hôpital Saint-Christophe - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 67 33 67 57
centrep@pharmacovigilance@hopital.fr

NANCY (Meurthe-et-Moselle, Meuse, Moselle, Vosges)
M. le Pr P. METTER
Hôpital Cochin - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 03 83 95 27 50
cpv@chu-nancy.fr

NANTES (Loire-Atlantique, Vendée)
Mme le Pr P. COLLET
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 40 35 48 95
pharmacovigilance@chu-nantes.fr

NICE (Alpes-Maritimes, Hautes-Alpes, Var)
Dr R.M. CHEZ NAWJAN
Hôpital Pasteur - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 93 93 77 74
pharmacovigilance@chu-nice.fr

PARIS ET REGION PARISIENNE
HÔPITAL EUROPEEN GEORGES POMPIDOU (001, 014, 015, 016, Hauts-de-Seine)
Mme le Dr C. KREFF, JAG
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 55 09 29 66
comet.kreff@hopital-georges-pompidou.fr

CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE ORETEL (Seine-et-Marne, Val-de-Marne)
Mme le Dr E. ALBERGUES
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 45 17 57 66
cpv@chu-oretel.fr

HÔPITAL FERNAND VIDAL (002, 008, 010, 017, 018, 019, Yvelines, Val-d'Oise)
M. le Pr G. LAGEP
Centre de Pharmacovigilance
01 40 25 43 34
pharmacovigilance@hopital-vidal.fr

CHU PITIE SALPETRIERE (Eure-et-Loir, 005, 009, 013)
Mme le Dr C. SOUBRE
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 42 16 16 79
pharmacovigilance@hopital-salpetriere.fr

CHU SAINT ANTOINE (000, 004, 011, 012, 020, Seine-Saint-Denis)
M. le Dr M. BOLLER
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 43 47 54 65
mbo@chu-saint-antoine.fr

GRUPE HOSPITALIER COCHIN - SAINT-VINCENT DE PALL (006, 007, Gironde)
Mme le Dr F. SAUCOUR
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 01 40 48 52 13
pharmacovigilance@hopital-cochin.fr

POITIERS (Charente, Charente-Maritime, Deux-Sèvres, Vienne)
M. le Pr E. VAMDEL
CHRU - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 45 44 33 33
pharmacovigilance@chu-poitiers.fr

REIMS (Ardennes, Aube, Marne, Haute-Marne)
M. le Dr T. TRENDLE
CHU - Centre de Pharmacovigilance
03 26 78 77 50
trendle@chu-reims.fr

RENNES (Côtes-d'Armor, Ille-et-Vilaine)
M. le Pr C. ALLAN
CHRU - Hôpital Pont Chairol - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 99 28 43 63
pharmacovigilance@chu-rennes.fr

ROEN (Eure, Seine-Maritime)
M. le Pr C. THILLET
CHU - Hôpital de Bois-Guillaume - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 32 66 30 75
cpv@chu-roen.fr

SANT-ETIENNE (Loire)
M. le Pr M. OLLIGNIER
CHRU Hôpital de Dardaves - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 04 77 42 77 57
pharmacovigilance@chu-saint-etienne.fr

STRASBOURG (Bas-Rhin, Haut-Rhin)
M. le Pr M. WISS
Hôpital Civil - Centre de Pharmacovigilance
Tél. 03 88 11 64 90
pharmacovigilance@chammas-strasbourg.fr

TOULOUSE (Ariège, Aveyron, Haute-Garonne, Gers, Lot, Hautes-Pyrénées, Tarn, Tarn-et-Garonne)
M. le Pr J.L. MESTRETTI
CHU Faculté de Médecine
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 05 61 25 01 12
mestretti@chu.fr

TOURS (Cher, Indre-et-Loire, Loir-et-Cher, Loiret)
Mme le Pr E. ALFRET-LECO
CHRU de Tours
Centre de Pharmacovigilance
Tél. 02 47 47 37 37
cpv@chu-tours.fr

Annexe n°3 : Etude de 263 observations de Pharmacovigilance.

