

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1027

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE MEDECINE GENERALE

présentée et soutenue publiquement le 4 juin 2013

par

**Vincent MAGNAVAL**

LA MENTION « NON SUBSTITUABLE » DE LA PRESCRIPTION  
A LA DELIVRANCE : COMPARAISON DES POINTS DE VUE  
DES MEDECINS GENERALISTES LIBERAUX ET DES  
PHARMACIENS D'OFFICINE DE LA REGION MIDI-PYRENEES

Directeur de thèse : Docteur BIREBENT Jordan

## JURY

Monsieur le Professeur	MONTASTRUC Jean-Louis	Président
Monsieur le Professeur	PATHAK Atul	Assesseur
Monsieur le Professeur	POUTRAIN Jean-Christophe	Assesseur
Madame le Docteur	SOMMET Agnès	Assesseur
Monsieur le Docteur	BIREBENT Jordan	Membre Invité

**A notre Maître et Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger notre travail. Nous vous remercions de votre aide précieuse et de votre disponibilité, ainsi que celles les membres de votre service. Veuillez recevoir l'expression de toute notre reconnaissance et de notre respect.

**A notre Jury de Thèse,**

**Monsieur le Professeur Atul PATHAK,**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de notre reconnaissance pour avoir accepté de juger notre travail.

**Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN,**

Professeur Associé de Médecine Générale

Praticien en médecine générale

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse. Veuillez recevoir le témoignage de notre reconnaissance pour votre travail au sein du département de médecine générale. Celui-ci contribuant chaque jour à la reconnaissance et la diffusion auprès des futurs jeunes praticiens des qualités de cette discipline exceptionnelle. Avec toute notre reconnaissance pour avoir accepté de juger notre travail.

**Madame le Docteur Agnès SOMMET,**

Maitre de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Nous te remercions de siéger à ce jury de thèse. La spontanéité de ta participation a été une aubaine et un soulagement. Nous savons qu'en te comptant parmi les membres du jury, bienveillance et finesse de l'analyse seront au rendez-vous. Tant pis pour les absents...

**Monsieur le Docteur Jordan Birebent,**

Praticien en médecine générale

Je ne saurais suffisamment te remercier de ton aide et de ta persévérance, la qualité que j'espère au rendez-vous dans ce travail lui doit beaucoup. Merci aussi pour m'avoir communiqué ton goût pour une médecine générale de haut niveau et ta vision positive de ce que doit être notre exercice au quotidien. Travailler avec toi a été et reste un vrai plaisir.

**Monsieur le Docteur Fabien Despas,**

Docteur en Pharmacie

Assistant Hospitalo Universitaire

Pharmacologie Médicale et clinique

Une fois encore, soit remercié pour ta précieuse contribution, sans toi, mes longues colonnes de chiffres, hautement passionnantes.. n'auraient pas forcément pris sens. Ton enthousiasme pour notre travail a été une motivation supplémentaire pour aboutir

### **A Jessica,**

Ma chérie, je te dois beaucoup de ma vie actuelle et je ne sais comment assez t'en remercier.

Tu es la plus belle personne qu'il m'est été donné de rencontrer, ton énergie ne cesse de me surprendre et me motiver.

Avec tout mon amour.

### **A mes filles,**

Chaque jours vous me rappelez ce qui importe vraiment. En m'appelant Papa vous me donnez une valeur inestimable.

A Louise : Pour ta douceur, ton intelligence et ta grâce

A Apolline : Pour ta tendresse, ton énergie et ton esprit si vif

A Céleste : Pour ton sourire, tes câlins et pour ne pas grandir trop vite s'il te plait!

### **A ma mère,**

Merci pour mon enfance, préservée et heureuse, pour ces valeurs que tu m'as transmises et pour ton amour et ton soutien inconditionnels. Je t'ai fait peur en commençant, j'espère te rassurer en terminant.

### **A mon père,**

Merci pour les ouvertures que tu as apporté à ma vie, pour ton calme ton savoir être et ton soutien. Je crois que tu as eu moins peur que maman, j'ose espérer que c'était une grande confiance dans mes capacités!

### **A mes grands parents,**

Thérèse, Marthe, Jojo et Milou, Vous êtes mes plus beaux souvenirs d'enfance, vacances à la ferme, promenades, tendresse et chocolat. Pour tout ça j'aurais bien grandi un peu moins vite..

### **A Armand,**

Te perdre a été la première grande épreuve de ma vie, merci pour tout ce que tu avais su apporter au jeune adulte que je devenais alors. Pour résumer, j'ai retenu de toi : que oui, à la fin ce sont les gentils qui gagnent !

### **A Peny,**

Pour votre générosité, votre expérience et votre soutien indéfectible. Pourvoyeur de conseils, d'aide ou de travail, vous êtes toujours présent pour nous.

### **A Lilian et Sylvain,**

La vie peut créer des distances, mais vous êtes les deux frères que je n'avais que pour le week-end et les vacances. Tout le plaisir, sans les inconvénients !

Et a toi tatie Momo, grande pourvoyeuse de Kinder à la générosité sans limites.



**A Olivier et Sandra,**

Vous êtes toujours prêts à nous aider en toute occasion. Je n'oublis pas que sans l'Orange Bleue, j'en serais encore à marmonner et faire répéter mes patients d'aujourd'hui. Merci !

**A Jean, Marco, Nico, McFly, Shirley, Eric, Mélanie,**

Mon statut de « Papa » a fait de moi un des carabins les moins fêtard de l'histoire de la médecine toulousaine, pourtant, grâce à vous, je me suis toujours senti à ma place dans notre promo. Bonne chance à vous tous dans vos horizons différents.

# Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
<b>A : CONTEXTE</b>	<b>3</b>
1. LE MEDICAMENT GENERIQUE	3
1.1 DEFINITION LEGALE	3
1.2 DEFINITION PHARMACOLOGIQUE	3
2. LA PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS GENERIQUES	3
2.1 UNE PRESCRIPTION « AUTOMATIQUE »	3
2.2 CADRE LEGAL DE L'UTILISATION DE LA MENTION NON SUBSTITUABLE	4
2.3 LES CHIFFRES ACTUELS	4
2.4 LES FREINS A L'ESSOR DES MEDICAMENTS GENERIQUES	4
2.4.1 LA POLITIQUE DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES	4
2.4.2 MANQUE DE CONFIANCE DES PRESCRIPTEURS, LES RECENTES POLEMIQUES	5
2.5 LA PROMOTION DE LA PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS GENERIQUES	6
<b>B. OBJECTIF DE NOTRE ETUDE</b>	<b>7</b>
<b>METHODE</b>	<b>8</b>
1. SCHEMA D'ETUDE	8
2. ELABORATION ET VALIDATION DES QUESTIONNAIRES	8
3. SELECTION DE LA POPULATION ETUDIEE.	8
4. RECUEIL DES DONNEES	9
5. TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE	9
<b>RESULTATS</b>	<b>10</b>
1. POPULATION DE NOTRE ETUDE	10
1.1 MEDECINS GENERALISTES LIBERAUX	10
1.2 PHARMACIENS D'OFFICINE	11
2. ANALYSE COMPARATIVE	12
2.1 ANALYSE DE LA PRESCRIPTION	12
2.2 MOTIFS DE LA NON SUBSTITUTION	13
2.3 FREQUENCE D'UTILISATION DE LA MENTION NON SUBSTITUABLE EN FONCTION DES CLASSES PHARMACEUTIQUES	14
3. IMPACT DES PATIENTS SUR LA NON SUBSTITUTION	17
4. IMPACT DES PROFESSIONNELS SUR LA NON SUBSTITUTION	18
<b>DISCUSSION</b>	<b>20</b>
FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE	26
PERSPECTIVES	28
<b>CONCLUSION</b>	<b>29</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>43</b>

## Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AUC : Aire sous la Courbe (Area Under the Curve)

CAPI : Contrat d'Amélioration des pratiques Individuelles

Cmax : Concentration plasmatique Maximale atteinte

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

JORF : Journal Officiel de la République Française

MG : Médecin Généraliste

MP : Midi Pyrénées

NS : Non Substituable

PO : Pharmacien d'Officine

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

URML : Union Régionale des Médecins Libéraux

# INTRODUCTION

## A : CONTEXTE

### 1. Le médicament générique

#### 1.1 Définition légale

Le code de la santé publique (1) définit comme spécialité générique toute spécialité ayant la même composition quantitative et qualitative en principe actif qu'une spécialité de référence. Cette composition est fixée dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M) de la spécialité de référence (Annexe 1).

#### 1.2 Définition pharmacologique

Les trois critères retenus par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour définir un médicament générique sont :

- Une même composition en substance active
- Une même forme pharmaceutique
- La bioéquivalence avec la spécialité de référence (2)

Les deux premiers critères relèvent de la définition légale de la spécialité générique. La bioéquivalence est définie par des études de bioéquivalence dites appropriées visant à démontrer que le médicament générique proposé répond bien à des paramètres stricts.

L'agence Européenne du médicament a défini la bioéquivalence en fonction de deux paramètres : L'Aire Sous la Courbe (AUC) et la Concentration plasmatique maximale atteinte (Cmax) (3).

L'AUC correspond à l'intégrale de la mesure de la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps et de sa Cmax. Ces deux paramètres sont évalués après une prise unique chez les sujets témoins.

La bioéquivalence est définie par le rapport des AUC et Cmax entre le médicament à l'étude et le médicament princeps. L'intervalle de confiance à 90% des ratios doit être compris entre 80 et 125% (Annexe 2). La marge de tolérance peut être réduite à 90-115% pour les médicaments considérés à marge thérapeutique étroite, comme la lévothyroxine (Annexe 3)

### 2. La prescription des médicaments génériques

#### 2.1 Une prescription « automatique »

Prescrire un médicament générique n'est pas synonyme de prescrire un médicament par sa Dénomination Commune Internationale (DCI). Depuis la loi de financement de la Sécurité Sociale de 1999 (4) les pharmaciens ont obligation de procéder à la substitution par un médicament générique lorsque cela est possible, excepté si l'opposition du prescripteur est signifiée clairement sur l'ordonnance, ou si le

médicament générique est plus onéreux que son princeps. Toute prescription qu'elle soit libellée en DCI ou en nom commercial est de fait une prescription d'un médicament générique si elle est réalisée dans le répertoire.

## **2.2 Cadre légal de l'utilisation de la mention Non Substituable**

Le prescripteur peut s'opposer à la substitution par le pharmacien d'une ou plusieurs des spécialités qu'il prescrit en inscrivant la mention « Non Substituable », manuscrite, en toutes lettres et avant la spécialité concernée (4). Cette mention doit être portée exclusivement dans l'intérêt du patient, pour des motifs qui lui sont propres, et ne doit pas s'étendre indument à l'ensemble des spécialités prescrites (5).

## **2.3 Les chiffres actuels**

Les derniers chiffres de l'ANSM montrent un marché pharmaceutique globalement en ralentissement en 2010 et 2011 (-0,6% contre +4.7% en moyenne annuelle depuis 2000)

En valeur les ventes de médicaments représentent 27,5 milliards d'euros : comme en 2009, 79 % sont réalisées en officines et 21% à l'hôpital (6).

En quantité, près d'un médicament remboursable sur quatre acheté dans une officine est un générique (+0,8% de part de marché par rapport à 2009). La progression du marché du médicament générique reste encore faible, malgré l'effet de champs provoqué par l'élargissement du répertoire des génériques par l'ANSM et l'augmentation importante du taux de pénétration des génériques au sein de chaque classe thérapeutique

Parallèlement, alors que l'offre de médicaments non remboursables s'élargie au fil des années, sa part de marché ne progresse pas. On observe même une diminution de celle-ci entre 2010 et 2011 (moins de 12% en valeur des ventes aux pharmacies) ( Annexe 4).

## **2.4 Les freins à l'essor des médicaments génériques**

### **2.4.1 La politique des laboratoires pharmaceutiques**

Les laboratoires pharmaceutiques développent des méthodes variées et cumulatives face à la concurrence des médicaments génériques afin d'allonger la durée de protection des brevets et de retarder la mise sur le marché des médicaments génériques (7). Les méthodes les plus répandues sont la multiplication des brevets et la diversification de gamme.

La multiplication des brevets consiste à déposer des brevets multiples et échelonnés dans le temps sur différents isomères et procédés de fabrication d'un médicament. Les conditions de la production de son générique restent ainsi sous le couvert d'un brevet sur une plus longue période.

