

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉ DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014-TOU3 1073

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2014

Par

Pauline DAUBERCIES

**La substitution des bêtabloquants en 2011:
différence dans le taux de substitution et facteurs associés.**

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr SOMMET Agnès et Dr BIREBENT Jordan

JURY :

Monsieur le Professeur	MONTASTRUC Jean Louis	Président
Monsieur le Professeur	CHAMONTIN Bernard	Assesseur
Monsieur le Professeur	VIDAL Marc	Assesseur
Madame le Docteur	SOMMET Agnès	Assesseur
Monsieur le Docteur	BIREBENT Jordan	Membre invité

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉ DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014-TOU3 1073

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2014

Par

Pauline DAUBERCIES

**La substitution des bêtabloquants en 2011:
différence dans le taux de substitution et facteurs associés.**

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr SOMMET Agnès et Dr BIREBENT Jordan

JURY :

Monsieur le Professeur	MONTASTRUC Jean Louis	Président
Monsieur le Professeur	CHAMONTIN Bernard	Assesseur
Monsieur le Professeur	VIDAL Marc	Assesseur
Madame le Docteur	SOMMET Agnès	Assesseur
Monsieur le Docteur	BIREBENT Jordan	Membre invité

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. CALVAS P.	Génétique
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. LIBLAU R.	Immunologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PERON J.M	Hépto-Gastro-Entérologie
M. MALAUAUD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. RECHER Ch.	Hématologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme MOYAL E.	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie	P.U.	
M. PRADERE B.	Chirurgie générale	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE D. F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. COURBON F.	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémio. Eco. de la Santé et Prévention	M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie	M. HUYGHE E.	Urologie
M. LARRUE V.	Neurologie	M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEVADE T.	Biochimie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. PLANTE P.	Urologie	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RITZ P.	Nutrition	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
Mme COURBON	Pharmacologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. CORRE J.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	M. EDOUARD T.	Pédiatrie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GALINIER A.	Nutrition
M. GANTET P.	Biophysique	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. HAMDJ S.	Biochimie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme MOREAU M.	Physiologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. PILLARD F.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. VALLET M.	Physiologie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophtalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire	M. BISMUTH S.	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse

Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse

Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament

Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de Midi Pyrénées (Centre Pierre-Dumas)

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir ouvert les portes de votre service.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre reconnaissance et de notre respect.

A notre Jury de Thèse,

Monsieur le Professeur Bernard CHAMONTIN,

Professeur de Thérapeutique (CE)

Chef de service de Médecine Interne et HTA

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse. Il était important à mes yeux de pouvoir vous présenter notre travail en tant qu'ancienne interne de votre service médecine interne-HTA.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Recevez ici toute notre reconnaissance et notre respect.

A notre Jury de Thèse,

Monsieur le Professeur Marc VIDAL,

Professeur associé de Médecine Générale

Praticien en médecine générale

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté à notre sujet ainsi que pour votre investissement dans la formation des internes de médecine générale.

Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance pour avoir accepté de juger notre travail.

A notre Jury de Thèse,

Madame le Docteur Agnès SOMMET,

Maitre de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de codiriger cette thèse. Tu m'as enseigné l'analyse, la précision et la patience nécessaire à la réalisation d'une étude comme celle-ci.

Cette étude n'aurait pu être faite sans ta disponibilité et ton aide.

J'espère que tu seras satisfaite et fière de ce travail.

Reçois ici toute ma reconnaissance et mon respect.

A notre Jury de Thèse,

Monsieur le Docteur Jordan BIREBENT,

Praticien en médecine générale

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail de thèse et de le diriger. Merci de m'avoir soutenue tout au long de ce travail. Nous avons réussi, sans se « noyer » dans ces millions de données.

Reçois ici toute ma reconnaissance et mon respect.

Aux personnes à qui je dois également ce travail :

Monsieur le Docteur BOURREL, nous vous remercions vivement de nous avoir ouvert les portes de la CNAM et permis de réaliser notre recueil de données.

Vanessa ROUSSEAU, biostatisticienne. Je te remercie de nous avoir aidés à travailler sur ces millions de lignes de données, pour ta patience, ton écoute et tes conseils. Ça y est, j'ai fini mon rapport.

A mes maîtres du CHU de Limoges qui ont initié mon apprentissage de l'exercice de la médecine.

Aux différents médecins qui m'ont accompagnée tout au long de l'internat et qui m'ont formée un peu plus chaque jour et plus particulièrement :

Les urgences de Cahors et l'UGA de Rodez.

Le Docteur Roussilhe, tu m'as transmis ce qu'on ne trouve pas dans les livres... et j'ai véritablement appris la médecine générale à tes côtés.

La pédiatrie de Foix, et leur bonne humeur !

Christophe, pour avoir compris ce qu'on attendait. Partant pour une descente en kayak ?

A Dominique, Roseline et Frédéric pour m'avoir confié régulièrement leurs patients cette année. Je continue encore d'apprendre en exerçant à vos côtés.

A celui qui partage ma vie aujourd'hui. Je te remercie d'être là et d'être toi. A tous nos moments de bonheur passés ensemble et qui restent à venir. La vie est belle et je n'ai peur de rien quand je suis avec toi. Je ne pourrai jamais te remercier assez pour tout ce que tu as fait et pour m'avoir « chouchouté » comme ça lors de la dernière ligne droite... Je t'aime.

A mes parents qui m'ont fait confiance et qui m'ont soutenue tout au long de ces études.

Maman, merci d'avoir corrigé les fautes d'orthographe à plusieurs reprises !

A ma sœur, ma marraine, qui veille toujours sur moi.

A mon frère, sur son Caillou. Tu me manques.

A mon grand père : je t'avais dit que je voulais être vétérinaire quand je serais grande. Tu es parti trop tôt, sans même savoir que j'ai finalement choisi la médecine comme tu me l'avais conseillé. Tu serais fier de moi aujourd'hui.

A mamie, heureuse dans sa bulle, et c'est tout ce qui compte.

A Julien, qui m'a aidé à la mise en page de ce travail.

A Thomas, Manon, et Faustine que je vois grandir trop vite !

A Christiane, Daniel, Julie et Claire pour m'avoir accueillie dans leur famille, pour leur gentillesse, leur cœur énorme et leur soutien dans cette dernière ligne droite !

Au Maeva, merci de nous avoir fait naviguer et plonger dans des endroits magnifiques, on a partagé de si bons moments. Quand je vois la mer, je pense à tout ça.

Aux limougeauds et aux souvenirs ancrés à jamais de l'externat et surtout la belle équipe : Dejonk, Myriam, Oli, Paulette, GG, Dadou, Colas, Tristan et Juani !

Aux Aveyronnais, vous m'avez fait rêvé !! J'en garde les plus beaux souvenirs. Ils se reconnaîtront tous...

A tous mes autres co internes avec qui on aura partagé des bons moments, ou parfois des mauvais ;) . J'ai nommé l'équipe de Cahors, Foix, le Chu, et le Saspas !

Aux « colocs » de la rue Mercadier. Même si j'ai quitté Toulouse, et que le temps défile à toute allure, je ne vous oublie pas. Audrey, Sama et Lionel, vous me manquez.

A Nenet, je n'oublierai jamais notre périple Asiatique et le méta du Dékong ;)

A ma Boulette, toujours là. Comme une seconde Maman. Quel réconfort de t'avoir, merci pour tout.

A Greg, Emma et leur petit Armand : un sacré coup de foudre d'amitié que voilà.

Sans oublier ceux qui m'ont fait relâcher la pression cet été : Samaraty, Emilie, Roberto, Eric, « Je sais que je sais que je ne sais plus » !!! Langouste tu auras ! ;)

A Robert et Jean Pierre, comme notre 2^{ème} famille, merci de nous avoir accueillis comme ça. Après la thèse, j'aurai plus de temps pour l'apprentissage du patois !

A Noël, Marcel, Claude, Jeannette, Françoise et tous les habitants de Laramière pour votre gentillesse et votre accueil. Nous avons de la chance d'avoir été parachutés ici.

A Momo et sa mâchoire en acier, Louna et son bout de langue en moins, Filou et son hémiparésie droite et Bandi aux yeux détraqués... Merci de partager notre quotidien.

Selon l'article L.4113-13 du Code de la santé publique :

« Les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits.

Les manquements aux règles mentionnées à l'alinéa ci-dessus sont punis de sanctions prononcées par l'ordre professionnel compétent. ».

Je soussignée, Daubercies Pauline, née le 19/04/1986 et auteur de cette thèse déclare avoir bénéficié pendant mon cursus universitaire de repas financés par des laboratoires, de cadeaux type stylos, blocs notes etc., d'échantillons de produits (pansements, crème etc.).

Je précise que je serai incapable de citer tel ou tel laboratoire comme financeur de tel ou tel avantage.

Je n'ai plus de contact avec les laboratoires et je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec les industries pharmaceutiques, ni avec aucune association particulière, ni avec aucun syndicat.