Observation N°	LEXOMIL®		Bromazepam (DCI)	
	LEXOMIL® mentionné	LEXOMIL® suspecté	Bromazepam (DCI) mentionné	Bromazepam (DCI) suspecté
Amiens 1/8	Oui	Non	Non	Non
Amiens 2/8	Oui	Non	Non	Non
Amiens 3/8	Oui	Oui	Non	Non
Amiens 4/8	Oui	Non	Non	Non
Amiens 5/8	Oui	Oui	Non	Non
Amiens 6/8	Oui	Non	Non	Non
Amiens 7/8	Oui	Oui	Non	Non
Amiens 8/8	Oui	Non	Non	Non
Angers 1/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 2/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 3/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 4/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 5/16	Oui	Oui	Non	Non
Angers 6/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 7/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 8/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 9/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 10/16	Oui	Oui	Non	Non
Angers 11/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 12/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 13/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 14/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 15/16	Oui	Non	Non	Non
Angers 16/16	Oui	Non	Non	Non
Besançon 1/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 2/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 3/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 4/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 5/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 6/17	Non	Non	Oui	Non
Besançon 7/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 8/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 9/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 10/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 11/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 12/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 13/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 14/17	Oui	Oui	Non	Non
Besançon 15/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 16/17	Oui	Non	Non	Non
Besançon 17/17	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 1/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 2/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 3/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 4/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 5/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 6/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 7/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 8/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 9/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 10/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 11/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 12/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 13/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 14/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 15/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 16/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 17/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 18/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 19/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 20/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 21/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 22/24	Oui	Non	Non	Non
Bordeaux 23/24	Oui	Non	Non	Non

Bordeaux 24/24	Oui	Non	Non	Non
Brest 1/8	Oui	Oui	Non	Non
Brest 2/8	Oui	Non	Non	Non
Brest 3/8	Oui	Non	Non	Non
Brest 4/8	Oui	Non	Non	Non
Brest 5/8	Oui	Non	Non	Non
Brest 6/8	Oui	Non	Non	Non
Brest 7/8	Oui	Non	Non	Non
Brest 8/8	Oui	Oui	Non	Non
Caen 1/2	Oui	Non	Non	Non
Caen 2/2	Oui	Non	Non	Non
Clermont-Ferrand 1/10	Oui	Non	Non	Non
Clermont 2/10	Oui	Oui	Non	Non
Clermont 3/10	Oui	Oui	Non	Non
Clermont 4/10	Oui	Non	Non	Non
Clermont 5/10	Oui	Oui	Non	Non
Clermont 6/10	Oui	Oui	Non	Non
Clermont 7/10	Oui	Non	Non	Non
Clermont 8/10	Oui	Non	Non	Non
Clermont 9/10	Oui	Non	Non	Non
Clermont 10/10	Oui	Non	Non	Non
Créteil 1/1	Oui	Oui	Non	Non
Dijon 1/1	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 1/15	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 2/15	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 3/15	Oui	Oui	Non	Non
Grenoble 4/15	Oui	Oui	Non	Non
Grenoble 5/15	Oui	Oui	Non	Non
Grenoble 6/15	Oui	Non	Oui	Non
Grenoble 7/15	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 8/15	Oui	Oui	Non	Non
Grenoble 9/15	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 10/15	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 11/15	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 12/15	Oui	Oui	Non	Non
Grenoble 13/15	Oui	Oui	Non	Non
Grenoble 14/15	Oui	Non	Non	Non
Grenoble 15/15	Oui	Non	Non	Non
Lille 1/1	Oui	Non	Non	Non
Limoges 1/7	Oui	Oui	Non	Non
Limoges 2/7	Oui	Oui	Non	Non
Limoges 3/7	Oui	Oui	Non	Non
Limoges 4/7	Oui	Non	Non	Non
Limoges 5/7	Oui	Oui	Non	Non
Limoges 6/7	Oui	Oui	Non	Non
Limoges 7/7	Oui	Non	Non	Non
Lyon 1/9	Oui	Non	Non	Non
Lyon 2/9	Oui	Non	Non	Non
Lyon 3/9	Oui	Oui	Non	Non
Lyon 4/9	Oui	Non	Non	Non
Lyon 5/9	Oui	Oui	Non	Non
Lyon 6/9	Oui	Non	Non	Non
Lyon 7/9	Oui	Oui	Non	Non
Lyon 8/9	Oui	Non	Non	Non
Lyon 9/9	Oui	Non	Non	Non
Marseille 1/15	Oui	Oui	Non	Non
Marseille 2/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 3/15	Oui	Oui	Non	Non
Marseille 4/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 5/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 6/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 7/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 8/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 9/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 10/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 11/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 12/15	Oui	Non	Non	Non