La diversification, qui consiste à commercialiser opportunément une reformulation d'un médicament dont le brevet s'apprête à tomber dans le domaine public. Il s'agira soit de modifier sa galénique comme dans le cas de la Métformine 1000 mg dont les comprimés se sont vus transformés en sachet de poudre ou de lancer un isomère chimique, par exemple l'Esoméprazole venu concurrencer l'Oméprazole ou la Desloratadine censé remplacer avantageusement la Loratadine (8) (9).

Les actions en justice en vue de médiation, ou les ententes entre laboratoires innovants et génériqueurs ont aussi pour objectif de repousser toujours un peu plus les dates d'expiration des brevets (7).

#### **2.4.2 Manque de confiance des prescripteurs, les récentes polémiques**

Nous abordons ici trois exemples représentatifs des dernières mises en doute de la qualité des spécialités génériques

Lévothyroxine, bien que très largement génériquée (10), reste l'une des spécialités les moins substituées, les prescripteurs suivant plus volontiers les avis de revues spécialisées (11) que les publications officielles (Annexe 3). La marge thérapeutique étroite de ce produit et la demi-vie labile du principe actif laissait présager en amont les difficultés relevés lors de sa substitution.

Les antiépileptiques dont la bioéquivalence a pourtant été éprouvée et validée par l'ANSM (12), restent faiblement substitués. La littérature spécialisée est très précautionneuse et partagée sur ses recommandations (13). En l'absence de consensus, les prescripteurs s'en remettent donc souvent à une prudence de principe (Annexe 3)

Le générique du Plavix®, mis sur le marché en 2010, devait contribuer significativement à la maîtrise des dépenses de l'assurance maladie. Le changement de sels de clopidogrel pour la fabrication des génériques a entraîné des variations de biodisponibilité (14). Les défauts de fabrication dénoncés par l'Agence Européenne du Médicament ayant entraîné le retrait de lots fabriqués en Inde se sont ajoutés pour limiter sa diffusion (15). Malgré une méta analyse ayant conclu à l'absence de différence d'efficacité entre princeps et génériques du clopidogrel (16), son taux de substitution était en baisse entre 2010 et 2011, il aurait encore baissé en 2012 (17).

Ces trois exemples montrent que les mises en doute de la qualité des médicaments génériques ont un effet durable sur les habitudes de prescription. Les démentis, même officiels, ne semblent pas parvenir à renverser cet effet.

#### **2.5 La promotion de la prescription des médicaments génériques**

Le CAPI ou Programme d'évolution des pratiques initié par l'Assurance Maladie en 2009, était un contrat à souscription volontaire de la part des praticiens. Il a très largement inspiré l'annexe Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) de

la nouvelle « **Convention Médecins – Assurance Maladie** »(18) qui a vu le jour dans la seconde moitié de l'année 2011, cosignée par les principaux syndicats représentatifs des médecins libéraux.

L'objectif affiché de cette convention est un renforcement de la santé des bénéficiaires de l'Assurance Maladie auquel s'ajoutent des considérations d'ordre économique. Dans ce domaine, la ROSP définit les bases de la rémunération des praticiens libéraux en ajoutant à la tarification à l'acte, des forfaits de rémunération basés sur le respect des objectifs de santé publique définis par le document (19).

Les indicateurs retenus pour évaluer la souscription des praticiens à ces objectifs sont multiples (Annexe 5). Ils ont été répartis selon trois grands volets :

- Le suivi des pathologies chroniques
- Les mesures de prévention
- L'optimisation et l'efficacité des prescriptions.

Ce dernier volet va être principalement évalué en fonction du pourcentage des prescriptions qui seront effectuées dans le répertoire des génériques. La Caisse d'Assurance Maladie a ciblé cinq grandes classes thérapeutiques, à savoir : les antibiotiques, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les hypocholestérolémiants de type « statines », les antihypertenseurs et les antidépresseurs. Des objectifs chiffrés ont été définis pour chaque classe (Annexe 6).

Les prescripteurs sont donc incités à favoriser une prescription dans le répertoire des médicaments génériques afin de respecter les ratios générique/princeps tels qu'ils sont fixés par la convention.

Les pharmaciens sont aussi intégrés à cet objectif, puisque leur nouvelle convention avec l'assurance maladie entrée en vigueur en Mai 2012 (20) leur demande à eux aussi de respecter des taux de substitution.

Dans la configuration actuelle, le droit de substitution des pharmaciens d'officine devient un devoir de substitution auquel ils peuvent toutefois déroger pour des motifs inhérents au bien du patient. Mais le seul obstacle légalement défini à la délivrance des médicaments génériques reste le pouvoir des médecins de s'opposer à la substitution. Ce n'est que dans ce dernier cas de figure que la non substitution n'entraînera ni de justification de la part du pharmacien, ni de suppression du tiers payant pour le patient

## **B. OBJECTIF DE NOTRE ETUDE**

Notre objectif principal est donc : Peut-on mettre en évidence une différence significative entre la perception de l'usage que les médecins généralistes ont de leur droit d'opposition à la substitution, et celle de la non substitution perçue par les pharmaciens dans leurs officines ?

Objectif parallèle : Les perceptions des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine sont elles concordantes avec les chiffres de la non substitution de l'assurance maladie (Annexe 7) ?



# METHODE

## 1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, basée sur les données recueillies grâce à deux questionnaires redondants, adressés d'une part aux médecins généralistes libéraux de la région Midi-Pyrénées, d'autre part aux pharmacies d'officine sur le même territoire.

## 2. Elaboration et validation des questionnaires

Nous avons réalisé deux questionnaires distincts (Annexes 8 et 9), adressés soit aux médecins généralistes libéraux, soit aux pharmaciens d'officine. Les deux questionnaires comportaient un ensemble d'items strictement identiques afin de comparer directement les réponses des pharmaciens et des médecins. Un autre groupe de questions était spécifique soit aux médecins soit aux pharmaciens.

Une question sur la prescription en dénomination commune internationale (DCI) a été placée au début du questionnaire médecin afin d'éviter une ambiguïté sur la confusion entre DCI et médicament générique (21).

Les deux questionnaires ont été testés auprès de médecins et pharmaciens en amont pour s'assurer que ceux-ci étaient compréhensibles et rapides à remplir.

## 3. Sélection de la population étudiée

Les médecins prescripteurs ont été sélectionnés par randomisation parmi les praticiens inscrits en tant que médecin généraliste libéral auprès de l'Union Régionale des Médecins Libéraux (URML de Midi Pyrénées). Tous ceux ayant communiqué une adresse E.mail valide à l'URML ont reçu le questionnaire en ligne. Les praticiens n'ayant pas communiqué d'adresse E.mail valide ont été contactés par courrier limitant ainsi le risque de biais de sélection. Nous avons adressé le questionnaire à un praticien sur deux, sélectionné par randomisation. Les officines

de pharmacie de Midi-Pyrénées ont toutes reçu une version papier de leur questionnaire par le biais de leurs répartiteurs.

#### **4. Recueil des données**

Les données recueillies par courrier électronique ont été enregistrées en ligne sur un tableau Google documents. Nous les avons ensuite retranscrites sur un tableur Excel sous la forme de réponses binaires pour chaque item. Les réponses par courrier ont été directement saisies sur le tableur.

#### **5. Traitement des données et analyse statistique**

Nous avons réalisé une analyse descriptive des paramètres étudiés. Les résultats ont été exprimés en moyenne +/- écart type pour les variables quantitatives et en pourcentage pour les variables qualitatives. Un test t de Student a été effectué pour la comparaison des variables suivant les groupes d'intérêts. Le risque  $\alpha$  retenu a été fixé à 5%. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Graphpad version 4.0.

# RESULTATS

## 1. Population de notre étude

### 1.2 Médecins généralistes libéraux

Nous avons envoyé 2194 questionnaires aux médecins généralistes libéraux de la région Midi Pyrénées par voie postale ou courriel. Notre taux de réponse global est de 19.6% avec un taux de réponse plus élevé par voie postale (Tableau 1).

Mode de recueil	Taux de réponse
Courriel : 1678	11.2 % (n = 191)
Voie Postale : 496	36% (n=179)
Total : 2194	16.9% (n = 370)

Tableau 1 Taux de réponse des médecins

Nous avons écarté secondairement 19 questionnaires incomplets envoyés par voie postale. Nous avons analysé les données de 351 réponses.

Le profil des praticiens répondeur : le Sex ratio en faveur des hommes est de 2,56 la moyenne d'âge est de 55 ans.

Les médecins ayant répondu (Tableau 2) sont représentatifs de la démographie médicale de la région en terme d'ancienneté d'installation, de lieu d'exercice (67% des médecins de Midi-Pyrénées travaillent dans des communes de plus de 2000 habitants) et de mode d'exercice (70% des médecins de Midi-Pyrénées travaillent en groupe mono ou pluridisciplinaire) (22).

Date d'installation	Avant 1980 : 23% (81)	De 1981 à 1990 : 35,3% (124)	De 1991 à 2000 : 25%(88)	Après2001 : 16,7% (56)
Lieu d'exercice	Urbain :34,2% (120)	Semi urbain:34,8% (122)	Rural : 31% (109)	
Mode d'exercice	Seul : 37% (130)	En groupe : 63% (221)		

Tableau 2 Caractéristiques de la population de médecins répondants.

## 1.2 Pharmaciens d'officine

Sur 1088 questionnaires adressés aux officines recensées dans la région Midi-Pyrénées nous avons recueilli 236 questionnaires dûment complétés. Nous avons étudié la répartition départementale des officines (tableau 3)

	Ariège	Aveyron	Haute-Garonne	Gers	Lot	Haute-Pyrénées	Tarn	Tarn-et-Garonne	Région
Démographie des officines	60	119	422	80	69	106	146	86	<b>1088</b>
Nombre de questionnaire étudié	19	16	115	9	9	1	46	21	<b>236</b>
Taux de participation	<b>31,67%</b>	<b>13,45%</b>	<b>27,25%</b>	<b>11,25%</b>	<b>13,04%</b>	<b>0,94%</b>	<b>31,51%</b>	<b>24,42%</b>	<b>21,69%</b>

Tableau 3 Répartition géographique des pharmaciens répondants

Le taux de réponse global est de 21.6%. Nous observons de grandes variations interdépartementales avec un taux de réponse supérieur à 30% pour l'Ariège et le Tarn, avoisinant les 10% dans le Gers.

Un seul questionnaire des Hautes-Pyrénées a pu être étudié.

## 2. Analyse comparative

### 2.1 Analyse de la prescription

Il existe une différence statistiquement significative entre médecins et pharmaciens sur la perception de l'utilisation de la mention « Non Substituable » et ce, quelque soit le quartile étudié.

Les médecins sont majoritairement représentés dans le quartile <5% et les pharmaciens dans le quartile 5 à 15%.

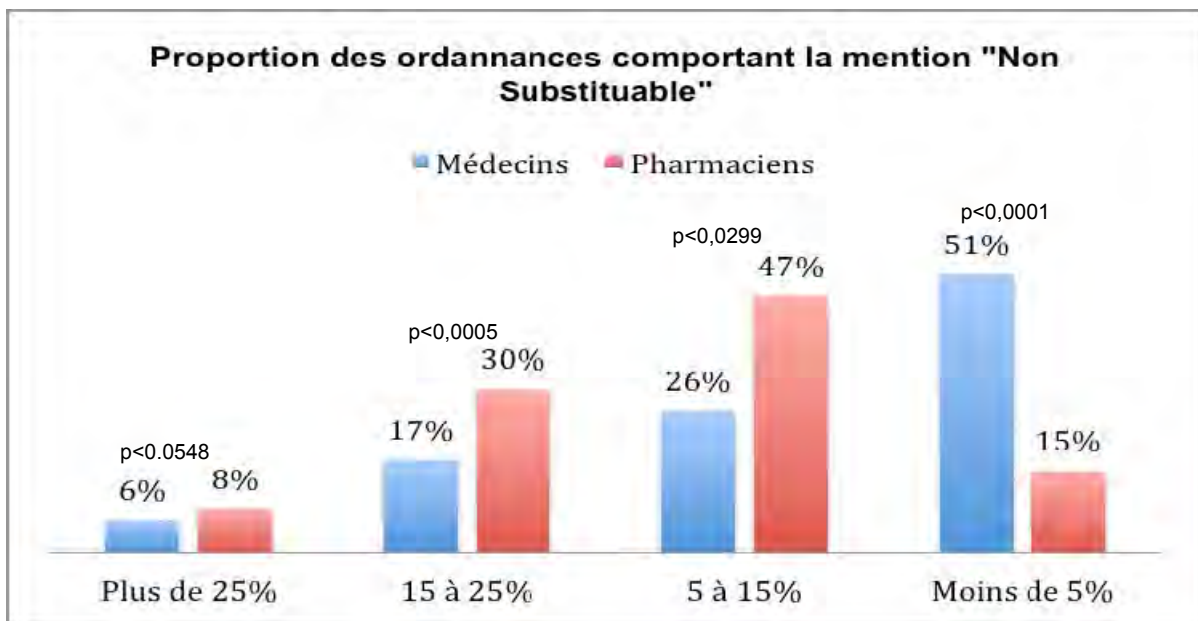


Figure 1 : Proportion d'ordonnances « Non Substituable »

Il existe une différence statistiquement significative sur la perception par les professionnels de l'utilisation de la DCI dans 3 quartiles étudiés. Les médecins sont majoritairement représentés dans les quartiles « toujours » et « souvent » tandis que les pharmaciens sont représentés dans les quartiles « parfois » et « jamais ».