Table des matières

Liste des abréviations	3
Liste des figures et tableaux.....	4
I. Introduction.....	5
A. La classe pharmaco-thérapeutique des bêtabloquants: présentation.....	6
1. <i>Différents effets pharmacologiques:</i>	6
2. <i>Pharmacocinétique des bêtabloquants:</i>	6
3. <i>Indications selon les recommandations</i>	7
a) <i>Hypertension artérielle</i>	7
b) <i>Insuffisance coronarienne et post infarctus du myocarde</i>	8
c) <i>Insuffisance cardiaque</i>	8
d) <i>Troubles du rythme</i>	9
e) <i>Autres indications</i>	9
B. Les génériques	10
1. <i>Définition:</i>	10
2. <i>Contexte des génériques en France :</i>	10
C. Objectifs de notre étude	11
II. Méthode	11
A. Critères d'inclusion :.....	13
B. Critères d'exclusion :.....	13
C. Profils Patients	14
D. Critère principal d'évaluation	14
E. Analyse statistique.....	16
F. Considérations réglementaires :.....	16
III. Résultats.....	16
IV. Discussion	23
A. Objectifs principal et secondaire.....	23
B. La littérature et l'utilisation des spécialités génériques de bêtabloquants	26
C. Limites et forces de notre étude	27
V. Conclusion.....	29
VI. Bibliographie.....	30
VII. Annexes.....	34
Annexe 1 : Taux de substitution et volume de prescription en fonction des classes thérapeutiques (Thèse B.Georgel 2012).....	34

Annexe 2 : Présentation des Béta bloquants (extrait « Les bétabloquants » Faculté de médecine de Strasbourg. Pr IMBS 2003)	35
Annexe 3: Rapport CNAM-TS Août 2004	36
Annexe 4: Point de conjoncture n°19- Novembre 2003. CNAM-TS.....	37
Annexe 5 : Tableau du Taux de substitution en fonction Unités, Boites, DDD délivrées	38
Annexe 6 : Profil des patients avec co-prescriptions.....	39
Annexe 7 : Etude DRESS 2002 : Probabilité de prescrire au moins un générique au cours de la consultation	40

Liste des abréviations

AAP : Anti Agrégant Plaquettaire

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale Accréditation de Santé

ARA 2 : Antagoniste Récepteur Angiotensine 2

ASI : Activité Intrinsèque Béta stimulante

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification system

AUC: Area Under Curve

AVC : Accident vasculaire Cérébral

CIP : Code d'Identification de Produit

CMU : Couverture Maladie Universelle

CNAM TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRAM : Caisse Régionale d'Assurance Maladie

DDD : Defined Daily Dose

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation et des Statistiques

ESH: European Society of Hypertension

ESC: European Society of Cardiology

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de conversion

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

MSA : Mutuelle Sociale Agricole

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

RSI : Régime Social des Indépendants

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle

SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Schéma de la cohorte

Figure 2 : Schéma d'inclusion des sujets (flow chart)

Tableau 1 : Taux de substitution des principes actifs de bêta bloquants en fonction de la DDD

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

Tableau 3 : Comparaison entre groupe PRINCEPS et SUBSTITUTION en fonction des caractéristiques. Analyse uni et multivariée.

I. Introduction

La politique de mise en place du médicament générique constitue un enjeu économique majeur dans l'évolution de notre système de santé.

Initiée en France au milieu des années 90, elle a été conçue comme un outil de régulation des dépenses de santé tout en garantissant une qualité de traitement identique.

Cette politique se durcit de plus en plus en France et diverses mesures incitent les médecins, pharmaciens et patients à prescrire, délivrer et utiliser les médicaments génériques.

Après avoir connu un ralentissement continu depuis 2008, l'objectif fixé par les autorités est d'atteindre 85% de substitution en France en 2012.

En 2012, un travail de thèse a été réalisé (1) (2) sur la substitution par des médicaments génériques en Midi Pyrénées en fonction des classes pharmaco-thérapeutiques. Il apparaît des différences significatives majeures en terme de substitution entre les différentes classes pharmaco-thérapeutiques.

Les bêtabloquants représentent une des classes pour lesquelles il n'y a aucune mise en garde sur la substitution. De plus, ils sont génériques depuis longtemps, prescrits dans de nombreuses indications et largement utilisés au sein de la population.

Nous avons souhaité poursuivre ce travail en nous intéressant spécifiquement à cette classe pour rechercher une variation du taux de substitution au sein d'une même classe pharmaco-thérapeutique en fonction des principes actifs et les facteurs associés. (annexe1)

A. La classe pharmaco-thérapeutique des bêtabloquants: présentation

1. Différents effets pharmacologiques:

Les bêtabloquants ont la propriété d'occuper les récepteurs bêta-adrénergiques et d'inhiber ainsi les effets des catécholamines. 17 principes actifs sont disponibles en France. Ils peuvent se distinguer par leur cardio sélectivité en agissant uniquement sur les récepteurs bêta1 au niveau des fibres myocardiques (bêtabloquants CARDIOSELECTIFS) ou bien à la fois sur les récepteurs bêta 1 et bêta 2 au niveau des fibres musculaires lisses bronchiques, vasculaires et utérines (NON CARDIOSELECTIFS). Ils ont pour effets de ralentir la fréquence cardiaque et la conduction, la contractilité myocardique et diminuent l'excitabilité et le débit cardiaque. Au niveau des récepteurs B2, les conséquences sont une vasoconstriction périphérique ainsi qu'une broncho constriction. Les bêtabloquants peuvent présenter une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI+), avec un effet bêta-agoniste partiel limitant l'effet bradycardisant. Certains bêtabloquants ont également un effet stabilisant de membrane ou « quinidine like » consistant en une inhibition des échanges ioniques transmembranaires et des effets myocardiques analogues à ceux de la quinidine. Cet effet est quasi inexistant aux doses habituelles mais est à prendre en compte dans un contexte d'intoxication médicamenteuse.

Le SOTALOL a un effet « amiodarone like » qui ajoute à son action bêtabloquante des propriétés anti arythmiques de la classe 3. Cette action peut être utile dans certaines indications mais peut provoquer un allongement de l'espace QT avec torsades de pointes. L'action alpha bloquante s'opère sur les récepteurs alpha 1 périphériques et est spécifique au labétalol et au carvédilol.(3)(4)

2. Pharmacocinétique des bêtabloquants:

Certains bêtabloquants sont *liposolubles*, métabolisés au niveau hépatique et ont une demi-vie plasmatique relativement courte. La possibilité d'un effet de « premier passage hépatique » implique en cas d'insuffisance hépatique une augmentation de leur durée de vie plasmatique (carvédilol et propranolol).

A l'inverse, il existe des bêta bloquants *hydrosolubles*, avec élimination urinaire possible sans métabolisme hépatique, avec une bonne biodisponibilité et une demi-vie plasmatique plus

longue (aténolol et sotalol par exemple). Une insuffisance rénale augmentera leur demi-vie plasmatique nécessitant une adaptation de la posologie. (Annexe 2)

Les bêtabloquants liposolubles peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et entraîner des troubles du sommeil, des cauchemars pénibles ou des épisodes délirants.

La durée d'action des bêtabloquants est variable, certains peuvent être utilisés en dose unique. Des présentations galéniques à libération prolongée sont disponibles pour les principes actifs à demi-vie courte.

Le choix du bêtabloquant prend en compte ces particularités pharmacologiques en fonction de certaines situations cliniques.

3. Indications selon les recommandations

a) **Hypertension artérielle**

Selon les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) en 2005 (5), les 5 classes d'antihypertenseurs (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques) peuvent être utilisées en première intention pour traiter une hypertension artérielle essentielle non compliquée.

Les bêtabloquants peuvent s'associer aux inhibiteurs calciques et aux diurétiques thiazidiques.

Les recommandations de l'ESH (Société Européenne d'HTA) et de l'ESC (Société Européenne de Cardiologie) en 2007 (6) confirment cette attitude mais les bêtabloquants doivent être évités en association avec les diurétiques thiazidiques chez des patients ayant un syndrome métabolique car diabétogène dans ce cas.

Deux études récentes (ASCOT (7) et LIFE (8)) ont remis en question leurs bénéfices comparativement à d'autres agents anti hypertenseurs (ARA2 ou antagoniste calcique). Ils apporteraient une moindre protection vis à vis du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) mais restent largement bénéfiques chez les patients angineux, insuffisants cardiaques et coronariens.

Les nouvelles recommandations internationales sur la prise en charge des patients hypertendus de 2010 (9) présentent des différences quant au choix des classes

thérapeutiques à utiliser en première intention. Les bêtabloquants ne sont plus utilisés en première intention dans le traitement de l'HTA non compliquée.(10)

Le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recommande d'utiliser les inhibiteurs calciques ou les diurétiques thiazidiques sauf si le patient a moins de 55 ans auquel cas l'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine est préférable (IEC ou ARA 2 si non tolérance). L'utilisation des bêtabloquants est possible seulement en quatrième ligne de traitement.

La Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) recommande en Janvier 2013 (11) de privilégier ces cinq classes d'antihypertenseurs car elles sont toutes bénéfiques dans la prévention des complications cardio vasculaires chez les hypertendus. (diurétiques thiazidiques, bêta bloquants, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2.)