Marseille 13/15	Oui	Oui	Non	Non
Marseille 14/15	Oui	Non	Non	Non
Marseille 15/15	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 1/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 2/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 3/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 4/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 5/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 6/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 7/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 8/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 9/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 10/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 11/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 12/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 13/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 14/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 15/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 16/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 17/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 18/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 19/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 20/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 21/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 22/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 23/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 24/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 25/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 26/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 27/29	Oui	Oui	Non	Non
Montpellier 28/29	Oui	Non	Non	Non
Montpellier 29/29	Oui	Oui	Non	Non
Nancy 1/4	Oui	Non	Non	Non
Nancy 2/4	Oui	Oui	Non	Non
Nancy 3/4	Oui	Non	Non	Non
Nancy 4/4	Oui	Non	Non	Non
Nantes 1/11	Oui	Non	Non	Non
Nantes 2/11	Oui	Non	Non	Non
Nantes 3/11	Oui	Non	Non	Non
Nantes 4/11	Oui	Oui	Non	Non
Nantes 5/11	Oui	Non	Non	Non
Nantes 6/11	Oui	Oui	Non	Non
Nantes 7/11	Oui	Oui	Non	Non
Nantes 8/11	Oui	Non	Non	Non
Nantes 9/11	Oui	Non	Non	Non
Nantes 10/11	Oui	Oui	Non	Non
Nantes 11/11	Oui	Oui	Non	Non
Nice 1/3	Oui	Oui	Non	Non
Nice 2/3	Oui	Non	Non	Non
Nice 3/3	Oui	Oui	Non	Non
Paris Broussais 1/2	Oui	Non	Non	Non
Paris Broussais 2/2	Oui	Non	Non	Non
Paris Fernand Widal 1/8	Oui	Non	Non	Non
Paris FW 2/8	Oui	Non	Non	Non
Paris FW 3/8	Oui	Non	Non	Non
Paris FW 4/8	Oui	Non	Non	Non
Paris FW 5/8	Oui	Non	Non	Non
Paris FW 6/8	Oui	Non	Non	Non
Paris FW 7/8	Oui	Oui	Non	Non
Paris FW 8/8	Oui	Non	Non	Non
Paris Pitié 1/6	Oui	Non	Non	Non
Paris Pitié 2/6	Non	Non	Oui	Oui
Paris Pitié 3/6	Oui	Oui	Non	Non
Paris Pitié 4/6	Oui	Non	Non	Non
Paris Pitié 5/6	Oui	Non	Non	Non
Paris Pitié 6/6	Oui	Non	Non	Non
Paris Saint-Antoine 1/3	Oui	Oui	Non	Non