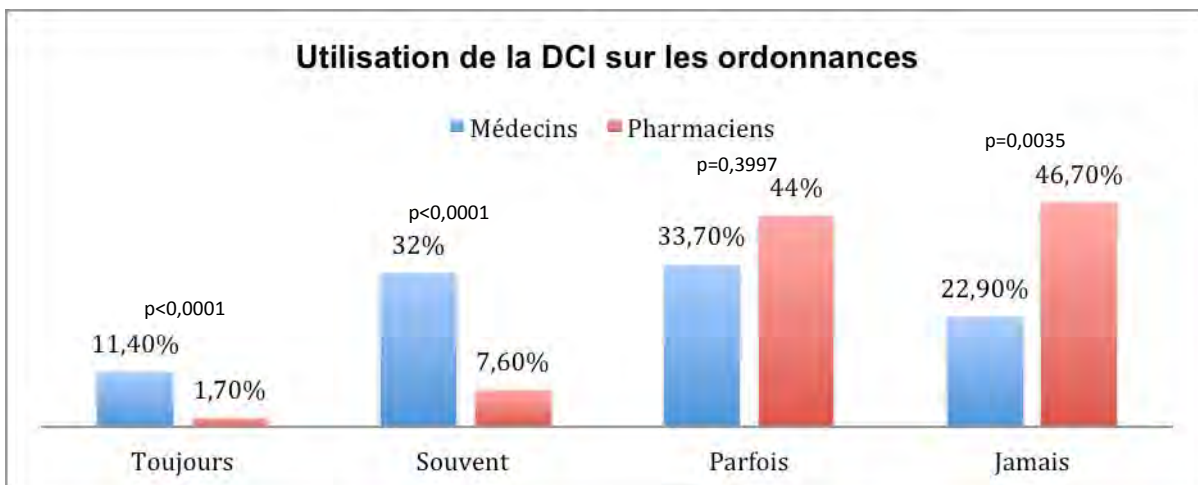


Figure 2 : Ordonnances rédigées en DCI

## 2.2 Motifs de la non substitution

La demande exprimée par le patient est le premier déterminant évoqué par les médecins pour l'utilisation de la mention « Non Substituable » .

Les recommandations scientifiques ne sont pas retenues comme un déterminant fréquent de leur choix.

La mention « Non Substituable » sur l'ordonnance est la principale raison exprimée par les pharmaciens déterminant leur attitude. La demande du patient ne vient qu'en second

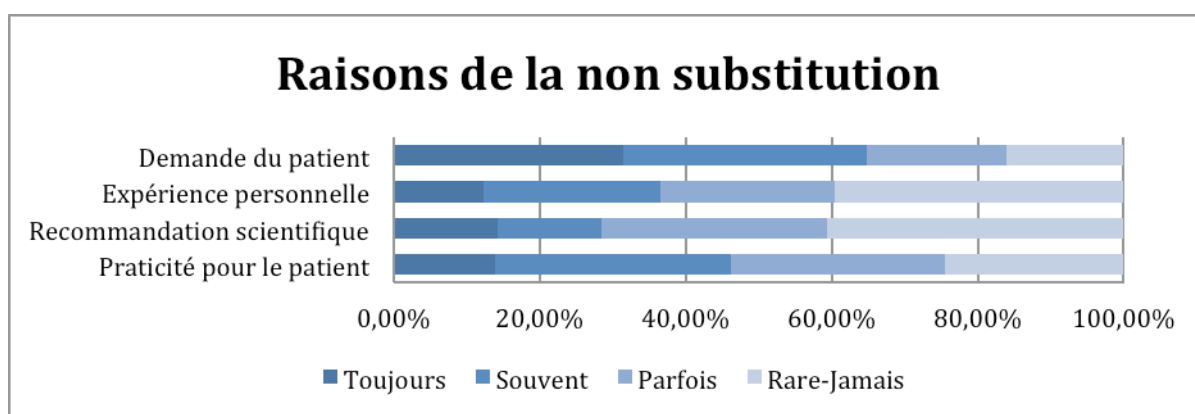


Figure 3 Raisons d'utilisation de la mention « Non Substituable » par les médecins

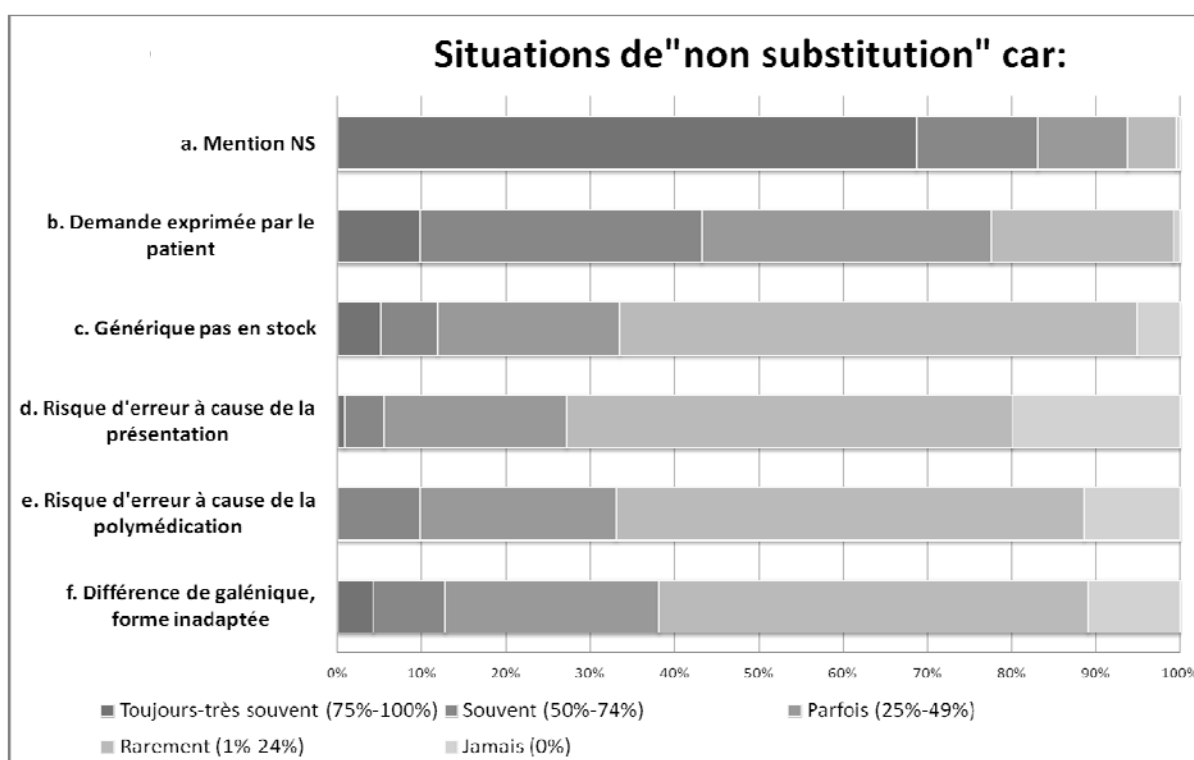


Figure 4 Raisons de non substitution par les pharmaciens d'officine

## 2.3 Fréquence d'utilisation de la mention Non Substituable en fonction des classes pharmaceutiques

### 2.3.1 Classes pharmaceutiques concernées par la ROSP de la nouvelle convention

Il n'existe pas de volonté forte à la non substitution dans chacune des classes concernées. Les différences statistiquement significatives entre médecins et pharmaciens montrent des médecins plus souvent enclins à s'opposer à la substitution pour ces médicaments (Figures 5 à 9).

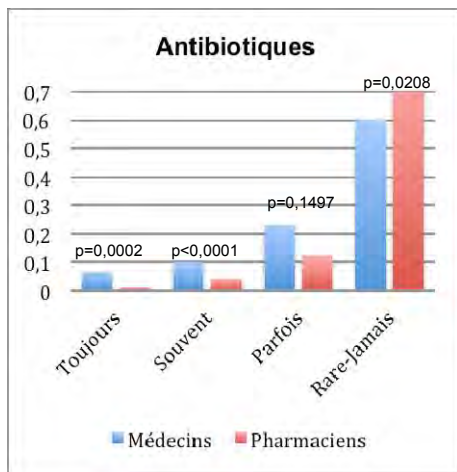


Figure 5

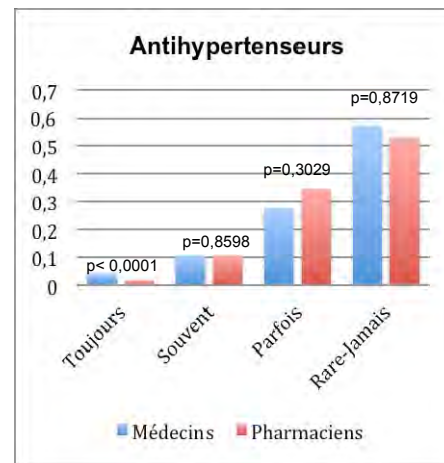


Figure 6

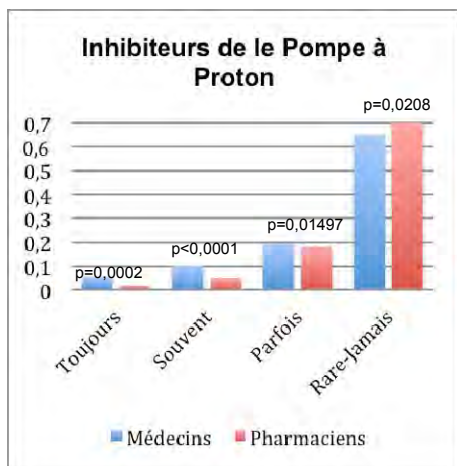


Figure 7

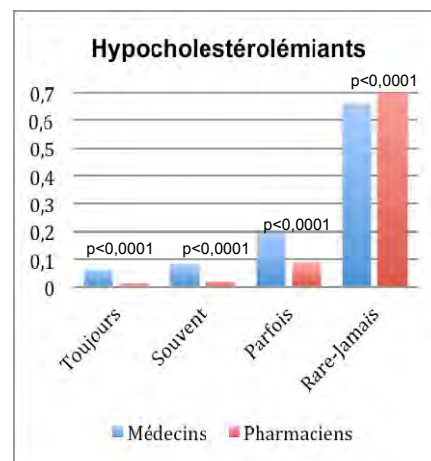


Figure 8

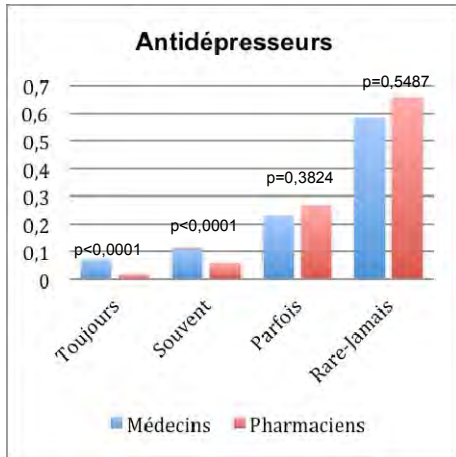


Figure 9

### 2.3.2 Classes avec recommandations de non substitution

La lévothyroxine et les antiépileptiques (Figures 10 et 11) sont les deux classes pharmacologiques dont les génériques ont été le plus sujets à caution dans la littérature scientifique et médicale. Elles sont les plus concernées par la non substitution dans notre étude, avec une très nette tendance chez les prescripteurs (49%) à s'opposer systématiquement à la substitution du Lévothyrox® et à ne pas être substituée par 70% des pharmaciens d'officine