Le choix du premier traitement anti hypertenseur reste à adapter en fonction de chaque patient (ses comorbidités, sa tolérance, son observance, son âge etc.) avec une mise en garde sur l'association bêtabloquant – diurétique potentiellement diabéto-gène. (12)

b) Insuffisance coronarienne et post infarctus du myocarde

En phase aiguë, une des options de prise en charge est l'utilisation des bêta bloquants quelle que soit la forme du syndrome coronarien aigu (SCA). (13) Le traitement sera ensuite poursuivi indéfiniment par le patient à sa sortie, il diminue la mortalité à un an de 20 %.

L'agence du médicament n'a autorisé l'indication « traitement au long cours après IDM » que pour 4 principes actifs : le propranolol, le métoprolol, l'acébutolol et le timolol.

Leur efficacité a été clairement démontrée et la société française de cardiologie recommande en 2001 de prescrire un bêtabloquant pour tous les patients après IDM en l'absence de contre-indication. Un bénéfice semble exister quelque soient l'âge, le sexe et le pronostic. (14)

c) Insuffisance cardiaque

Les bêtabloquants sont recommandés chez tous les patients en insuffisance cardiaque stable, légère, modérée ou sévère, ischémique ou non, avec diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche sous traitement standard, y compris par des diurétiques et des IEC, à moins qu'il n'existe une contre-indication (Classe de recommandation I,

niveau de preuve A). (15)

Les principes actifs ayant prouvé leur efficacité et ayant l'AMM dans cette indication sont le bisoprolol, le carvedilol, le nébivolol et le succinate de métoprolol.

L'initiation et la modification de dosage du traitement doivent se faire à distance d'un épisode de décompensation cardiaque, par un cardiologue ou un interniste (prescription restreinte), le médecin généraliste pouvant renouveler le traitement sans en modifier le dosage. (16)

d) Troubles du rythme

Les bêtabloquants représentent les anti-arythmiques de classe 2 de Vaughan-Williams. Ils ont pour effets de ralentir la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire, et de prévenir des arythmies jonctionnelles ou ventriculaires graves.

Les principes actifs ayant l'AMM pour certains troubles du rythme sont l'acébutolol, l'aténolol, le métoprolol, le nadolol, le propranolol et le sotalol.

Le sotalol est à considérer également comme un anti-arythmique de classe 3. Il n'a pas d'autre indication que celle de la prévention de tachycardie ventriculaire ou supra ventriculaire.

e) Autres indications

Les bêtabloquants peuvent être également utilisés dans les indications suivantes:

- La prévention primaire et secondaire d'une hémorragie digestive (par rupture de varices œsophagiennes). (17)
- La prise en charge du glaucome, sous forme de collyre. (18)
- La prise en charge du phéochromocytome et de la crise hypertensive avec l'utilisation du labétalol. (19)

A noter que le propranolol est utilisé dans certains états anxieux (tremblements, trac, tachycardie), tremblement essentiel, algie vasculaire de la face et comme traitement de fond de la migraine.(4)

Selon les recommandations de l'ANAES (20), le propranolol et le métoprolol peuvent être prescrits comme traitement de fond de la migraine.

Le labétalol est le bêtabloquant de choix lors de la grossesse. Il est le mieux évalué en termes d'effets indésirables et paraît à privilégier en première intention. Il n'est pas générique à ce jour.

B. Les génériques

1. Définition:

Selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), le médicament générique est « *un médicament qui présente la même composition en substance active que le médicament princeps de référence, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le princeps a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.* » (21)

La bioéquivalence est définie par le rapport de la concentration sanguine maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe (AUC) entre le médicament étudié et le médicament princeps. L'intervalle de confiance à 90 % des ratios doit être compris entre 80 et 125%, il peut être réduit à 90-115 % pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

2. Contexte des génériques en France :

Le marché des médicaments génériques s'essouffle progressivement depuis 2008 avec un taux de substitution qui passe de 82 % en 2008 à 72 % en Avril 2012. De nombreux freins au développement de leur marché existent encore comme l'explique B. GEORGEL dans son travail de thèse. (1)

La question sur l'efficacité et la sécurité du générique, véhiculée largement au sein des médias et repris par certains leaders, persiste dans l'opinion publique. Patients et professionnels de santé font face à des inquiétudes, des doutes et semblent être réticents quant à leur utilisation. (22) Dans la littérature, nous avons observé que la délivrance des spécialités génériques n'est pas uniforme sur le territoire français et reste variable d'un département à l'autre. Plusieurs facteurs semblent expliquer cette disparité et il existerait des différences de consommation en fonction du type de population et selon le type de prescripteur. (23) (24)(25) (Annexe 3 et 4)

Les pharmaciens sont devenus les principaux acteurs de diffusion du générique depuis leur droit de substitution accordé en 1999. Selon la convention d'Avril 2012, ils doivent atteindre 85% de substitution fin 2012, et assurer la stabilité des génériques délivrés chez les personnes de plus de 75 ans. (26)

Pour renforcer les objectifs de substitution, le dispositif « tiers payant contre générique » mis en place dès 2006 est renforcé en Juin 2012 et généralisé à l'ensemble du territoire français,

pour tous les assurés sociaux quelque soit leur régime d'affiliation. Seuls les assurés acceptant les spécialités génériques sont dispensés d'avancer les frais liés à l'achat de leur médicament (27). Pour les prescripteurs, la rémunération sur objectifs se généralise dans la nouvelle convention médicale de 2011 et commence à être mise en place chez les spécialistes et notamment chez les cardiologues en 2012. (28)

Enfin, certaines études montrent que les patients sont relativement prudents, considérant les génériques comme « inférieurs » au princeps, et trouvent « plus risqué » d'en utiliser lorsqu'il s'agit d'une HTA ou d'un problème cardiaque. (29)

C. Objectifs de notre étude

Notre objectif principal était de mettre en évidence une différence statistiquement significative du taux de substitution au sein de la famille des bêtabloquants selon les principes actifs.

Notre objectif secondaire était d'évaluer les facteurs associés à une différence de taux de substitution au sein de la famille des bêtabloquants.

II. Méthode

Pour répondre à l'objectif principal, nous avons réalisé une étude descriptive, transversale entre le 01 Mars 2010 et le 28 Février 2011, basée sur les données médico-administratives du SNIIRAM, Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie et concernant la délivrance en officine de ville, de tous les bêta bloquants remboursés (princeps ou génériques) dans la région Midi Pyrénées.

Nous avons utilisé le Code d'Identification de Produit (CIP) de chaque principe actif, remboursable du 01 Mars 2010 au 28 Février 2011, afin d'obtenir le nombre total de boîtes délivrées par code CIP pendant cette période.

17 principes actifs de bêtabloquants ont été référencés dans notre base de données, 9 d'entre eux sont génériques au moment de l'étude.

Nous avons également inclus toutes les associations de bêtabloquant.

Le principe actif du bisoprolol appartenant au groupe DETENSIEL et au groupe CARDENSIEL du répertoire, nous avons décidé de les regrouper.

Il en est de même pour le principe actif du métoprolol avec le métoprolol succinate et le métoprolol tartrate.

Les bêtabloquants à usage ophtalmique n'ont pas été inclus dans notre étude.

Pour chaque code CIP, nous avons obtenu un nombre total de boîtes délivrées sur la période. Nous avons ensuite additionné les nombres de boîtes correspondant à tous les codes CIP d'un même principe actif pour obtenir le nombre total de boîtes princeps ou de boîtes génériques délivrées par principe actif.

Nous avons ensuite multiplié le nombre de boîtes par code CIP par le nombre d'unités présentes par boîtes pour obtenir le nombre total d'unités de princeps et d'unités de génériques délivrées.

Un comprimé, une gélule, un flacon ou une ampoule correspond à une unité.

Le nombre d'unités a été multiplié par le dosage en mg contenu dans chacune d'elle et a ensuite été rapporté à la Dose Journalière Usuelle ou DDD (Defined Daily Dose) permettant une comparaison directe des principes actifs.

Pour chaque principe actif, nous avons calculé les taux de substitution en fonction :

- des boîtes délivrées (nombre de boîtes de génériques délivrées/ nombre total de boîtes génériques et princeps délivrées).
- des unités délivrées (nombre d'unités génériques délivrées/ nombre total d'unités génériques et princeps délivrées).
- des DDD délivrées (nombre de DDD génériques délivrées/nombre total de DDD génériques et princeps délivrées).

Un test du Chi-2 a été utilisé pour mettre en évidence une différence statistiquement significative dans le taux de substitution de chaque principe actif.

Pour répondre à l'objectif secondaire, nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle prospective auprès d'un échantillon d'assurés sociaux sélectionnés à partir de la base de données du SNIIRAM.

La cohorte concernait les patients ayant eu au moins une délivrance d'un bêtabloquant générique du 01/03/2010 au 28/02/2011.

Les patients étaient inclus à partir de leur numéro d'anonymat. Ils ont été suivis à partir de la date de substitution c'est à dire la date à laquelle un bêtabloquant générique a été délivré alors

qu'il y avait eu délivrance du même principe actif de bêtabloquant princeps auparavant. Cette période de substitution s'étend du 01/03/2010 au 28/02/2011 inclus.