Paris SA 2/3	Oui	Oui	Non	Non
Paris SA 3/3	Oui	Oui	Non	Non
Paris Saint-Vincent 1/2	Oui	Oui	Non	Non
Paris SV 2/2	Oui	Oui	Non	Non
Poitiers 1/6	Oui	Non	Non	Non
Poitiers 2/6	Oui	Oui	Non	Non
Poitiers 3/6	Oui	Non	Non	Non
Poitiers 4/6	Oui	Non	Non	Non
Poitiers 5/6	Oui	Non	Non	Non
Poitiers 6/6	Oui	Non	Non	Non
Reims 1/3	Oui	Oui	Non	Non
Reims 2/3	Oui	Non	Non	Non
Reims 3/3	Oui	Non	Non	Non
Rennes 1/1	Oui	Oui	Non	Non
Rouen 1/3	Oui	Oui	Non	Non
Rouen 2/3	Non	Non	Oui	Non
Rouen 3/3	Oui	Non	Non	Non
Saint-Etienne 1/3	Oui	Non	Non	Non
Saint-Etienne 2/3	Oui	Oui	Non	Non
Saint-Etienne 3/3	Oui	Non	Non	Non
Strasbourg 1/8	Oui	Oui	Non	Non
Strasbourg 2/8	Oui	Non	Non	Non
Strasbourg 3/8	Oui	Non	Non	Non
Strasbourg 4/8	Oui	Oui	Non	Non
Strasbourg 5/8	Oui	Oui	Non	Non
Strasbourg 6/8	Oui	Non	Non	Non
Strasbourg 7/8	Oui	Non	Non	Non
Strasbourg 8/8	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 1/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 2/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 3/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 4/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 5/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 6/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 7/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 8/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 9/32	Non	Non	Oui	Non
Toulouse 10/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 11/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 12/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 13/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 14/32	Non	Non	Oui	Oui
Toulouse 15/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 16/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 17/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 18/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 19/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 20/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 21/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 22/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 23/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 24/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 25/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 26/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 27/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 28/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 29/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 30/32	Oui	Non	Non	Non
Toulouse 31/32	Oui	Oui	Non	Non
Toulouse 32/32	Oui	Non	Non	Non
Tours 1/5	Oui	Oui	Non	Non
Tours 2/5	Oui	Non	Non	Non
Tours 3/5	Oui	Non	Non	Non
Tours 4/5	Oui	Non	Non	Non
Tours 5/5	Oui	Non	Non	Non

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
1. LA PHARMACOVIGILANCE, BUTS ET MOYENS.....	7
1.1. DÉFINITION ET BUT DE LA PHARMACOVIGILANCE.....	7
1.2. MÉCANISME ET FRÉQUENCE DE SURVENUE DES EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
<i>1.2.1. Les différents effets secondaires possibles des médicaments.....</i>	<i>8</i>
1.2.1.1. Les effets de type A, ou effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique principal du médicament..	8
1.2.1.1.1. Définition.....	9
1.2.1.1.2. Exemples.....	9
1.2.1.1.3. Mécanismes.....	9
1.2.1.1.4. Commentaire.....	10
1.2.1.2. Les effets de type B, ou effets indésirables non liés à une propriété pharmacologique connue du produit.....	11
1.2.1.2.1. Définition.....	11
1.2.1.2.2. Exemples.....	11
1.2.1.2.3. Mécanismes.....	11
1.2.1.3. Les effets indésirables non dus au médicament.....	12
<i>1.2.2. Fréquence de survenue des effets indésirables.....</i>	<i>12</i>
1.3. QUE FAIRE, LORSQUE L'ON EST UN ACTEUR DU SYSTÈME DE SANTÉ, FACE À UN EFFET SECONDAIRE ?.....	13
<i>1.3.1. L'encadrement légal.....</i>	<i>13</i>
<i>1.3.2. Les critères de gravité.....</i>	<i>14</i>
<i>1.3.3. Le rôle du professionnel de santé.....</i>	<i>15</i>
1.4. FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE : DE LA NOTIFICATION À L'ALERTE.....	15
<i>1.4.1. Le recueil des notifications.....</i>	<i>15</i>
<i>1.4.2. L'information des professions médicales.....</i>	<i>16</i>
<i>1.4.3. Le traitement des notifications.....</i>	<i>16</i>
1.4.3.1. Calcul de l'imputabilité.....	17
1.4.3.1.1. Définition.....	17
1.4.3.1.2. Limite.....	17
1.4.3.1.3. Méthodes.....	17
1.4.3.1.3.1. L'imputabilité intrinsèque.....	18
1.4.3.1.3.2. L'imputabilité extrinsèque :.....	20
1.4.3.1.3.3. Remarques.....	21
<i>1.4.4. Les études pharmacoépidémiologiques.....</i>	<i>23</i>
1.4.4.1. Estimation du taux d'incidence.....	23
1.4.4.2. Estimation du risque :.....	24
1.4.4.3. Outils des études pharmacoépidémiologiques.....	26