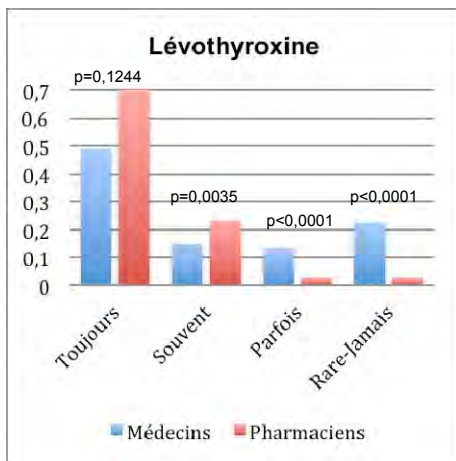


Figure 10

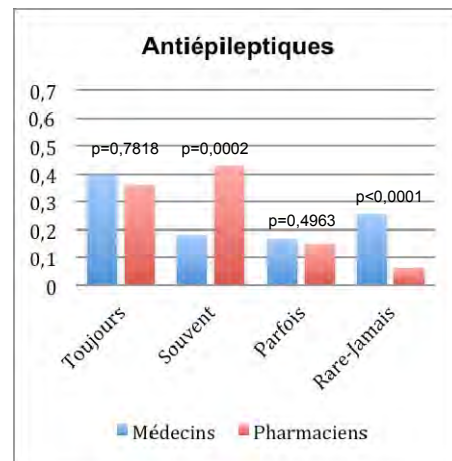


Figure 11



### 2.3.3 Classes sans recommandations de non substitution

Pour les autres classes pharmaco-thérapeutiques pour lesquelles nous les avons interrogés, la tendance à s'opposer à la non substitution est moins importante que pour les antiépileptiques et la lévothyroxine. Les pharmaciens d'officine sont moins enclins à substituer les antiagrégants et les immunosuppresseurs (Figures 12 et 13) avec une différence statistiquement significative par rapport aux médecins généralistes libéraux.

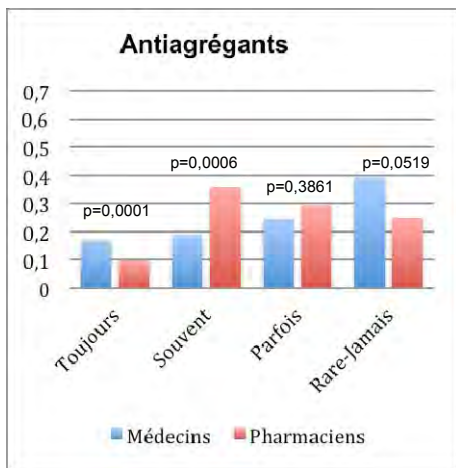


Figure 12

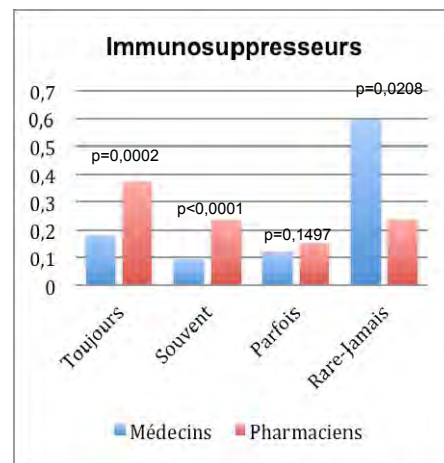


Figure 13

Les médecins, comme les pharmaciens s'opposent peu à la substitution des antalgiques de paliers I, II ou III (Figures 14 à 16).

Pour les antidiabétiques oraux (Figure 17), il existe une différence statistiquement significative sur la volonté de substitution entre médecins et pharmaciens sur les quartiles « toujours » et « souvent » ( $p < 0,0001$ ). avec toutefois une forte proportion favorable à la substitution..

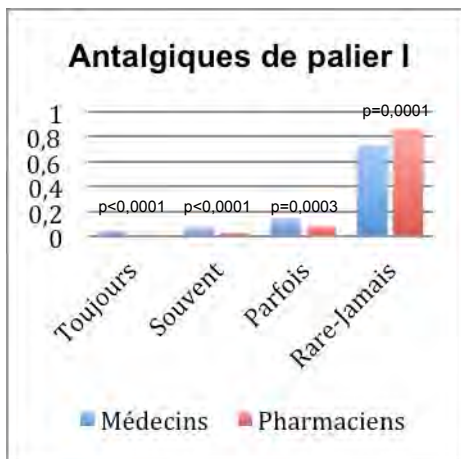


Figure 14

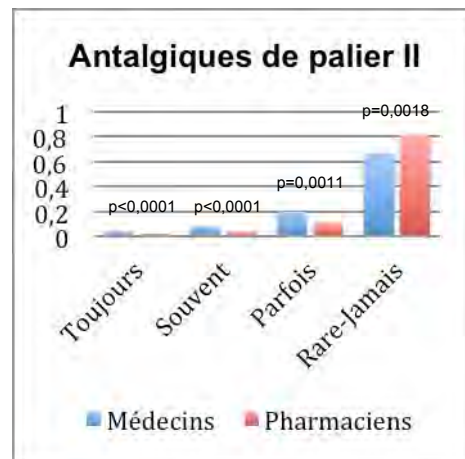


Figure 15

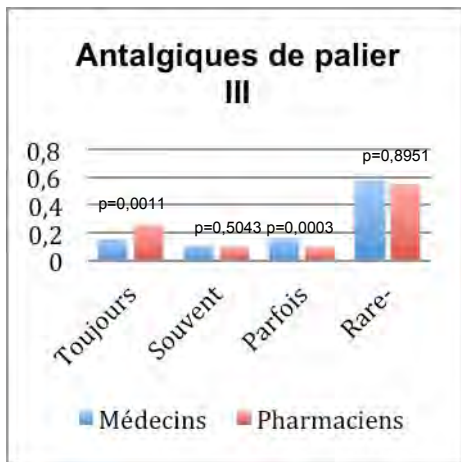


Figure 16

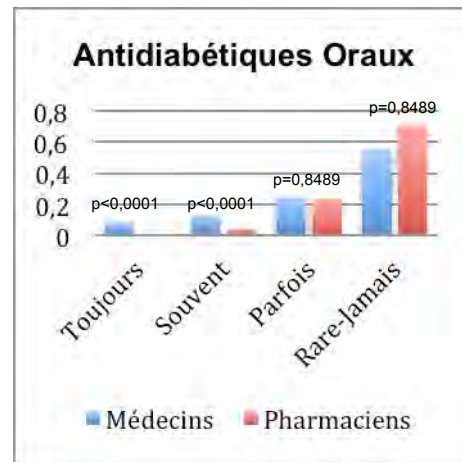


Figure 17

### 3. Impact des patients sur la non substitution

Les patients âgés sont la population chez qui les médecins et les pharmaciens s'opposent le plus volontiers à la substitution. (Figure 18 et 19),

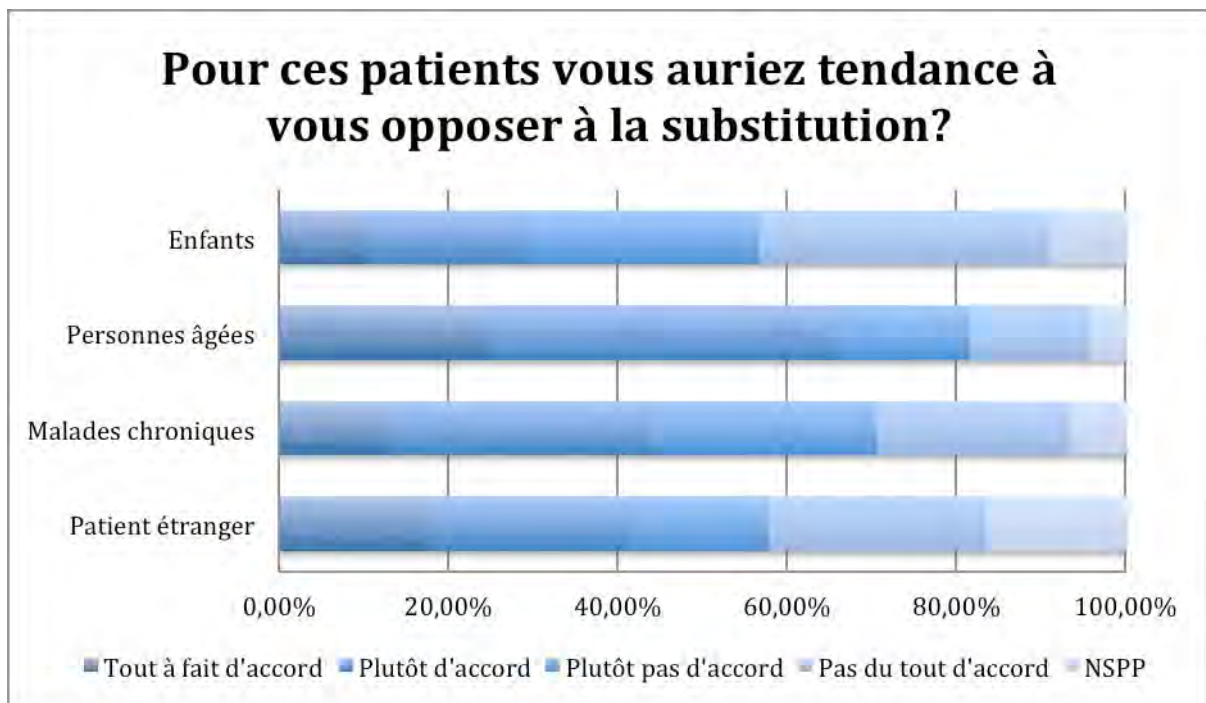


Figure 18 Patients pour qui les médecins vont s'opposer à la substitution

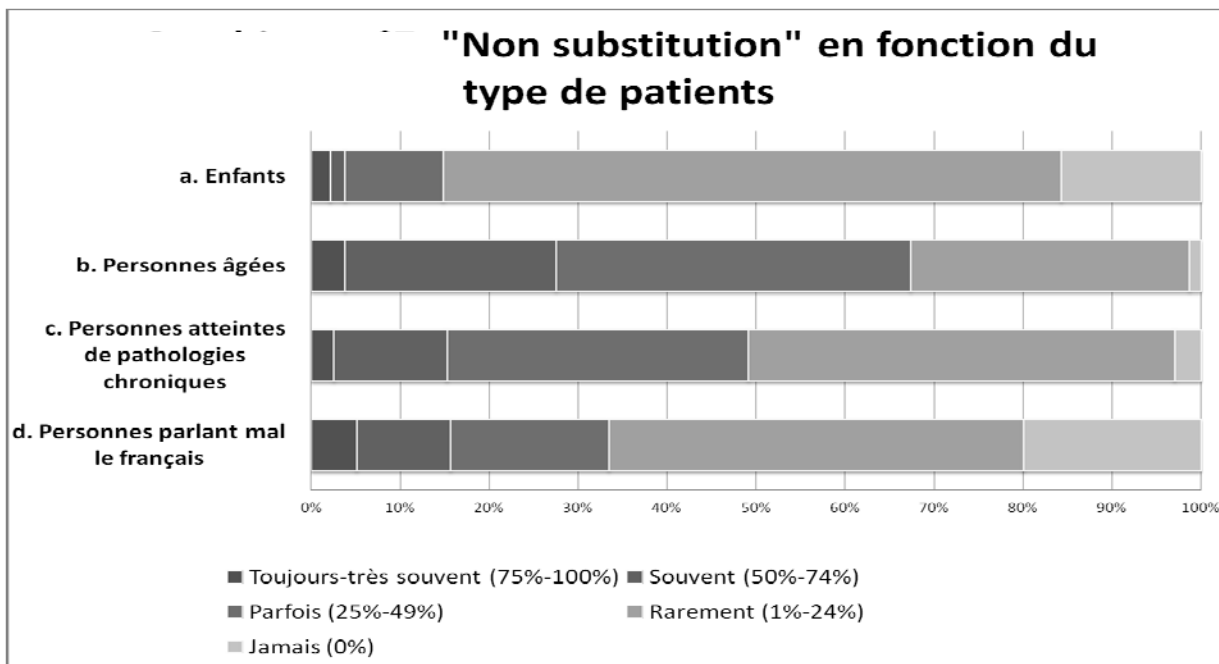


Figure 19 : Patients pour qui les pharmaciens évitent de substituer

#### 4. Impact des professionnels sur la non substitution

Les médecins et les pharmaciens ont des points de vue divergents sur l'équivalence entre les médicaments génériques et leurs princeps. Une large majorité des pharmaciens (86,4%) ont « Tout à fait » ou « Plutôt » confiance dans cette équivalence. Chez les médecins, 67% d'entre eux n'ont que « Plutôt » ou « Plutôt pas » confiance.