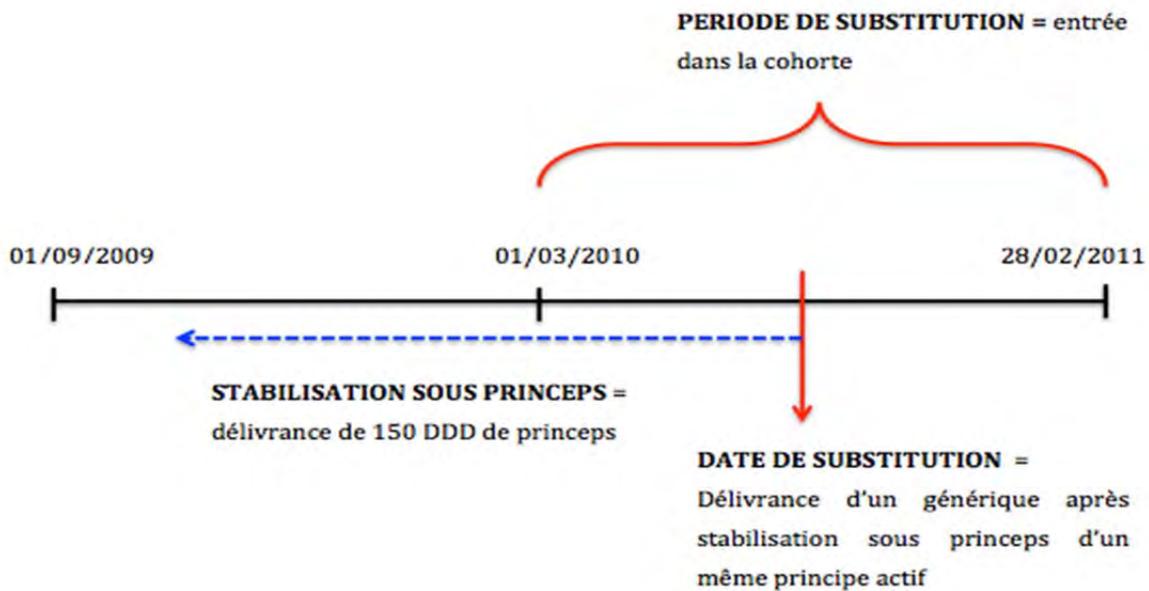


Figure 1: Schéma de la cohorte

A. Critères d'inclusion :

Nos critères d'inclusion étaient pour un patient d'avoir plus de 18 ans, d'avoir eu une délivrance d'un bêtabloquant générique et remboursé sur la période étudiée et d'être considéré comme stabilisé sous princeps avant la date de substitution. Nous avons défini une phase de stabilisation lorsqu'il y a une délivrance d'au moins 150 DDD de princeps du même principe actif avant la date du switch. Nous avons accepté une marge d'erreur en considérant qu'une boîte de 30 comprimés de générique avait pu être délivrée durant cette stabilisation, donc une délivrance de 30 DDD de générique a été acceptée.

B. Critères d'exclusion :

Nos critères d'exclusion étaient les sujets avec un code ALD tumeur (n°30), les sujets avec un code ALD maladie chronique active du foie / cirrhose (n°6), les femmes enceintes, les sujets de moins de 18 ans ou décédés. Pour avoir une base de données propre, nous avons choisi d'exclure également les sujets ayant reçu plusieurs principes actifs de bêtabloquants différents au cours de la période d'étude, ou ayant eu la délivrance d'une spécialité générique et

princeps d'un même principe actif le même jour. Nous avons également écarté les sujets dont les données étaient manquantes ou aberrantes (dates de naissance manquantes, doublons dans les délivrances, nombres de boîtes délivrées en négatif).

C. Profils Patients

Afin d'affiner nos résultats, nous avons essayé de déterminer un profil de patient pour lequel un bêtabloquant avait été délivré, et ainsi tenter de différencier de façon indirecte les différentes indications des bêtabloquants. Nous avons analysé les co-prescriptions associées à la délivrance des bêtabloquants pour la définition de ces profils.

Une des hypothèses de notre étude était que l'indication puisse avoir un rôle dans le taux de substitution en fonction des différents principes actifs de bêtabloquants.

D. Critère principal d'évaluation

Notre critère principal d'évaluation a été le taux de substitution d'un princeps par un générique du même principe actif du 01/03/2010 au 28/02/2011 en fonction de différentes variables.

Les variables étudiées étaient :

- la spécialité du prescripteur (Médecin Généraliste ou autres)
- l'âge du patient (\geq ou $<$ 75 ans)
- le sexe du patient (F ou H)
- ALD (oui / non)
- CMU (oui / non)
- le régime d'assurance maladie (Régime général, MSA, RSI)
- le département d'affiliation (Haute Garonne et autres départements de Midi Pyrénées réunis)
- le code CIP et ATC des principes actifs de bêtabloquants
- les co-prescriptions et date de délivrance du médicament
- la date de générication du bêtabloquant (entre 5 et 10 ans, 10 et 15 ans et $>$ 15 ans).

Les co-prescriptions relevées étaient : autres anti hypertenseurs, anti agrégant plaquettaire et anticoagulant, statines et anti migraineux.

Nous avons considéré que ces délivrances de spécialités respectaient les AMM et les recommandations actuelles.

Nous avons défini un profil type de patient selon les critères suivant :

- **PATIENT INSUFFISANT CARDIAQUE**, si délivrance de carvedilol (seul AMM pour ce bêtabloquant) ou nébivolol ou bisoprolol avec la co-prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'un diurétique avec ou non la prescription d'un anti agrégant plaquettaire (AAP) ou anticoagulant.
- **PATIENT POST INFARCTUS DU MYOCARDE (IDM)** si délivrance d'acébutolol ou propranolol ou aténolol ou métoprolol et association AAP + IEC.
- **PATIENT AVEC TROUBLE DU RYTHME** si délivrance de sotalol (AMM pour tachycardie supra ventriculaire) ou de tout principe actif de bêtabloquant avec anticoagulant.
- **PATIENT HYPERTENDUS** si délivrance de toute association de bêtabloquant avec un diurétique thiazidique (ou autre anti hypertenseurs) ou d'un bêtabloquant (sauf sotalol et carvedilol) + inhibiteur calcique associé ou non à un diurétique thiazidique
- **PATIENT MIGRAINEUX** si délivrance de propranolol ou métoprolol + anti migraineux (triptan)

Nous avons ensuite observé 3 groupes de sujets.

Le groupe **SUBSTITUTION**, comprend les sujets ayant eu une substitution d'un bêtabloquant princeps par le même bêtabloquant générique entre le 01/03/2010 et le 28/02/2011 et stabilisé avec la délivrance d'au moins 150 DDD de princeps avant la date de substitution.

Le groupe **PRINCEPS**, comprend les sujets ayant eu une délivrance de 150 DDD d'un principe actif princeps avant le 01/03/2010 et qui restent sous le même princeps pendant la période de l'étude.

Le groupe **GENERIQUE** comprend les sujets ayant eu une délivrance de 150 DDD de spécialités génériques du même principe actif avant le 01/03/2010 et qui restent sous génériques pendant la période de l'étude.

Nous avons toléré la délivrance de 30 DDD de générique dans la phase de stabilisation du groupe SUBSTITUTION et PRINCEPS et de 30 DDD de princeps pour groupe GNERIQUE.

E. Analyse statistique

Nous avons d'abord fait une analyse univariée avec un test du chi 2 pour le groupe SUBSTITUTION et le groupe PRINCEPS.

Le seuil de significativité est fixé à 5%.

Nous avons ensuite fait une analyse multivariée à l'aide d'un modèle de régression logistique pour évaluer les facteurs associés à la substitution par générique par rapport au maintien sous princeps.

F. Considérations réglementaires :

L'assurance maladie a signé une convention avec la commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL) lui permettant de gérer ces données et de les transmettre de façon anonyme à des institutionnels ou universitaires.

III. Résultats

Les données collectées concernaient 217 832 patients ayant eu une délivrance de béta-bloquants en officine de ville, dans la région Midi Pyrénées entre le 01/03/2010 et le 28/02/2011.

Après application des critères d'exclusion, l'étude descriptive porte sur 171 316 patients.