1.5. LE FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME DE PHARMACOVIGILANCE.	27
1.5.1. Rôle de l'AFSSAPS.	27
1.5.2. Rôle des CRPV.	27
1.5.3. Rôle de la Commission Nationale de Pharmacovigilance et de son Comité Technique.	28
1.5.4. Pharmacovigilance européenne.	31
1.5.5. Les Industries du médicament.	32
1.5.6. Les décisions prises.	32
2. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE : EN THÉORIE ET EN PRATIQUE.....	34
2.1. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN THÉORIE.....	34
2.1.1. Définition du médicament générique.....	34
2.1.2. Mise sur le marché d'un médicament.	35
2.1.2.1. Le cas d'un Princeps.....	36
2.1.2.1.1. L'obtention des pré-requis.....	36
2.1.2.1.2. Les essais cliniques en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.....	36
2.1.2.1.2.1. Les phases de l'expérimentation clinique :	37
2.1.2.1.3. Le dossier pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.....	38
2.1.2.1.4. La période post AMM.	40
2.1.2.1.5. La phase IV.....	40
2.1.2.1.6. La pharmacovigilance.....	41
2.1.2.1.7. Les demandes d'extension d'AMM.....	41
2.1.2.2. Le cas des médicaments génériques.....	43
2.1.2.2.1. Le dossier pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le marché.....	43
2.1.2.2.2. Qu'est-ce que la bioéquivalence ?	45
2.1.2.2.2.1. Principe de l'étude de bioéquivalence.....	46
2.1.2.2.3. La pharmacovigilance des médicaments génériques.....	48
2.2. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE EN RÉALITÉ.....	48
2.2.1. Non pas un mais des médicaments génériques.....	48
2.2.2. Les formes différentes.....	50
2.2.3. L'origine des matières premières.....	53
2.2.4. Les excipients.....	54
2.2.4.1. définition.....	54
2.2.4.2. Allergie et excipients.....	55
2.2.4.3. Excipients à effet notoire.....	55
2.2.4.3.1. Les excipients à effet notoire, risque par risque (29) :	56
2.2.4.3.2. Les excipients à effets notoires qui, par suite de leurs risques, ne sont pas recommandés chez l'enfant (29).....	57
2.2.4.3.3. Les excipients simples (29).....	57

2.2.5. <i>La bioéquivalence, oui, mais ?</i>	58
2.2.5.1. La variabilité biologique.	58
2.2.5.2. Notion de bioéquivalence moyenne.....	61
2.2.5.3. La marge acceptée de bio-inéquivalence.....	61
2.2.5.4. Les médicaments à marge thérapeutique étroite.....	62
2.2.6. <i>La pharmacovigilance s'applique-t'elle correctement au cas des médicaments génériques ?</i>	65
2.2.6.1. Rappels sur le bromazépam.	65
2.2.6.1.1. Mode d'action.	65
2.2.6.1.2. Indications thérapeutiques.	66
2.2.6.1.3. Effets secondaires.	66
2.2.6.1.4. précautions d'emplois particulières.....	67
2.2.6.1.5. Contre indications 68	
2.2.6.1.5.1. Contre indications absolues.....	68
2.2.6.1.5.2. Contre indications relatives.	68
2.2.6.2. Le LEXOMIL® et ses génériques 68	
2.2.6.2.1. Le LEXOMIL® : carte d'identité.	68
2.2.6.2.2. Les génériques du LEXOMIL® (28, 29).....	69
2.2.6.3. Etude de 263 observations de pharmacovigilance. Année 2000.	70
2.2.6.3.1. Sélection des observations.	70
2.2.6.3.2. Exemples.....	71
2.2.6.3.3. Les résultats.	74
2.2.6.3.4. Analyse.....	76