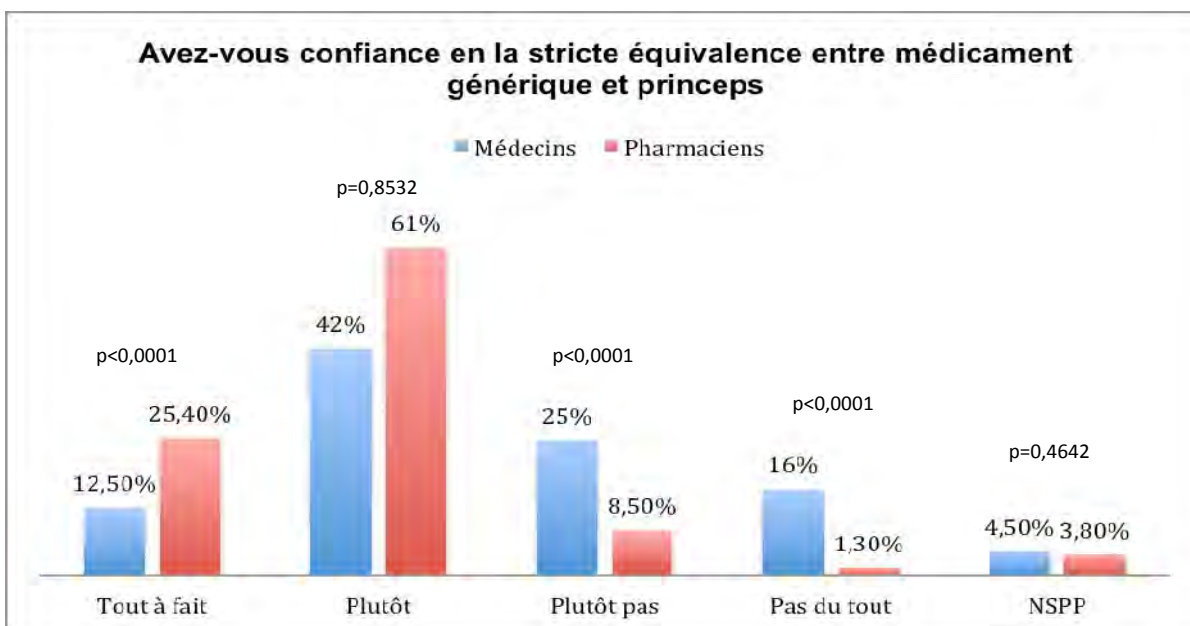


Figure 20 Confiance des médecins et pharmaciens dans l'équivalence générique/princeps.

Une large majorité des médecins déclarent essayer d'expliquer à leur patients le principe d'équivalence des génériques avec leurs princeps sans penser parvenir à les convaincre (Fig21).

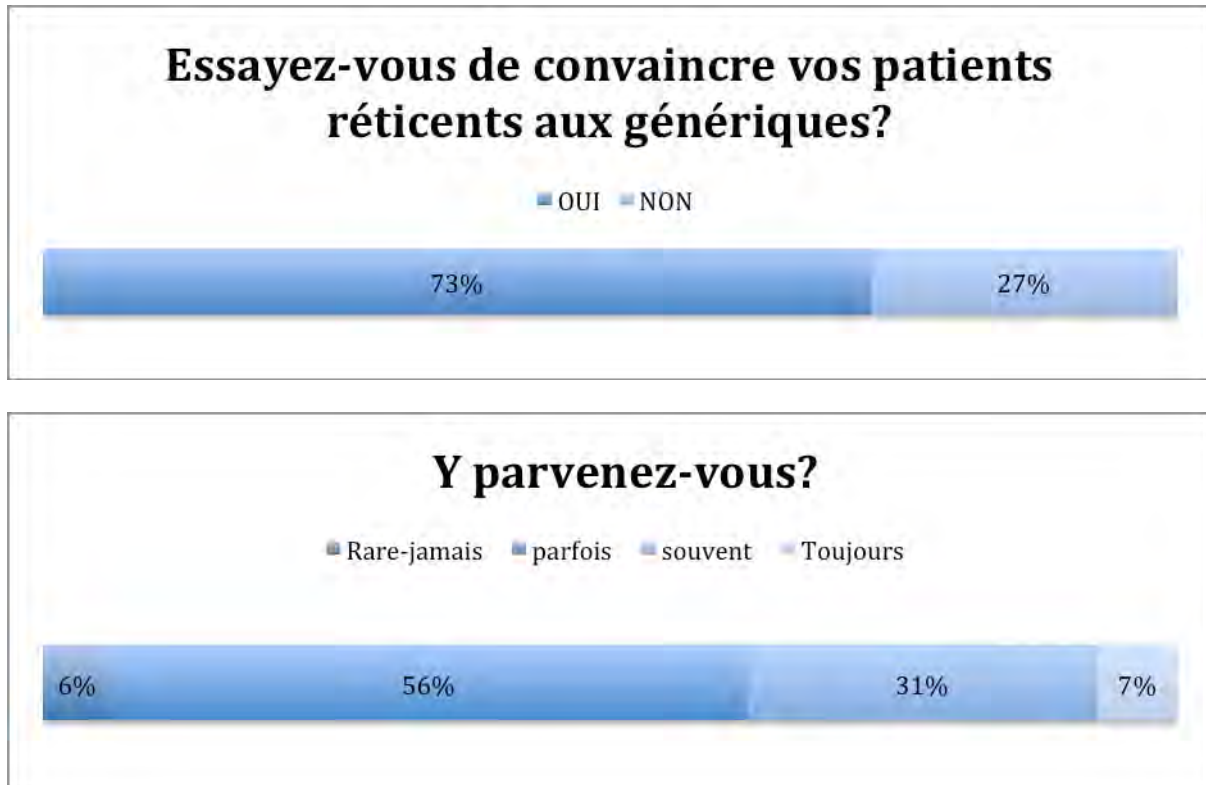


Figure 21 : Comportement des médecins vis à vis de leurs patients réticents

## Discussion

Notre étude est originale car elle interroge les deux intervenants essentiels à la chaîne de délivrance des médicaments et s'attache à comparer leurs points de vue. Elle s'intéresse de plus à un aspect quotidien de la pratique des médecins libéraux comme des pharmaciens d'officine.

Notre travail met en évidence une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) entre la perception des médecins généralistes libéraux et des pharmaciens d'officine de la région Midi Pyrénées, à propos de l'utilisation de la mention « Non Substituable ».

Les médecins généralistes libéraux estiment utiliser la mention « Non Substituable » sur moins de 5% de leurs ordonnances alors que 47% des pharmaciens pensent que cette mention figure au moins sur 5 à 15% des ordonnances qu'ils exécutent.

Nous mettons en évidence, de manière significative, une divergence de point de vue. Les médecins disent avoir peu recours à la mention « Non Substituable » alors que les pharmaciens d'officine, au plus prêt de la délivrance, estiment que celle-ci est plus fréquemment utilisée.

Les médecins ne font pas preuve d'une volonté de fréquemment proposer la non substitution. Les pharmaciens se disent fréquemment confrontés à la mention NS. Cette différence pourrait s'expliquer par une mention NS portée a posteriori. Le médecin peut se voir demandé d'ajouter la mention NS en dehors de la consultation ayant amené à la prescription. Cet acte n'est pas alors compté dans son esprit comme faisant parti de la prise en charge. Par contre, le médecin étant souvent sollicité pour ce motif, il va comme on peut le voir ensuite, percevoir la demande du patient comme fréquente et difficilement contournable.

Les médecins disent utiliser la Dénomination Internationale Commune (DCI) plus fréquemment que ne l'évaluent les pharmaciens. Ces derniers estiment que 46,7% des ordonnances qu'ils reçoivent ne sont pas rédigées en DCI, alors que seuls 22,9% des médecins disent ne jamais prescrire en DCI. Il se peut que les médecins confondent encore prescription en DCI et prescription dans le répertoire des génériques.

Les pharmaciens sont, sur ce point, plus proches de la réalité puisque les chiffres les plus récents de la Mutualité Française annonçaient que sur cinq lignes de prescription, seulement une est rédigée en DCI.(23)

Les médecins pensent globalement que leurs habitudes de prescription respectent les recommandations de l'Assurance Maladie : peu d'utilisation de la mention NS et prescription en DCI. Cette vision nous semble par trop idéalisée en comparaison de l'avis des pharmaciens d'officine sur la situation réelle : les médecins prescrivant plus souvent en « Non Substituable » et utilisant moins la DCI. On peut imputer ce réalisme des pharmaciens à leur position dans le chaîne de délivrance des médicaments. Mais ils ont aussi intérêt à veiller à ces chiffres. Leur incitations financières sont en effet soumises à un taux de substitution annuel. Leur clairvoyance pourrait donc résulter de leur influence directe sur les chiffres de l'assurance maladie.

Lorsque l'on interroge les médecins sur le pourquoi de leur recours à la mention « Non Substituable », la demande du patient est leur premier déterminant. Viennent ensuite la praticité pour le patient puis l'expérience personnelle et les recommandations scientifiques. Cela montre à quel point les médecins généralistes sont sollicités par leurs patients pour prescrire en « Non Substituable ».

Les pharmaciens mettent en avant la mention « Non Substituable » sur l'ordonnance comme le principal déterminant de la délivrance d'un médicament princeps à la place de son générique (68% le présentant même comme la raison unique à la non substitution), la demande du patient vient en seconde position en terme de fréquence, mais dans une bien moindre mesure que chez les médecins.

On peut donc en conclure que lorsqu'un patient ne désire pas se voir délivrer un médicament générique, il va plus volontiers demander à son médecin une prescription assortie de la mention « Non Substituable », plutôt que de formuler la demande auprès de son pharmacien. On peut ajouter à cela les cas de patients qui souhaitent que cette mention soit ajoutée sur leur ordonnance « à la demande du pharmacien ». Il peut arriver que pour éviter un conflit avec le patient, le pharmacien soit amené à simplifier à l'excès la situation en désignant le prescripteur comme seul responsable du choix de la non substitution.

Cette situation est en contradiction avec les dispositions légales actuelles (24) qui précisent que la mention « Non Substituable » doit être utilisée dans l'intérêt du patient et pour des raisons médicales qui lui sont propres. Mais que par ailleurs, le

patient est en droit de refuser la substitution des spécialités de son ordonnance en renonçant en contrepartie à bénéficier du tiers payant automatique (25).

Il est à craindre que ce dispositif « tiers payant contre générique » soit mal compris par les patients qui feraient une confusion entre annulation du tiers payant automatique et annulation pure et simple du remboursement du traitement concerné par la sécurité sociale.

En cas d'annulation du tiers payant automatique, il est nécessaire d'envoyer une feuille papier avec les étiquettes de chaque médicament concerné. En ajoutant à cela un délai de remboursement plus long. Le recours à la prescription « Non Substituable » apparaît donc comme une facilité pour le patient, a contrario elle constitue une perte de temps pour le prescripteur.

Au total, Si nous analysons les réponses des médecins, des pharmaciens et la praticité pour le patient du recours à la prescription « Non Substituable », on peut observer ici que la non substitution semble très majoritairement l'initiative du patient.

Nous avons ensuite voulu nous intéresser à la perception de la non substitution en fonction de la place des classes pharmaco-thérapeutiques

Les cinq classes médicamenteuses désignées par la ROSP ne font pas l'objet d'une opposition importante à la substitution, que ce soit de la part des médecins comme des pharmaciens.

Les efforts demandés par la CNAM concernent donc des classes pharmaco-thérapeutiques pour lesquelles les médecins et les pharmaciens de Midi-Pyrénées ne sont globalement pas opposés à la substitution.

Cette déclaration des médecins et pharmaciens de Midi-Pyrénées est conforme aux résultats du travail de B. GEORGEL auprès de la CRAM (Annexe 7).

Dans le cas des médicaments ayant fait l'objet de mises en garde, le taux de substitution est par contre beaucoup plus faible.

Pour le Lévothyrox®, les médecins comme les pharmaciens estiment majoritairement devoir éviter la substitution. 62% des médecins et 96% des pharmaciens s'opposent « Toujours » ou « Souvent » à cette substitution sans différence statistiquement significative entre eux ( $p=0,1244$ ). Les pharmaciens sont très proches de la réalité, puisqu'en Midi-Pyrénées, la CRAM relève un taux de substitution des hormones thyroïdiennes de 28,4%.