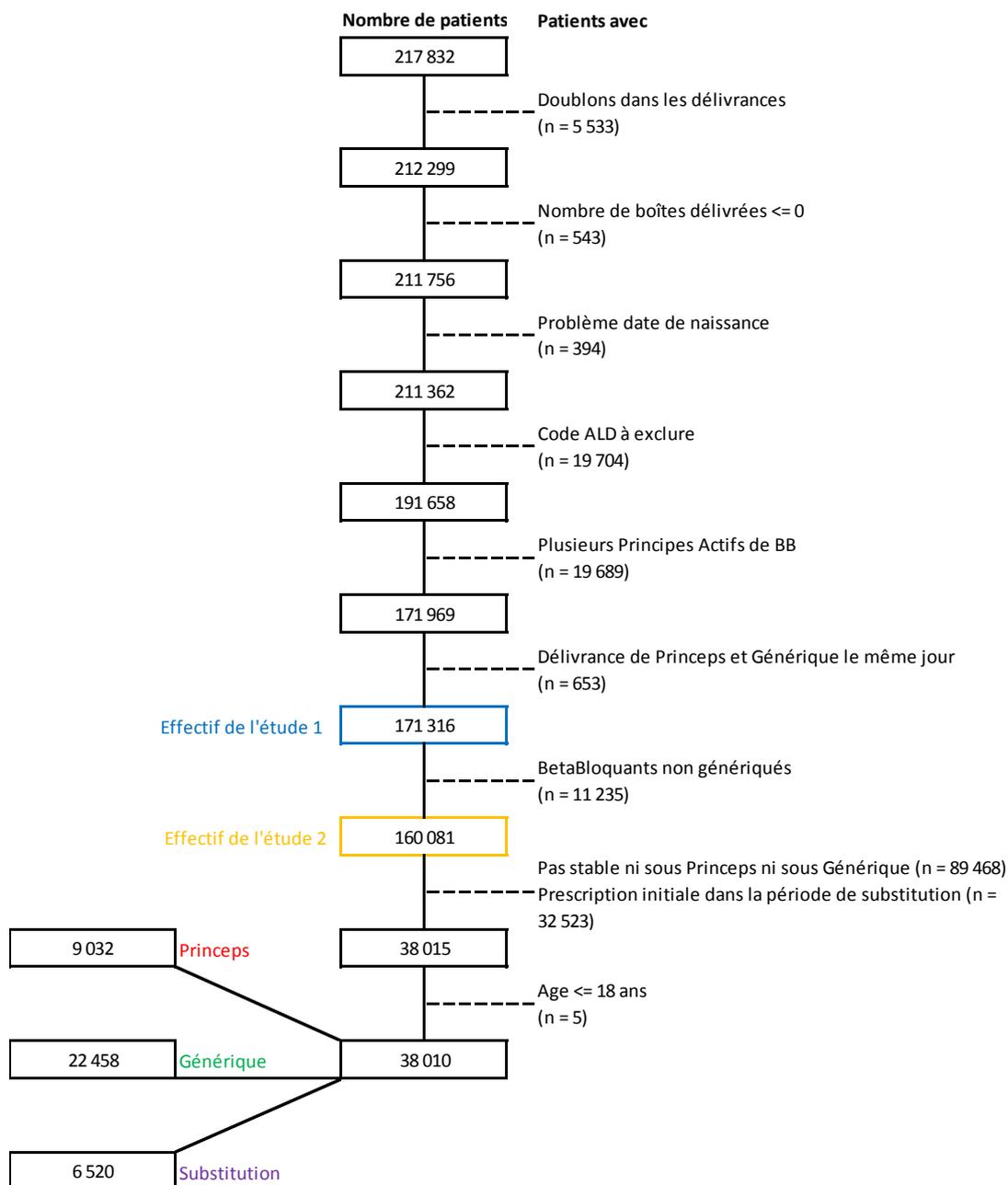


Figure 2 : Schéma d'inclusion des sujets

Le taux de substitution global, en DDD sur la période est de 63,56 %.

Les bêtabloquants les plus délivrés en France sont le bisoprolol (19,2 %), l'aténolol (18,4 %) et le nébivolol (18 %) en fonction de la DDD.

Le principe actif pour lequel il y a le moins de spécialités génériques délivrées est le nébivolol (14%) (Voir tableau 1).

Les taux de substitution en fonction de la DDD varient de 14 % pour le nébivolol à 89,5 % pour l'aténolol.

Il existe une différence significative ($p < 0,001$) entre les taux de substitution des 9 principes actifs de bêtabloquants.

Les bêtabloquants pour lesquels il n'y a pas de taux de substitution correspondent aux principes actifs pour lesquels il n'existe pas de spécialité générique au moment de l'étude. (Ex du bétaxolol générique en 2013).

Les résultats détaillés avec le taux de substitution par boîtes et par unités de chaque principe actif sont présentés en Annexe 5.

CODE_ATC	CLASSE_ATC	Année de Générication	Total		Générique		Princeps		Taux substitution
			DDD	% DDD	DDD	% DDD	DDD	% DDD	DDD
C07AA05	PROPRANOLOL	1999	2 494 188,0	6,9%	2 156 463,5	9,4%	337 724,5	2,6%	86,5%
C07AB02	METOPROLOL	1999	1 206 712,5	3,3%	185 330,0	0,8%	1 021 382,5	7,7%	15,4%
C07AB03	ATENOLOL	1999	6 687 068,0	18,4%	5 985 090,7	26,0%	701 977,3	5,3%	89,5%
C07AB04	ACEBUTOLOL	1999	3 596 306,4	9,9%	2 970 430,1	12,9%	625 876,3	4,7%	82,6%
C07AA07	SOTALOL	2001	2 438 340,0	6,7%	2 086 995,0	9,1%	351 345,0	2,7%	85,6%
C07AB08	CELIPROLOL	2002	2 062 058,0	5,7%	1 785 754,0	7,8%	276 304,0	2,1%	86,6%
C07AB07	BISOPROLOL	2003	6 970 799,8	19,2%	5 666 060,0	24,6%	1 304 739,8	9,9%	81,3%
C07AG02	CARVEDILOL	2005	214 844,0	0,6%	102 461,3	0,4%	112 382,7	0,9%	47,7%
C07AB12	NEBIVOLOL	2008	6 539 550,0	18,0%	918 462,0	4,0%	5 621 088,0	42,6%	14,0%
C07BB07	BISOPROLOL ET THIAZIDIQUES	2008	2 025 473,0	5,6%	1 180 500,0	5,1%	844 973,0	6,4%	58,3%
C07AB05	BETAXOLOL	2013	816 368,0	2,3%			816 368,0	6,2%	-
C07AA02	OXPRENOLOL		31 005,0	0,1%			31 005,0	0,2%	-
C07AA03	PINDOLOL		163 167,3	0,5%			163 167,3	1,2%	-
C07AA06	TIMOLOL		19 695,0	0,1%			19 695,0	0,1%	-
C07AA12	NADOLOL		115 472,0	0,3%			115 472,0	0,9%	-
C07AA15	CARTEOLOL		91 140,0	0,3%			91 140,0	0,7%	-
C07AA16	TERTATOLOL		53 310,0	0,1%			53 310,0	0,4%	-
C07AG01	LABETALOL		236 876,3	0,7%			236 876,3	1,8%	-
C07BA02	OXPRENOLOL ET THIAZIDIQUES		11 100,0	0,0%			11 100,0	0,1%	-
C07BB02	METOPROLOL ET THIAZIDIQUES		4 315,0	0,0%			4 315,0	0,0%	-
C07BB03	ATENOLOL ET THIAZIDIQUES		186 597,3	0,5%			186 597,3	1,4%	-
C07BB12	NEBIVOLOL ET THIAZIDIQUES		33 300,0	0,1%			33 300,0	0,3%	-
C07CA03	PINDOLOL ET AUTRES DIURETIQUES		11 736,0	0,0%			11 736,0	0,1%	-
C07DA06	TIMOLOL, THIAZIDIQUES ET AUTRES DIURETIQUES		25 590,0	0,1%			25 590,0	0,2%	-
C07FB02	METOPROLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS		17 901,6	0,0%			17 901,6	0,1%	-
C07FB03	ATENOLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS		193 725,9	0,5%			193 725,9	1,5%	-
TOTAL			36 246 639	100,0%	23 037 547	100,0%	13 209 093	100,0%	63,6%

Tableau 1 : Taux de substitution des principes actifs de Béta Bloquants en fonction de la DDD.

Description de la population

Pour affiner ces résultats nous avons exclu 11 235 sujets qui avaient eu une délivrance de bétabloquant non générique sur la période de l'étude. (Figure 1 flow chart).

89 468 sujets soit près de 56 % de l'effectif n'ont pas été inclus car ils n'étaient ni stables sous princeps ni stables sous génériques. 32 523 sujets (20,4 %) ont eu une première prescription de bétabloquant au moment de l'étude et ont été exclus également.

38 010 patients ont été inclus et ils ont été répartis en 3 groupes :

- 6 520 (17,2 %) dans le groupe SUBSTITUTION.
- 9 032 (23,8 %) dans le groupe PRINCEPS.
- 22 458 (59,1 %) dans le groupe GÉNÉRIQUE.

Nous n'avons pas pu exploiter les profils patients avec les co-prescriptions au vu des résultats obtenus (Annexe 6). Pour 77 % des patients, aucun profil n'a pu être défini.

Les caractéristiques démographiques des patients de la cohorte entière sont décrites dans le tableau 2.

Près de 44,4 % (n = 38010) des patients étaient des hommes. Les sujets avaient un âge moyen de 68,5 ans, 43,4 % étaient en ALD et 35,8 % avaient plus de 75 ans.

78,1 % étaient au Régime Général, 15,8 % à la MSA, et 6,1 % au RSI.

32,8 % d'entre eux résidaient en Haute Garonne et 0,3 % résidaient hors Midi Pyrénées.

Dans le groupe GÉNÉRIQUE, les patients étaient stables et prenaient pour 27,1 % (n = 6080) d'entre eux du bisoprolol, 24,1% (n= 5407) de l'aténolol. 0,5% (n=121) des sujets ont reçu du carvedilol et 0,2 % (n= 50) du métoprolol de façon stable. Dans ce groupe, aucun patient n'avait reçu de nébivolol générique de façon stable.

Dans le groupe PRINCEPS, 48,7% (n=4397) des sujets étaient stables sous nébivolol princeps et 15,2 % (n = 1375) stables sous métoprolol.