3. LES PROBLÈMES SPÉCIFIQUES À LA SUBSTITUTION D'UN MÉDICAMENT PRINCEPS PAR UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE..... 78

3.1. INTRODUCTION.....	78
3.2. QU'EST CE QUE LA SUBSTITUTION ?	78
3.2.1. <i>Définition.</i>	78
3.2.2. <i>Les limites du droit de substitution.</i>	81
3.2.2.1. Le droit d'opposition du prescripteur.....	81
3.2.2.2. Le coût de la substitution.	82
3.2.2.3. Les prérogatives du patient.	83
3.3. LA SUBSTITUTION CHEZ UNE PERSONNE ÂGÉE.	84
3.3.1. <i>Définition.</i>	84
3.3.2. <i>Non pas une mais plusieurs populations âgées.</i>	84
3.3.3. <i>Caractéristiques pharmacologiques.</i>	85
3.3.4. <i>Modifications de l'activité des médicaments.</i>	86

3.3.5. <i>Notion d'observance médicamenteuse.</i>	87
3.3.5.1. définition.....	87
3.3.5.2. Facteurs influençant l'observance :.....	88
3.3.6. <i>Substitution d'un princeps par un générique chez la personne âgée.</i>	88
3.4. NOTION DE PLACEBO, DE NOCEBO.....	90
3.4.1. <i>Définition du placebo</i>	90
3.4.2. <i>Pharmacologie du placebo</i>	91
3.4.3. <i>Facteurs influençant l'effet placebo.</i>	91
3.4.3.1. La « blouse blanche »	91
3.4.3.2. Les facteurs extérieurs.....	92
3.4.3.3. L'apparence du médicament.....	92
3.4.3.4. Information délivrée au patient.	93
3.4.4. <i>L'effet placebo, l'effet nocebo, appliqués aux médicaments génériques.</i>	93
CONCLUSION.....	95
INDEX.....	97
GLOSSAIRE.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	101
ANNEXES.....	110
TABLE DES MATIERES.....	121

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 323
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PICOT (Hélène) Médicaments génériques :
Pharmacovigilance, Equivalence, Substitution.
Exemple des benzodiazépines.
(Thèse : Pharmacie ; LIMOGES :2003)

RESUME :

Depuis 2002 et l'accord passé entre la CNAMTS et les médecins généralistes, le marché des médicaments génériques est en constante augmentation. Avec la toute récente loi sur le Tarif Forfaitaire de Responsabilité, ce marché est en passe de subir de notables modifications.

Les génériques vont devenir l'étape obligée d'un grand nombre de traitements. Cependant, l'équipe officinale rencontre encore des réticences lors de l'application du droit de substitution. Suite à la substitution d'un princeps par un générique, des plaintes sont formulées par les patients. Ces plaintes concernent des problèmes d'inéquivalence des effets thérapeutiques ou des effets indésirables.

Ceci permet de s'interroger sur les effets indésirables du médicament générique, en détaillant le système français de pharmacovigilance, son but et ses moyens. Après avoir comparé le médicament princeps et son générique en terme de bioéquivalence, une étude de 263 observations concernant le bromazépam montre que les médicaments génériques ne sont pas notifiés de la même façon que leurs princeps, ce qui induit une lacune dans les données de pharmacovigilance.

Au-delà de la simple notion de médicament générique, l'acte de substitution en lui-même peut induire des effets secondaires. C'est le cas plus particulièrement au sein de populations fragiles de patients, comme les personnes âgées, qui sont très sensibles aux changements de leur traitement. Mais l'ensemble des patients est concerné par les effets placebo et nocebo, qui ne manquent pas de survenir à chaque modification de traitement.

MOTS CLES :

Médicaments génériques
Pharmacovigilance
Bioéquivalence
Bromazépam
Benzodiazépines
Excipients à effet notoire
Substitution
Patient âgé
Placebo
Nocebo

JURY : Président : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD
 Directeur de thèse : Monsieur le Professeur L. MERLE
 Juge : Monsieur J.F. LAGORCE