Concernant les antiépileptiques, 58% des médecins et 77% des pharmaciens s'opposent « toujours » ou « souvent » à la substitution pour cette classe thérapeutique, avec là encore une relation avec les chiffres de la CRAM de Midi-Pyrénées qui sont de 45% de taux de substitution.

On observe sur ces résultats que les pharmaciens sont globalement encore moins enclins que les médecins à procéder à la substitution de ces médicaments sujets à polémique. Ils semblent très sensibles aux mises en doute concernant ces classes pharmaco-thérapeutiques. Il est possible que leur formation plus poussée en pharmacologie leur donne une meilleure confiance dans leur capacité à effectuer une lecture critique de ces polémiques et en tirer des conclusions pratiques.

Parmi les autres classes de médicaments sur lesquelles médecins et pharmaciens ont été interrogés, deux se détachent par une volonté de non substitution plus marquée. Il s'agit des antiagrégants plaquettaires et des immunosuppresseurs. Deux classes pour lesquelles des variations d'efficacité pourraient avoir de lourdes conséquences sur la santé des patients. Même en l'absence de recommandation spécifique, la qualité des génériques du Plavix® a été récemment mise en cause.

Là encore, on constate de façon statistiquement significative que les pharmaciens sont plus réservés que les médecins quand à leur substitution. Et on peut encore constater que les pharmaciens sont plus proches dans leurs réponses (47% disent « toujours » ou « souvent » s'opposer à la substitution des antiagrégants) des chiffres de la CRAM (66,9% de taux de substitution des antiagrégants).

Nous nous interrogeons à nouveaux sur l'influence des pharmaciens. En tant que responsable de la délivrance, ont-ils juste une place d'observateur privilégié, ou n'ont-ils finalement pas eux même une forte influence directe sur ces chiffres de substitution. En effet on imagine mal un patient refuser que son pharmacien lui délivre du Plavix®, même si sur l'ordonnance figure « Clopidogrel ».



A propos des antalgiques et des antidiabétiques, médecins comme pharmaciens ne s'opposent que très peu à leur substitution. Bien que ceux-ci ne soient pas concernés par la ROSP, ils sont très largement substitués, 86% pour les antidiabétiques oraux par exemple. Ceci nous semble montrer que même en l'absence d'incitation intellectuelle ou pécuniaire, les médecins comme les pharmaciens ne s'opposent pas à la délivrance de médicaments génériques, lorsque ceux-ci ne sont pas sujets à controverse. Il s'agit de médicaments depuis longtemps sur le marché, dont la part de prescription se voit réduite par la commercialisation de nouvelles molécules, plus rentables et donc plus promues par les firmes pharmaceutiques et leurs visiteurs. L'exemple des « Gliptines » est édifiant, les molécules de cette classe d'ADO sont systématiquement décrites par la littérature scientifique indépendante (26), pourtant la sortie de chaque nouvelle molécule de cette famille est activement soutenue par la communication des laboratoires pour qui elles représentent un fort taux de rentabilité.

Après avoir relevé les classes pharmaco-thérapeutiques les plus concernées par la non substitution, nous avons cherché à mettre en évidence une population de patients plus concernés par celle-ci.

Lorsqu'on leur demande chez quels type de patients ils s'opposent plus volontiers à la substitution, les médecins et les pharmaciens s'accordent à désigner les patients âgés et ceux atteints de pathologies chroniques. A contrario, s'agissant des enfants, le niveau de réticence est plus faible.

On peut évoquer la fragilité des personnes âgées comme déterminant de cette réserve. Viennent s'ajouter la polymédication fréquente et les risques accrus de confusion entre les molécules dans cette population. La nature des traitements semble aussi intervenir, en effet parmi les classes médicamenteuses affichant les plus faibles taux de substitution (<70%) en Midi-Pyrénées, on trouve les antiagrégants plaquettaires, les anti hypertenseurs et les hormones thyroïdiennes (annexe 7) qui sont plus fréquemment prescrits à des patients âgés.

De plus, les principes de thérapeutique en gériatrie tendent à utiliser un nombre minimum de médicaments et de privilégier des molécules anciennes, donc éprouvées, afin de réduire les risques de iatrogénie (27). Le passage au médicament générique pourrait alors être perçu comme l'ajout d'une variable dans l'effet attendu des traitements.

Lorsqu'on l'on les interroge sur leur confiance vis à vis de l'équivalence des médicaments génériques avec leur princeps, les pharmaciens affichent une plus grande confiance. Ils sont deux fois plus nombreux que les médecins ( $p < 0,0001$ ) à avoir tout à fait confiance dans cette équivalence. Seuls 54,5% des médecins sont « tout à fait » ou « plutôt » confiants dans les génériques, contre 86,4% des pharmaciens. (fig. 20)

Les médecins sont plus souvent sollicités que les pharmaciens (pourtant professionnels du médicament) à propos des traitements et de leurs éventuels effets secondaires (28). Ils sont donc plus souvent confrontés à la plainte des patients et sans doute plus sensibles à leurs doutes.

Il existe une différence dans la formation initiale. Le temps consacré à l'étude des critères de bioéquivalence et des modalités d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments est plus important chez les étudiants de doctorat en pharmacie. Ceux-ci sont probablement mieux informés et plus confiants dans l'efficacité des contrôles de conformité des médicaments mis sur le marché.

On peut s'interroger sur la différence de traitement des polémiques au sujet des médicaments génériques dans les littératures spécialisées s'adressant aux pharmaciens ou aux médecins. On doit aussi considérer l'influence des laboratoires pharmaceutiques dont les visiteurs médicaux représentent une part parfois importante de l'information sur le médicament reçue par les médecins. Une divergence d'information semble donc à l'origine de la défiance des médecins.

Les médecins, malgré leur manque de confiance affiché, tentent tout de même majoritairement (73%) de convaincre leurs patients réticents d'accepter la substitution par un médicament générique lorsque cette réticence ne leur paraît pas fondée.

Cette attitude peut s'expliquer par l'influence des communiqués de l'ANSM aux praticiens. Ceux-ci leur demandent des efforts en matière de prescription dans le répertoire des génériques (29). Les médecins doivent garder à l'esprit le poids de la substitution (1,3 Milliard d'€ en 2011) sur les économies nécessaires à la branche maladie de la Sécurité Sociale. Pour cela ils doivent favoriser de hauts taux de substitution, avec une incitation pécuniaire à la clé.

Par contre, lorsqu'on demande aux médecins s'ils pensent parvenir à convaincre leurs patients réticents aux génériques, ils affichent un grand scepticisme, 56% d'entre eux ne pensent y parvenir que « parfois ». Cela probablement parce qu'il ont bien conscience de manquer du temps nécessaire à argumenter l'importance du recours aux médicaments génériques. A ce manque de temps, s'ajoute pour certains un manque de motivation. Certains peuvent aussi penser que le choix politique de favoriser les génériques relève des autorités de tutelles et pas de l'acte médical.

Les prescripteurs se trouvent donc face à un cas de conscience où s'affrontent leur responsabilité vis à vis de la communauté en terme d'économie de santé et leur relation de confiance avec un patient, à qui ils prescrivent un médicament générique dont ils doutent de la qualité. Dans cette situation, il nous faut garder à l'esprit que l'effet placebo ou nocebo d'un traitement est intimement lié à la confiance du prescripteur et du patient.

## **Forces et limites de notre étude**

Nos questionnaires ont recueilli des déclarations des médecins et des pharmaciens. Nous leur demandions des points de vue ou des estimations. Ces données sont frappées de subjectivité. Il était donc intéressant de les comparer avec les résultats chiffrés du travail du Docteur B. GEORGEL (Annexe 7) sur les taux de substitution en Midi-Pyrénées.

Notre population de médecins répondants est comparable à la population médicale française moyenne en terme d'âge (30). Par contre le sex ratio de notre étude est de 2,46 en faveur des hommes pour une moyenne de 40% de femmes (22) parmi les médecins généralistes libéraux de Midi-Pyrénées. Les hommes sont ainsi surreprésentés chez nos répondants.

Nous avons limité notre enquête à la région Midi-Pyrénées, hors nous savons que les variations interrégionales en terme de démographie et de taux de substitution sont importantes (31). Pour exemple le taux de substitution global en Loire Atlantique (44) est de 92% alors qu'à Paris (75) il n'est que de 67%. Il est possible que nos résultats soient le reflet d'un particularisme régional. Notons toutefois que les départements de Midi-Pyrénées affichent des taux de substitution proches de la moyenne avec pour maximum le département du Gers (32) avec 82% et minimum la Haute-Garonne (31) avec 77%.

On peut par contre constater un accueil favorable de notre travail auprès des professionnels de santé. Nos taux de réponse : 16,9% pour les médecins généralistes libéraux de Midi-Pyrénées et 21,7% pour les pharmaciens d'officine de la même région, sont des taux plus qu'acceptables pour ce type d'étude.

Notre sujet a notablement éveillé l'intérêt des praticiens. Parmi les 351 médecins répondants, près de la moitié nous ont communiqué leurs coordonnées pour recevoir les résultats de notre étude.

Le bon taux de participation peut s'expliquer par la brièveté des questionnaires, ceux-ci avaient été testés auprès de médecins et de pharmaciens. Nous garantissons un temps de réponse inférieur à trois minutes dans notre courrier de présentation. Les informations demandées ne faisaient appel qu'à des impressions et ne nécessitaient pas de recherche administrative ou comptable.

Midi Pyrénées fait partie des régions à forte densité médicale ; Nous avons donc recruté un grand nombre de médecins (32). Selon les derniers chiffres du Conseil National de l'ordre des Médecins, la région Midi Pyrénées compte 4343 médecins généralistes dont 54% déclarent exercer en libéral, soit un effectif de 2345 . Nous avons envoyé 2194 questionnaires et donc la presque totalité de l'effectif ciblé a été sollicité (22).

Le dernier panorama démographique du conseil de l'Ordre des Docteurs en Pharmacie (33) comptait en janvier 2012 1473 pharmaciens installés en officine (Catégorie A). 1088 questionnaires ont été envoyés aux officines de la région, sachant que deux Docteurs en pharmacie peuvent exercer dans la même officine. On peut donc ici aussi considérer que la totalité des pharmaciens concernés ont reçu le questionnaire.

## Perspectives

Notre étude s'intègre dans un travail plus large sur le médicament générique et la substitution, en faisant suite au travail d'étude des taux de substitution en Midi-Pyrénées mené par le Docteur B. GEORGEL.

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit d'un recueil de points de vues. Il serait intéressant de confronter nos données à des chiffres objectifs. Nous n'étions pas en mesure de les obtenir lors de la réalisation de notre étude car le motif de non substitution n'était pas systématiquement renseigné par les pharmaciens. De son côté, l'institut PHARMASTAT que nous avons sollicité n'a pu nous communiquer des chiffres appropriés.

Depuis le 6 Mai 2012, les pharmaciens d'officine ont eux aussi signé une convention avec l'Assurance Maladie (20) dans laquelle ils s'engagent, contre rémunération par une prime, à respecter des taux de substitution et à effectuer la numérisation de l'ensemble des documents, entre autres les ordonnances en leur possession.

Ce nouveau dispositif devrait donc fortement inciter les pharmaciens à justifier toute non substitution.

Par ailleurs une revue exhaustive des ordonnances de plusieurs officines randomisées sur une période donnée permettrait d'objectiver nos chiffres sur le pourcentage d'ordonnances comportant effectivement la mention « Non Substituable ».

Enfin, dans la suite logique de notre travail, il serait indispensable d'interroger les patients sur les raisons les motivant à demander la non substitution de leurs médicaments (34) (35). Notamment, comme nous l'avons évoqué précédemment, il serait intéressant de mesurer la compréhension du dispositif « tiers payant conte générique ». N'existe-t'il pas chez les patients une interprétation fautive de celui-ci les poussant à croire que refuser un générique sans mention « Non Substituable » équivaut à ne pas être remboursé ?

## Conclusion

Notre étude a mis en évidence des différences significatives entre les perceptions qu'ont les médecins généralistes libéraux et les pharmaciens d'officine de Midi-Pyrénées de la non substitution. Il semblerait que les médecins sous estiment leur recours à la mention « Non Substituable ». Le point de vue des pharmaciens se rapprochant davantage des données recueillies auprès de la CRAM concernant le taux de substitution des différentes classes thérapeutiques. Les pharmaciens d'officine semblent donc être des témoins fiables des pratiques de prescription.