Le nébivolol a été délivré pour 78,1% des patients du groupe SUBSTITUTION. Le pourcentage des autres principes actifs substitués s'échelonne de 0,2 à 6,1 %.

97,2 % des patients ont eu une prescription établie par un médecin généraliste, et pour 0,4% d'entre eux, l'information du prescripteur était manquante.

	GENERIQUE		PRINCEPS		SUBSTITUTION		Total	
	N = 22458	100%	N = 9032	100%	N = 6520	100%	N = 38010	100%
Caractéristiques des patients								
Sexe								
H	10 185	45,4	3 781	41,9	2 905	44,6	16 871	44,4
F	12 273	54,6	5 251	58,1	3 615	55,4	21 139	55,6
Age, moyenne (ET) [min-max]								
< 75 ans	14 179	63,1	6 062	67,1	4 171	64,0	24 412	64,2
>= 75 ans	8 279	36,9	2 970	32,9	2 349	36,0	13 598	35,8
Régime								
Régime général	17 426	77,6	7 232	80,1	5 010	76,8	29 668	78,1
MSA	3 687	16,4	1 230	13,6	1 104	16,9	6 021	15,8
RSI	1 345	6,0	570	6,3	406	6,2	2 321	6,1
ALD								
non	12 582	56,0	5 255	58,2	3 691	56,6	21 528	56,6
oui	9 876	44,0	3 777	41,8	2 829	43,4	16 482	43,4
CMU								
non	22 169	98,7	8 903	98,6	6 395	98,1	37 467	98,6
oui	289	1,3	129	1,4	125	1,9	543	1,4
Haute-Garonne								
hors midi Pyrénées	78	0,3	26	0,3	17	0,3	121	0,3
non	15 311	68,2	5 789	64,1	4 320	66,3	25 420	66,9
oui	7 069	31,5	3 217	35,6	2 183	33,5	12 469	32,8
Caractéristiques du principe actif								
Principe Actif du BB								
ACEBUTOLOL	2 686	12,0	646	7,2	75	1,2	3 407	9,0
ATENOLOL	5 407	24,1	500	5,5	95	1,5	6 002	15,8
BISOPROLOL	6 080	27,1	728	8,1	339	5,2	7 147	18,8
BISOPROLOL ET THIAZIDIQUES	802	3,6	489	5,4	399	6,1	1 690	4,4
CARVEDILOL	121	0,5	118	1,3	12	0,2	251	0,7
CELIPROLOL	2 762	12,3	277	3,1	80	1,2	3 119	8,2
METOPROLOL	50	0,2	1 375	15,2	35	0,5	1 460	3,8
NEBIVOLOL	.	.	4 397	48,7	5 089	78,1	9 486	25,0
PROPRANOLOL	1 810	8,1	312	3,5	102	1,6	2 224	5,9
SOTALOL	2 740	12,2	190	2,1	294	4,5	3 224	8,5
Date Generication du BB								
Entre 5 et 10 ans	923	4,1	5 004	55,4	5 500	84,4	11 427	30,1
Entre 10 et 15 ans	11 582	51,6	1 195	13,2	713	10,9	13 490	35,5
Plus de 15 ans	9 953	44,3	2 833	31,4	307	4,7	13 093	34,4
Caractéristique du prescripteur								
Spécialité								
Non renseigné	95	0,4	36	0,4	39	0,6	170	0,4
Autre	468	2,1	250	2,8	185	2,8	903	2,4
Généraliste	21 895	97,5	8 746	96,8	6 296	96,6	36 937	97,2

Tableau 2: Caractéristiques de la population

Analyse univariée

Les hommes sont plus nombreux dans le groupe SUBSTITUTION (44,4% vs 41,8 % $p < 0,05$) ainsi que les personnes âgées de plus de 75 ans (36% vs 33 % $p < 0,05$).

Il en est de même pour les patients affiliés à la Mutualité Sociale Agricole. (16,7% vs 13,5% $p < 0,05$) et les bénéficiaires de la CMU (1,9% vs 1,4% $p < 0,05$).

Il n'y a pas de lien entre le fait d'avoir une Affection Longue Durée (ALD) et le fait de substituer, $p = 0,05$.

En ce qui concerne la démographie en Midi Pyrénées, on peut remarquer qu'il y a moins d'habitants du département de Haute Garonne dans le groupe SUBSTITUTION. (33,6% vs 35,7% $p < 0,05$).

D'après le tableau, le principe actif nébivolol s'avère prédominant dans le groupe substitution. (78,1 vs 48,7 % $p < 0,05$)

Les spécialités génériques commercialisées depuis 5 à 10 ans sont aussi plus nombreuses dans ce groupe que celles qui existent depuis plus de 10 ans. (84,4% vs 55,4% $p < 0,05$).

Il n'y a pas de lien entre la variable prescripteur et le fait de substituer $p = 0,79$.

Analyse multivariée

Elle montre que les facteurs associés à la substitution d'une spécialité princeps par un générique sont l'âge ($> \text{ou} = 75 \text{ ans}$: RR 1,13 (1,05-1,22) vs $< 75 \text{ ans}$), le régime d'affiliation (MSA et RSI regroupés : RR 1,19 (1,10-1,30) vs régime général), ainsi que la date de générotation du principe actif (de 10 à 15 ans : RR 0,53 (0,48-0,59), $> 15 \text{ ans}$ RR 0,10 (0,09-0,11) vs de 5 à 10 ans). La variable sexe n'est pas significative.

Les résultats sont détaillés dans le tableau 3.

	Princeps		Substitution		Tout		Test du Chi2 Analyse univariée P- value	Test du Chi2 Analyse multivariée P- value	RR ajusté (IC 95 %)	
	N = 8 970	%	N = 6 464	%	N = 15 434	%				
Caractéristiques des patients *										
Sexe										
H	3 747	41,8	2 872	44,4	6 619	42,9	0,001			
F	5 223	58,2	3 592	55,6	8 815	57,1				
Age										
< 75 ans	6 014	67,0	4 140	64,0	10 154	65,8	0,0001	0,0009	1	
>= 75 ans	2 956	33,0	2 324	36,0	5 280	34,2				1,131 (1,052-1,216)
Régime										
Régime général	7 199	80,3	4 990	77,2	12 189	79,0	< 0,0001	< 0,0001	1	
MSA	1 214	13,5	1 082	16,7	2 296	14,9				1,191 (1,095-1,295)
RSI	557	6,2	392	6,1	949	6,1				
CMU										
non	8 841	98,6	6 342	98,1	15 183	98,4	0,03			
oui	129	1,4	122	1,9	251	1,6				
Haute-Garonne										
non	5 764	64,3	4 290	66,4	10 054	65,1	0,007			
oui	3 206	35,7	2 174	33,6	5 380	34,9				
ALD										
non	5 218	58,2	3 656	56,6	8 874	57,5	0,05			
oui	3 752	41,8	2 808	43,4	6 560	42,5				
Caractéristiques par principe actif										
Principe Actif du BB										
ACEBUTOLOL	640	7,1	75	1,2	715	4,6	< 0,0001			
ATENOLOL	499	5,6	94	1,5	593	3,8				
BISOPROLOL	721	8,0	333	5,2	1 054	6,8				
BISOPROLOL ET THIAZIDIQUES	487	5,4	394	6,1	881	5,7				
CARVEDILOL	116	1,3	12	0,2	128	0,8				
CELIPROLOL	274	3,1	78	1,2	352	2,3				
METOPROLOL	1 368	15,3	34	0,5	1 402	9,1				
NEBIVOLOL	4 365	48,7	5 051	78,1	9 416	61,0				
PROPRANOLOL	310	3,5	102	1,6	412	2,7				
SOTALOL	190	2,1	291	4,5	481	3,1				
Date de généralisation du BB										
Entre 5 et 10 ans	4 968	55,4	5 457	84,4	10 425	67,5	< 0,0001	< 0,0001	1	
Entre 10 et 15 ans	1 185	13,2	702	10,9	1 887	12,2				0,534 (0,483-0,591)
Plus de 15 ans	2 817	31,4	305	4,7	3 122	20,2				0,098 (0,087-0,111)
Caractéristique du prescripteur										
Spécialité du prescripteur										
Autre	249	2,8	184	2,8	433	2,8	0,79			
Généraliste	8 721	97,2	6 280	97,2	15 001	97,2				

* suppression des départements hors Midi-Pyrénées et des patients avec prescripteur du BB manquant

Tableau 3 : Comparaison entre groupe Princeps et Substitution en fonction des caractéristiques. Analyse uni et multivariée

IV. Discussion

A. Objectifs principal et secondaire

Notre étude met en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre les taux de substitution des différents principes actifs de bêtabloquants.

Les spécialités génériques sont le moins délivrées, en DDD, pour les principes actifs suivants : le nébivolol (14 %), le métoprolol (15,4%) et le carvedilol (47,7%). Les taux varient de 81,3 à 89,5 % pour les autres principes actifs de bêtabloquants, l'aténolol étant le plus délivré.

Les résultats obtenus concernent le pourcentage de spécialités génériques délivrées par principe actif de façon globale sur un an et ne sont pas le reflet exact de la substitution d'un princeps par un générique.