Les patients s'imposent comme étant à l'origine de la majorité des prescriptions « Non Substituables ». Néanmoins on note que l'étude par classes pharmacothérapeutiques met en évidence une forte opposition à la substitution des médicaments ayant fait l'objet de polémiques sur l'efficacité ou la qualité de leurs génériques. Les pratiques de non substitution se fondent d'abord sur des arguments tangibles. Mais le fait d'ajouter souvent la mention « Non Substituable » en fin de consultation ou même à distance de celle-ci, amène les médecins à sous estimer leur nombre d'ordonnances NS.

Nous constatons un manque de confiance des médecins à l'égard de l'équivalence des médicaments génériques avec leur princeps. Celui-ci est encore plus marqué que chez les pharmaciens et a fortiori que chez les français en général.

Une politique de promotion du médicament générique se devra donc de restaurer aussi la confiance des prescripteurs car les polémiques concernant les médicaments génériques semblent avoir des conséquences persistantes sur les pratiques de prescription des médecins.

Toulouse, le 23.04.2013

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan  
J.P. VINEL



Vu permis d'imprimer  
le Président  
19.4.2013

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC  
Laboratoire de Pharmacologie  
Médicale et Clinique  
FACULTE DE MEDECINE  
37 allées Jules Guesde  
31000 TOULOUSE

## Annexes

### Annexe 1 : Définition légale d'une spécialité générique

-article L.5121-1 CSP modifié par Loi n°2008-1330 du 17 décembre 2008 - art. 49 qui résulte elle-même de la transposition de l'article 10.2. de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain :

*"Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, on entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.*

*Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.*

*Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.*

*De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité."*

### Annexe 2 : Limites des la bioéquivalence définies par l'Agence Européenne du Médicament

#### Acceptance limits

549 In studies to determine bioequivalence after a single dose, the parameters to be analysed are AUC<sub>t</sub> and

550 C<sub>max</sub>.

551 For these parameters the 90% confidence interval for the ratio of the test and reference products

552 should be contained within the acceptance interval of 80-125%.

553 Confidence intervals should be presented to two decimal places. To be inside the acceptance interval

554 the lower bound should be  $\geq 80.00$  and the upper bound should be  $\leq 125.00$

## **Annexe 3 Détails sur les polémiques au sujet du Lévothyrox® et des antiépileptiques**

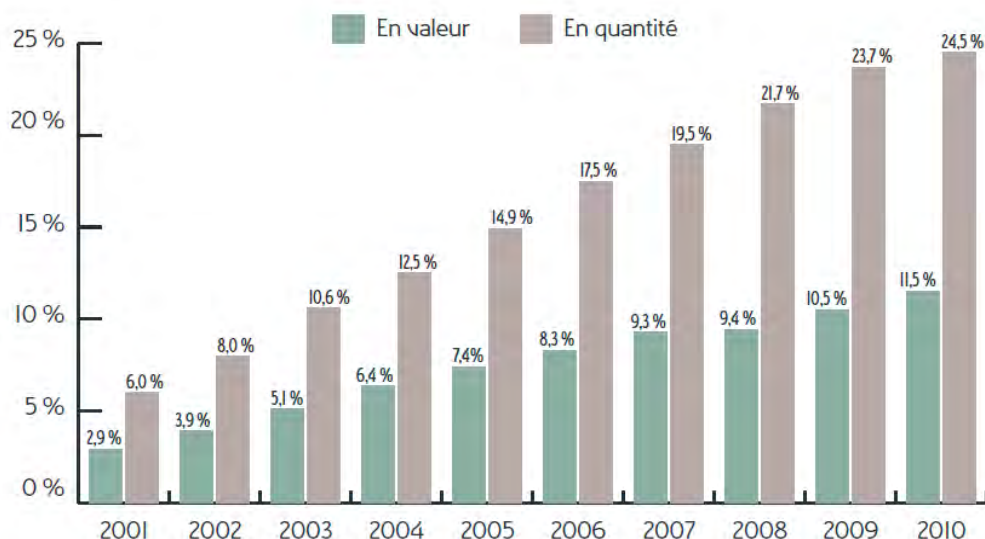
En 2010, la Lévothyroxine Sodique commercialisée en tant que spécialité générique pouvant se substituer au LEVOTHYROX a fait l'objet d'une mise en garde de l'AFSSAPS. Dès la parution au Journal Officiel de cette décision de modification du répertoire des génériques, il a été clairement stipulé que la Lévothyroxine Sodique étant une hormone de synthèse à marge thérapeutique étroite (10), les intervalles d'équivalence lors de l'étude de biodisponibilité, avaient été resserrés. Les spécialités de Lévothyroxine Sodique devaient démontrer une bioéquivalence de 90 à 111% au lieu des 80 à 125% communément admis. A cela s'ajoutait une recommandation de surveillance biologique accrue en cas de substitution du médicament princeps par un générique ou du passage d'un générique à un autre. En avril 2011, la revue Prescrire (11) conseillait donc de ne procéder à la substitution que si nécessaire chez les patients traités au long cours. Dans les faits, le Lévothyrox est l'une des spécialités les plus faiblement substituée (Annexe 7) malgré un nombre conséquent de spécialités à base de Lévothyroxine sodique inscrites au tableau des génériques. Il semble donc dans ce cas que les recommandations de la littérature médicale soient suivies plus volontiers que les publications officielles.

**Antiépileptiques** En 2007, un rapport de l'AFSSAPS a mis en évidence des cas d'aggravation de la symptomatologie comitiale, chez des patients traités au long cours par différents médicaments antiépileptiques, lors de la substitution de leur traitement par une spécialité générique. L'AFSSAPS a donc diligenté une enquête (12), qui en 2008, a conclu qu'il ne pouvait pas être établi de lien entre des récurrences de crises d'épilepsie et la prise d'un médicament générique. Ce message a été largement relayé par la littérature médicale ainsi que les médias de vulgarisation médicale, avec toutefois des dissonances (13). A ce jour, le taux de substitution des médicaments antiépileptiques reste faible en regard de l'offre de spécialités génériques pour la plupart des molécules courantes. Dans ce deuxième cas, les prescripteurs semblent donc se baser sur d'autres arguments que les recommandations officielles, pour leur pratique(36).



## ANNEXE 4 Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables

*La part des génériques dans le marché des spécialités remboursables*



Chiffres 2011 : En valeur : 10,9% En quantité : 23%

## Annexe 5 Extrait de la convention nationale Médecins-Assurance Maladie.

### Arrêté du 22 septembre 2011 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes

25 septembre 2011 [JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE](#)

#### Article 26.1

##### *La valorisation de la qualité des pratiques*

Les partenaires conventionnels s'entendent pour mettre en place une rémunération à la performance valorisant la qualité des pratiques.

Les différents indicateurs retenus couvrent deux grandes dimensions de la pratique médicale : – l'organisation du cabinet et la qualité de service ; – la qualité de la pratique médicale.

La qualité de la pratique médicale :

Les indicateurs mesurent l'implication des médecins dans la prévention, le suivi et la prise en charge de patients atteints de pathologies chroniques

comme le diabète et l'hypertension artérielle, **l'optimisation des prescriptions en privilégiant la prescription dans le répertoire des génériques** et en préférant des molécules à efficacité comparable moins onéreuse.

Les indicateurs sont fixés en cohérence avec la loi de santé publique et tiennent compte des avis et référentiels émis par la Haute Autorité de santé ainsi que les recommandations internationales afin d'être adaptés aux données acquises de la science.

La révision des indicateurs peut faire l'objet d'avenants à la présente convention afin de tenir compte de l'évolution des données acquises de la science. A ce titre, d'autres indicateurs pourront être adoptés par avenants à la présente convention.

## **Annexe 6 Objectifs de substitution par classes thérapeutiques**

### **Arrêté du 22 septembre 2011 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes**

25 septembre 2011 [JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE](#)

#### Les indicateurs de qualité de la pratique médicale (Extrait concernant l'efficienne des prescriptions)

L , e f f i c	Antibiotiques	Prescription (en nombre de boîtes) d'antibiotiques dans le les génériques/l'ensemble des antibiotiques prescrits (en nombre de	☑ 90 %	40 boîtes
	Inhibiteurs de la pompe à protons	Prescription (en nombre de boîtes) des IPP dans le répertoire des génériques/l'ensemble des IPP prescrits (en nombre de boîtes)	☑ 85 %	35 boîtes

i e n c e	Statines	Prescription (en nombre de boîtes) des statines dans le répertoire des génériques/l'ensemble des statines prescrites (en nombre de boîtes)	☑ 70 %	30 boîtes
	Anti-hypertenseurs	Prescription (en nombre de boîtes) des antihypertenseurs dans le répertoire des génériques/l'ensemble des antihypertenseurs prescrits (en nombre de boîtes)	☑ 65 %	30 boîtes
	Anti-dépresseurs	Prescription (en nombre de boîtes) des antidépresseurs dans le répertoire des génériques/l'ensemble des antidépresseurs prescrits (en nombre de boîtes)	☑ 80 %	30 boîtes
	IEC	Prescription (en nombre de boîtes) d'IEC/l'ensemble des IEC + sartans prescrits (en nombre de boîtes)	☑ 65 %	50 boîtes
	Aspirine	Nombre de patients MT traités par aspirine à faible dosage, rapporté à l'ensemble des patients MT traités par antiagrégants plaquettaires	☑ 85 %	10 patients

## **Annexe 7 Taux de substitution des différentes classes thérapeutiques évalués pour la région Midi-Pyrénées dans le travail de Thèse du Dr B. Georgel en 2012.**

Le pourcentage global de génériques délivrés est de 70,4%. Les taux varient entre 28,4% pour les hormones thyroïdiennes et 90,4% pour les antibiotiques. Il existe une différence significative ( $p < 0.001$ ) entre les taux de substitution des 10 classes thérapeutiques retenues.

**Tableau I. Taux de substitution des principes actifs faisant l'objet de recommandations en faveur de la substitution**

Classes	Nombre de DDD/1000 assurés/jour	Taux de substitution (%)
IPP	27.2	88.8
Statines	23.7	87.8
Antibiotiques	27.5	90.4
Antidépresseurs	28.9	87.4
Antihypertenseurs	137.8	67.7

Il existe une différence significative ( $p < 0.001$ ) entre les taux de substitution des 5 classes concernées par les recommandations en faveur de la substitution.



Quel est, d'après vous, la proportion de vos ordonnances comportant la mention: « NON-SUBSTITUABLE »? ( Il s'agit d'une simple estimation de votre part)

Plus de 25%      15 à 25%      5 à 15%      Moins de 5%

Les situations suivantes vous amène à ajouter cette mention?

Toujours      Souvent      Parfois      Rarement-Jamais  
(75 à 100%)      (50 à 74%)      (25 à 49%)      (0 à 24%)

Demande expresse du patient.

Supériorité selon votre  
expérience personnelle du  
médicament princeps sur  
son(s) générique(s).

Recommandation scientifique  
HAS/AFSSAPS/Revue médicale

Praticité pour le patient  
(couleur, emballage) afin  
d'éviter une erreur d'observance.

Votre perception des médicaments génériques:

Vous avez confiance en la stricte équivalence entre un médicament princeps et son(s) générique(s) ?

Tout à fait d'accord  
Plutôt pas d'accord

Plutôt d'accord  
Pas du tout d'accord

Ne se prononce pas

Pour les classes thérapeutiques suivantes vous demandez la non substitution:

Toujours      Souvent      Parfois      Rarement-Jamais  
(75 à 100%)      (50 à 74%)      (25 à 49%)      (0 à 24%)

Anti-hypertenseurs

L.Thyroxine

Antiépileptiques

Antiagrégants plaquettaires

Antalgiques Palier I  
Palier II  
Palier III

Antibiotiques

Immunosuppresseurs

Inhibiteurs de la pompe  
à proton

Antidiabétiques oraux

Hypocholestérolémiant

Antidépresseurs

Hypnotiques

Pour les populations suivantes, vous aurez tendance à vous opposer à la substitution par un médicament générique ?

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord	Ne se prononce pas
Les enfants					
Les patients âgés					
Les patients atteints de maladie chronique					
Les patients étrangers ne maîtrisant pas le français					

Lorsqu'un patient vous demande une non-substitution pour un motif qui ne vous paraît pas justifié. Tentez-vous de le convaincre de l'inutilité de cette opposition?