Nous avons donc défini dans la deuxième partie une substitution comme étant la délivrance d'une spécialité générique après plusieurs délivrances de spécialité princeps (150 DDD) d'un même principe actif.

a. Substitution en fonction des caractéristiques de la population

Notre étude montre que les caractéristiques du patient pourraient influencer la substitution.

L'âge élevé du patient ($> \text{ou} = 75$ ans) ne semble pas être un frein à la délivrance de spécialités génériques contrairement à ce qu'on retrouve dans la littérature. (30) (31). Il existe des mises en garde en ce qui concerne la substitution chez la personne âgée liées au risque d'erreur médicamenteuse ou d'observance. (32) La Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA) émet un avis favorable quant à l'efficacité anti-hypertensive des spécialités génériques, comparable à celle des princeps mais met en garde également sur le risque de confusion et d'observance chez la personne âgée. (11) Suite aux résultats, on pourrait émettre l'hypothèse que les personnes âgées de plus de 75 ans, auraient des difficultés à faire l'avance des frais si elles refusaient une spécialité générique. Elles ne représentent pas la population chez qui les médecins et les pharmaciens s'opposent le plus à la substitution. (33) Le prescripteur n'utiliserait

pas si souvent la mention « non substituable » malgré les recommandations (34), ou bien les patients âgés ne feraient pas la demande de cette mention lors de leur renouvellement d'ordonnance.

Dans notre travail, le sexe du patient ainsi que le fait d'être bénéficiaire d'une ALD ou de la CMU ne sont pas des facteurs déterminants pour la substitution.

Nous avons volontairement séparé la population en deux groupes (≥ 75 ans et < 75 ans) car les personnes âgées s'avèrent beaucoup plus sensibles aux changements. Les professionnels de santé doivent d'ailleurs stabiliser au mieux les délivrances de médicaments pour ces patients. (35)

Les patients affiliés à la MSA accepteraient plus la substitution que ceux affiliés au Régime Général. Ce constat est en accord avec les résultats d'une enquête menée par la DREES en 2002 (36)(Annexe 7). On peut émettre l'hypothèse que les professions plus intellectuelles seraient davantage à l'écoute des articles scientifiques et plus suspicieux. Certains leaders d'opinion mettent en cause régulièrement l'efficacité et la qualité des médicaments génériques, et les médias véhiculent largement toute sorte d'information qui ne sont pas toutes validées. (22)(37)

On peut se demander si la catégorie socio professionnelle du patient ne joue pas un rôle dans la décision du médecin à prescrire ou non une spécialité générique pour ces sujets plus susceptibles d'accepter la substitution.

Dans l'analyse univariée, le département Haute Garonne est beaucoup moins favorable à la substitution que le reste de la région. Selon l'INSEE, la population de Midi Pyrénées reste plutôt âgée avec 19 % de plus de 65 ans (contre 17% en France métropolitaine) mais au sein de la région seule la population de la Haute Garonne est globalement plus jeune que la moyenne nationale. On retrouve le plus grand pôle urbain et péri urbain de Midi Pyrénées (Toulouse et sa couronne), et pas de commune rurale. (38)

L'analyse multivariée permet de prendre en compte ces différences de population au sein de la région et le département d'affiliation n'est finalement pas une caractéristique favorisant la substitution.

Dans notre étude, il n'y a pas de lien entre la spécialité du prescripteur (Médecin Généraliste vs autres spécialités) et le fait de substituer. On pourrait affiner les caractéristiques du prescripteur en prenant en compte le type de spécialité, l'âge, le sexe, le lieu d'exercice (rural/urbain) et le mode d'exercice (hospitalier/ dépassement honoraire) qui pourraient également influencer la substitution. (36).

b. En fonction du principe actif

Parmi les patients qui n'ont reçu que du générique pendant la période de l'étude (groupe GÉNÉRIQUE), les principes actifs les plus délivrés sont l'aténolol et le bisoprolol, retrouvés également dans la première partie de l'étude. On peut émettre l'hypothèse que ce sont les deux principes actifs les mieux acceptés dans la famille des bêtabloquants.

Dans l'analyse univariée, les patients stabilisés sous nébivolol sont plus nombreux dans le groupe SUBSTITUTION que les patients stabilisés sous les autres principes actifs. Aucun d'entre eux n'est stabilisé dans le groupe GÉNÉRIQUE, groupe qui concerne 60% de notre effectif total.

Ce résultat s'interprète en regardant également le pourcentage des autres principes actifs de bêtabloquants dans le groupe GÉNÉRIQUE, qui ne rentre pas en compte dans la comparaison PRINCEPS vs SUBSTITUTION puisqu'ils sont déjà substitués avant notre période d'étude.

Il n'en est pas de même pour le carvedilol qui n'est pas bien substitué. Rappelons que c'est un des bêtabloquants à prescription restreinte et n'ayant qu'une AMM pour l'insuffisance cardiaque. On peut donc penser que la substitution par le médecin généraliste est plus difficile lors du renouvellement d'ordonnance d'une prescription initiale d'un spécialiste. L'indication « Insuffisance cardiaque » pourrait également être un frein à la délivrance de générique.

L'interprétation pour le métoprolol est plus délicate, car nous avons regroupé le métoprolol succinate et le métoprolol tartrate. Or il n'existe pas de spécialité générique pour le succinate (SELOZOK et LOGIMAX), donc le taux global de spécialités génériques délivrées du METOPROLOL est sous-estimé.

L'analyse multivariée montre que le taux de substitution est lié à l'année de générication du principe actif plutôt qu'au principe actif lui-même. Un principe actif dont les spécialités génériques sont commercialisées depuis moins de 10 ans est associé à une augmentation du taux de substitution. Nous observons donc une dynamique dans la délivrance des spécialités génériques avec un taux de substitution plus important pour les molécules qui rejoignent le répertoire des Génériques dès leur commercialisation. Un principe actif récemment génériqué est bien substitué alors

qu'on pourrait penser que les prescripteurs et les patients auraient plus confiance dans des médicaments dont la date de commercialisation est plus ancienne.

On peut émettre l'hypothèse qu'à cette date (2010-2011), la population française est mieux informée et accepte plus facilement l'arrivée des spécialités génériques en ce qui concerne la classe des bêtabloquants. On peut aussi expliquer cette dynamique par les mesures incitatives (CAPI ou contrat d'amélioration des pratiques individuelles et RO SP = Rémunération sur Objectifs de Santé Publique de la nouvelle convention avec l'Assurance Maladie en 2011) (39) qui permet d'inciter le médecin à prescrire dans le répertoire des génériques en contrepartie d'une rémunération financière si les objectifs sont atteints. Les autres principes actifs génériqués depuis plus de 10 ans sont peu nombreux dans le groupe substitution car ils sont déjà substitués avant la période de notre étude.

B. La littérature et l'utilisation des spécialités génériques de bêtabloquants

Nous n'avons pas retrouvé de publication ou de mise en garde concernant leur utilisation. Lors des 31^{èmes} journées de l'hypertension artérielle, les participants avaient rassuré les prescripteurs : « les raisons de ne pas substituer sont limitées en matière d'HTA, et concernent des situations particulières » (40) : la sévérité de la maladie, le vécu des patients et les idées reçues pour éviter un effet nocebo , et enfin éviter les substitutions successives de générique en générique chez les hypertendus à haut risque cardiovasculaire.

Les génériques semblent présenter un bon rapport bénéfice/inconvénient malgré les suspicions à leur égard. (40)

La prescription d'anti hypertenseurs sous forme générique concerne en 2012 une ordonnance sur trois, et concerne essentiellement les bêtabloquants / IEC / Inhibiteurs calciques. La perception du générique est plutôt bonne en ce qui concerne son efficacité mais moins satisfaisante concernant les effets secondaires, surtout chez les sujets âgés. Il n'y aurait pas d'influence sur l'observance du traitement anti hypertenseur. (41)

Une méta analyse de 47 articles sur les génériques en cardiologie (42) (43) a montré une équivalence clinique par rapport au princeps pour l'ensemble des 7 études comparatives , randomisées concernant les bêtabloquants , de 1989 à 2005 .

Pour ces 47 articles, on note que plus de la moitié des éditoriaux accompagnant ces

études exprimaient cependant une opinion négative de la substitution.

La littérature ne retrouve aucune étude qui ait montré de différences significatives en terme d'efficacité entre princeps et génériques en pathologie cardio vasculaire mais la substitution des anti-hypertenseurs n'a pas fait l'objet de nombreux essais cliniques. (44)

Il n'y a pas de recommandations particulières en ce qui concerne l'utilisation des bêtabloquants génériques dans les autres indications cardio vasculaires.

L'Académie Nationale de médecine recommande de faire un effort de pédagogie pour expliquer que les médicaments génériques, même s'ils ne sont pas identiques aux princeps, sont équivalents et peuvent être parfaitement substitués. (45)

C. Limites et forces de notre étude

Une des limites de cette étude est l'interrogation de la base de données qui ne permet pas d'appréhender les rôles respectifs du prescripteur, pharmaciens et du patient dans la délivrance des génériques.

Une autre limite est que nous n'avons pas l'indication médicale pour laquelle le bêtabloquant a été délivré. C'est pour cette raison que nous avons essayé de définir un profil patient en analysant les co-prescriptions.