	OUI	NON		
Si oui, y parvenez-vous ?				
	Toujours (75 à 100%)	Souvent (50 à 74%)	Parfois (25 à 49%)	Rarement-Jamais (0 à 24%)

Vos remarques: Et vos coordonnées courrier ou mail si vous souhaitez un retour d'information.

## **Annexe 9 Questionnaire pharmacien d'officine**

<b>Enquêtes auprès des pharmaciens d'officines sur les motifs de non substitution des médicaments génériques à l'officine</b>
---

1. Informations sur l'officine :

- Nom de l'officine :
- Nom du titulaire de l'officine :
- Code postal :
- Votre officine est située en milieu :
  - Rural
  - Semi-urbain
  - Urbain
  
- Nombre de pharmaciens diplômés dans l'officine :
  - 1
  - 2
  - 3
  - 4 ou plus

2. Informations sur la personne remplissant le questionnaire :

- Votre sexe :  Féminin  
 Masculin
  
- Année de naissance : 19.....

3. Quelle est, d'après vous, la proportion de vos ordonnances comportant la mention « non substituable » ?  plus de 25%

- 15% à 25%
- 5% à 15%
- moins de 5 %

4. Les ordonnances sont-elles rédigées en DCI ?

- Toujours - très souvent (75% - 100%)
- Souvent (50% - 74%)
- Parfois (25% - 49%)
- Rarement (1% - 24%)
- Jamais (0%)

5. Les situations suivantes vous ont amené à exercer la non substitution d'un médicament :

a/ Prescription comportant la mention « non substituable »

- |  |              |
|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> Toujours - très souvent | (75% - 100%) |
| <input type="checkbox"/> Souvent                 | (50% - 74%)  |
| <input type="checkbox"/> Parfois                 | (25% - 49%)  |
| <input type="checkbox"/> Rarement                | (1% - 24%)   |
| <input type="checkbox"/> Jamais                  | (0%)         |

b/ Demande exprimée par le patient

- |  |              |
|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> Toujours - très souvent | (75% - 100%) |
| <input type="checkbox"/> Souvent                 | (50% - 74%)  |
| <input type="checkbox"/> Parfois                 | (25% - 49%)  |
| <input type="checkbox"/> Rarement                | (1% - 24%)   |
| <input type="checkbox"/> Jamais                  | (0%)         |

c/ Médicament générique non disponible dans votre stock

- |  |              |
|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> Toujours - très souvent | (75% - 100%) |
| <input type="checkbox"/> Souvent                 | (50% - 74%)  |
| <input type="checkbox"/> Parfois                 | (25% - 49%)  |
| <input type="checkbox"/> Rarement                | (1% - 24%)   |
| <input type="checkbox"/> Jamais                  | (0%)         |

d/ Risque d'erreur d'observance du fait de la présentation du médicament générique (emballage, couleur, nom en DCI)

- |  |              |
|--|--------------|
| <input type="checkbox"/> Toujours - très souvent | (75% - 100%) |
| <input type="checkbox"/> Souvent                 | (50% - 74%)  |
| <input type="checkbox"/> Parfois                 | (25% - 49%)  |
| <input type="checkbox"/> Rarement                | (1% - 24%)   |
| <input type="checkbox"/> Jamais                  | (0%)         |



e/ Risque d'erreur du fait de la polymédication du patient

- Toujours - très souvent (75% - 100%)
- Souvent (50% - 74%)
- Parfois (25% - 49%)
- Rarement (1% - 24%)
- Jamais (0%)

f/ Différence de galénique, forme du générique inadaptée

- Toujours - très souvent (75% - 100%)
- Souvent (50% - 74%)
- Parfois (25% - 49%)
- Rarement (1% - 24%)
- Jamais (0%)

6. Pour les populations suivantes, à quelle fréquence êtes-vous amené à ne pas substituer ?

	Toujours - très souvent (75% - 100%)	Souvent (50% - 74%)	Parfois (25% - 49%)	Rarement (1% - 24%)	Jamais (0%)
Enfant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personnes âgées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient atteint de pathologies chroniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Personnes maîtrisant mal la langue française	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Pensez-vous qu'il existe des risques d'ordre de bioéquivalence lors de la substitution d'un générique par un autre générique ?

- Tout à fait d'accord
- Plutôt d'accord
- Plutôt pas d'accord
- Pas du tout d'accord
- Ne se prononce pas

8. Vous est-il déjà arrivé de donner un générique particulier afin qu'il ne contienne pas un excipient à effets notoires pour un patient allergique ?

- Oui
- Non

9. Le dispositif « tiers payant contre générique » permet de convaincre les patients a priori réticents à la substitution :

- Toujours - très souvent (75% - 100%)
- Souvent (50% - 74%)
- Parfois (25% - 49%)
- Rarement (1% - 24%)
- Jamais (0%)

10. Quelles sont les classes pharmacologiques concernées par la non substitution ?

	Toujours – très souvent (75%-100%)	Souvent (50%-74%)	Parfois (25%-49%)	Rarement (1% - 24%)	Jamais (0%)
Antihypertenseurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hormone thyroïdienne de synthèse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Antiépileptiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiagrégant plaquettaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antalgiques Palier I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palier II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palier III	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibiotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immunosuppresseurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs de la pompe à protons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidiabétiques oraux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidépresseurs (IRS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Statines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benzodiazépines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuroleptiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Concernant votre perception des médicaments génériques :

Vous avez confiance en la stricte équivalence entre le princeps et ses génériques

- Tout à fait d'accord
- Plutôt d'accord
- Plutôt pas d'accord
- Pas du tout d'accord
- Ne se prononce pas

Commentaire libre : .....

.....

.....

Merci pour votre contribution à cette étude

## Bibliographie

1. Dr P Hecquart Rapport du Conseil National de l'Ordre des Médecins 04/02/2010
2. . Anonyme QUALITE DES MEDICAMENTS GENERIQUES Aspects réglementaires et pharmaceutique MEDEC 11 mars 2009.
3. Anonyme *Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*. European Medicines Agency GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE London, 24 July 2008
4. Anonyme Article L5125-23 du code de la santé publique Chapitre V : Pharmacie d'officine. Modification du 29 Décembre 2011, [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr)
5. Anonyme Prescription de Génériques : du bon usage de la mention «Non Substituables» Article mis à jour le 8 juillet 2010 [Ameli.fr](http://Ameli.fr)
6. Anonyme Chiffres clés de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé 2011 [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
7. Alexis Dussol ; Le Médicament Générique.; édition Que Sais-je ? Collection encyclopédique
8. . Anonyme Ésoméprazole - Inexium®. Un isomère de l'oméprazole, sans progrès thérapeutique *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (227)
9. Anonyme Les copies du mois - desloratadine : juste un métabolite de la loratadine *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338) : 906
10. MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS. Décision du 8 juin 2010 portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE (JORF)
11. Anonyme Remplacement d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre : précautions à prendre , *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (330) : 260
12. Anonyme Substitution des médicaments antiépileptiques, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé/11 Mars 2008/ AFSSAPS
13. Biraben A, et col. Use of generic antiepilepsy drugs in France : survey of neurologists and review of the literature. *Rev Neurology* 2007; 163(4):455-61
14. Neubauer H, Krüger JC, Lask S et al. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(9):533-40

15. Menkès C J. Place des génériques dans la prescription. Rapport de l'Académie Nationale de Médecine. 2012.
16. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008;300(21):2514-26.
17. François Pouzaud, Le moniteur des pharmacies-n°2940/2941 30 juin 2012 [www. Celtiph@rm](http://www.Celtiph@rm).
18. Anonyme Document remis aux médecins libéraux à l'occasion de la visite d'information par les représentants de l'Assurance Maladie
19. Anonyme La rémunération sur objectifs de santé publique– CNAMTS/DDGOS – janvier 2012 [Ameli.fr](http://Ameli.fr)
20. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie JORF n°0107 du 6 mai 2012 texte n° 34 <http://www.legifrance.gouv.fr>
21. Anonyme-Générique n'est pas DCI-Cahiers DCI Fiche n°9, Revue Prescrire .Mai 2006
22. Dr P.Romestaing G.Le Breton-N.Lerouvillois La démographie médicale à l'échelle des bassins de vie en région Midi-Pyrénées ; situation au premier juin 2011 [www.conseil-national.medecin.fr](http://www.conseil-national.medecin.fr)
23. Anonyme Mutualité française La DCI-Avril 2011 [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
24. Anonyme ; Le bon usage de la mention Non Substituable, Mise à jour du 1<sup>er</sup> Aout 2012 [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
25. Anonyme ; Remboursement des médicaments et tiers payant, mise à jour du 7 janvier 2013 [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr).
26. Anonyme Le segment-clé du mois : -gliptine Rev Prescrire 2012 ; 32 (343) : 347
27. Collège national des enseignants en gérontologie-Poly pathologie et médicaments, iatropathologie.-[www.UMVF.univ-nantes.fr](http://www.UMVF.univ-nantes.fr)
28. IFOP. Les français et le système de santé. Pages 24/45 étude publiée le 18 octobre 2012.
29. Anonyme Lettre aux médecins libéraux n°3 Juillet Août 2012 [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
30. INSEE Personnel et équipement de santé Premier janvier 2012 [www.insee.fr](http://www.insee.fr)

31. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de l'avenant 6 à l'accord national relatif à la fixation de l'objectif de délivrance de spécialités génériques. JORF n°0107 du 6 mai 2012. Texte n°35 .
32. Anonyme Atlas démographique de la démographie médicale 2009 [www.conseil-national.medecin.fr](http://www.conseil-national.medecin.fr) .
33. Anonyme Eléments démographiques, les pharmaciens, panorama au premier janvier 2012 édition Midi-Pyrénées. [www.ordre.pharmaciens.fr](http://www.ordre.pharmaciens.fr)
34. Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA et al. Physician perceptions about generic drugs. Ann Pharmacother. 2011;45(1):31-8.
35. Lagarce L, Lusson-Brisset C, Bruhat C et al. Médicaments génériques, le point de vue des médecins : enquête d'opinion réalisée auprès des médecins libéraux du Maine-et-Loire. Therapie. 2005;60:67-74.
36. Despas F. Générique des antiépileptiques : la différence par rapport au princeps : OUI, mais attention aux cumuls des différences entre génériques ! 2011;18(2):21. [www.BIP31.fr](http://www.BIP31.fr)

LA MENTION « NON SUBSTITUABLE » DE LA PRESCRIPTION A LA  
DELIVRANCE : COMPARAISON DES POINTS DE VUE DES MEDECINS  
GENERALISTES LIBERAUX ET DES PHARMACIENS D'OFFICINE DE  
LA REGION MIDI-PYRENEES

Toulouse 4 Juin 2013

---

**Résumé – objectif :** Comparer les points de vue des médecins généralistes (MG)libéraux et des pharmaciens d'officine (PO)de la région Midi-Pyrénées (MP) à propos de l'utilisation de la mention « Non Substituable »(NS). **Méthode :** Etude prospective par deux questionnaires adressés à l'ensemble des MG et PO de la région. **Résultats :** Les MG pensent utiliser significativement moins la mention NS que ne le déclarent les PO. La demande du patient est la première raison pour les MG a la prescription NS. La mention NS est la première raison de non délivrance d'un médicament générique par les PO. Les médicaments sujets à controverse sont les plus prescrits avec la mention NS. **Conclusion :** Les MG ont une perception biaisée de leur utilisation de la mention NS. Cette distorsion peut être liée à l'influence exercée par les patients qui n'est pas ressentie comme un temps de consultation dédié avec décision thérapeutique.

---

**Discipline :** MEDECINE GENERALE

---

Mots clés : Non Substituable – médicament générique – prescription - substitution - médecine générale – pharmacie d'officine

---

**Abstract - Objective:** Compare the views of liberal general practitioners (GPs) and the private pharmacists (PPs) of southwestern France about the use of the "Dispensed as Written" (DAW) mention. **Method:** Prospective study by two questionnaires sent to all GPs and PPs of the region. **Results:** The GPs think significantly less use the DAW mention compared to the PP's declaration. The patient's request is the first reason for the GPs for a prescription DAW. The DAW mention is the first reason for the non-dispensing of a generic drug by the PPs. The controversial drugs are most frequently prescribed with the DAW mention. **Conclusion:** The GPs have a wrong perception of their use of the DAW mention. This distortion can be linked to the influence exerted by patients, which is not felt by GPs as a time of consultation with therapeutic decision.

---

**Key words:** Dispensed as Written – generic – medication – prescription - substitution - general practitioner – private pharmacist

---

Faculté de Médecine Rangueil – 113 Route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

---

Directeur de these: Dr BIREBENT Jordan