Nous n'avons pas pu obtenir les données correspondant aux caractéristiques du prescripteur : sexe, âge, lieu d'exercice qui influencent également la substitution (25), ni savoir quelles étaient les prescriptions hospitalières. Selon l'IGAS, les spécialistes hospitaliers prescriraient plus des médicaments princeps Hors répertoire, et les pharmaciens d'officine hésiteraient davantage à substituer les prescriptions hospitalières. (22)

Les données médico-administratives étant encodées par des agents, des erreurs pourraient exister dans leur saisie conduisant à un biais d'information. Nous avons donc choisi d'exclure toutes les données aberrantes, les doublons dans les délivrances, les patients dont le nombre de boîtes délivrées étaient négatives ou marqué « 0 ».

Enfin, les données obtenues correspondent à des délivrances médicamenteuses et ne sont pas le reflet exact de la consommation réelle des sujets.

Le premier point fort de notre étude est sa puissance, avec un échantillon de patients significatif (217 832 patients) ainsi que la représentativité de la population générale. En effet nous avons des patients affiliés au Régime Général ainsi qu'à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) et au Régime des Salariés Indépendants (RSI).

Les forces de cette étude reposent également sur l'intervalle de temps du recueil des données (un an), et des résultats exprimés à partir des DDD, unité de mesure internationale définie par l'OMS, permettant d'être comparatifs avec d'autres études.

Notre étude porte sur la région Midi Pyrénées, nous ne pouvons pas extrapoler nos résultats à l'ensemble de la population française.

En ce qui concerne la période de l'étude, nous avons volontairement repris la même période que celle du travail de thèse de B.GEORGEL, et ainsi éviter les données de 2012, année de généralisation du tiers payant contre générique.

Il serait intéressant de voir si cette mesure a modifié le taux de substitution en fonction des principes actifs sur l'année 2012.

La délivrance des médicaments après la date de substitution n'a pas été étudiée et nous ne savons pas si le patient reste stabilisé sous générique, ou s'il retourne au princeps, ou s'il alterne la prise Princeps / Générique.

Une autre étude pourrait compléter ce travail et ainsi analyser le taux de maintien sous générique après substitution.

Plus de la moitié de notre effectif, soit 89 468 patients ont été exclus car ils n'étaient ni stabilisés sous princeps ni sous génériques ce qui signifie qu'il y a des substitutions successives. Pourquoi ? Il faut probablement restaurer la confiance chez les prescripteurs et communiquer avec le patient pour éviter cette alternance de médicaments chez des sujets qui sont parfois à haut risque cardio vasculaire. Une enquête pourrait être réalisée auprès de ces patients pour tenter de comprendre ces substitutions successives.

V. Conclusion

Notre étude souligne, grâce aux données du SNIIRAM, qu'il existe des différences statistiquement significatives dans le taux de substitution en fonction des différents principes actifs de bêtabloquant en Midi Pyrénées.

Les facteurs qui semblent liés à cette différence du taux de substitution sont l'âge du patient, son régime d'affiliation, ainsi que l'année de substitution du principe actif.

Cette étude confirme qu'il existe des différences de consommation en fonction du type de population, et qu'il persiste une méfiance vis à vis des médicaments génériques. L'adhésion du patient aux spécialités génériques et la confiance dans la relation avec son médecin est primordiale pour assurer une stabilité dans la délivrance du traitement et l'équilibre de la pathologie.

D'autres freins persistent, et d'autres facteurs restent à étudier pour expliquer ces différences comme les caractéristiques du prescripteur et l'indication pour laquelle le bêtabloquant a été délivré par exemple.

Dès son inscription dans le répertoire des génériques, le principe actif s'inscrit dans une dynamique de substitution. Il faudrait poursuivre l'étude et analyser les délivrances après la date de substitution pour voir le taux de maintien sous générique.

Il serait également intéressant de voir l'évolution du taux de substitution après la période de notre étude, en fonction des diverses incitations et mesures prises pour relancer le marché du générique en France.

VI. Bibliographie

1. GEORGEL B. La substitution par des médicaments génériques en Midi Pyrénées en 2011 : des différences en fonction des classes thérapeutiques ? 55 pages Th. Médecine Générale Toulouse - Paul Sabatier 2012 n°2012TOU1036
2. SOMMET A., GEORGEL B, POUTRAIN J-C, OUSTRIC S, BOURREL R, MONTASTRUC J-L, et al. Différences de taux de substitution des médicaments génériques en Midi-Pyrénées en fonction des classes pharmaco-thérapeutiques. Revue d'épidémiologie Santé Publique. Déc. 2013;61(6):539 544.
3. IMBS. Chapitre 16- Les béta bloquants. Module de pharmacologie Générale DCEM 1 2005/2006. 2003.
4. LEGALERY P. Les béta bloquants. Besançon : service de cardiologie 2001.
5. Anonyme. HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle Recommandations 2005. www.has.fr
6. Anonyme. ESH/ESC Recommandations 2007 ESH/ESC pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/10/EHS-2007.pdf>
7. DAHLOF B., SEVER PS, POULTER NR, WEDEL H, BEEVERS DG, CAULFIELD M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. Sept 2005; 366(9489): 895 906.
8. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. The Lancet. 23 mars 2002; 359(9311): 995 1003.
9. Anonyme. HAS. Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. Note de cadrage. 2010. www.has.fr
10. Anonyme. HAS. Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013. www.has.fr
11. BLACHER J., HALIMI JM., HANON O., et al. SFHTA. Recommandation. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Janvier 2013 <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-l'Adulte.pdf>

12. CHAMONTIN B. Chapitre 130. Hypertension artérielle de l'adulte: épidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle <http://medecine.ups-tlse.fr>
13. BASSAND J., BERTRAND M., VAHANIAN A., FARAH B., Les syndromes coronaires aigus (SCA) HAS 2007. www.has.fr
14. DELAHAYE F., BORY M., COHEN A., et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge de l'infarctus du myocarde après la phase aiguë. Archives des Maladies du cœur et des vaisseaux, 2001; 94, n°7, 696-738.
15. SWEDBERG K., CLELAND J., DARGIE H., et al. ESC. Recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive. Archives des Maladies du cœur et des vaisseaux avril 2006; 99(2):3 79.
16. KOMAJDA M., FORETTE F., AUPETIT JF., et al. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé. Archives des Maladies du cœur et des vaisseaux, Aout 2004; 97 (7/8) 803-822.
17. CALES P. Bétabloquants et cirrhose : quand les commencer et quand les arrêter [Internet]. Association Française de formation médicale continue en Hépatogastroentérologie. 2013 Post'U 135-146
18. Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF). Item 82 : Glaucome Chronique. 2013.
19. ORLANDO-OUAKNINE B., BAUD M., POURRIAT J-L., Accès hypertensif aux urgences 2002. www.sfar.org
20. Anonyme. ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant: aspects cliniques et économiques Octobre 2002 www.has-sante.fr
21. Définition et identification des spécialité génériques d'une spécialité de référence: code de la santé publique, art.L.5121-1 et R.5121-5 et s.
22. IMBAUD D., MORIN A., PICARD S., Evaluation de la politique française des médicaments génériques Rapport IGAS Septembre 2012. 151 pages
23. Anonyme. CNAMTS. La délivrance des médicaments génériques d'un département à l'autre : une importante dispersion. Des tendances de fond aux mouvements de court terme. Point de conjoncture. novembre 2003;(19):18 21.
24. PELLETIER E. La délivrance des médicaments génériques en France métropolitaine. CNAMTS. janvier 2001; Bloc-Notes Statistique n°86 27 pages
25. Anonyme. CNAMTS. Inégale délivrance des médicaments génériques d'un département à un autre. Des tendances de fond aux mouvements de court terme. Point de conjoncture Aout

2004;(28) 23 pages

26. Anonyme. Convention Nationale des pharmaciens titulaires d'officine 2013 www.ameli.fr

27. Anonyme. Dispositif tiers payant contre génériques. 2012. www.ameli.fr

28. Anonyme. La ROSP- Rémunération sur objectif de santé publique. 2013 www.ameli.fr

29. GANTHER J., KRELING D., Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs. *Journal of the American Pharmaceutical Association* 2000; 40(3): 378-83.

30. IMBERT C. Médicaments génériques : attitudes et comportements de patients en médecine générale. 70 pages Th. Médecine générale Paris Sud. 2009

31. DUFLOS C. Etude des déterminants du choix de prescription entre médicaments génériques et médicaments princeps en médecine générale. Th. médecine générale Toulouse Paul Sabatier. Juin 2003 n°2003TOU31050

32. TRIVALLE C. Ne pas substituer. *NPG neurologie- psychiatrie gériatrie*. 2012;(12) 241-242.

33. MAGNAVAL V. La mention « Non substituable » de la prescription à la délivrance : comparaison des points de vue des médecins généralistes libéraux et des pharmaciens d'officine de la région Midi-Pyrénées .55 pages Th. Médecine Générale. Toulouse Paul Sabatier. Juin 2013 n°2013TOU1027

34. Anonyme. Assurance Maladie. Médicaments génériques et « mention non substituable » Résultats d'une étude de l'assurance maladie. Point Presse 6 juin 2012 www.ameli.fr

35. BOUVENOT G., La prescription des médicaments chez la personne âgée. *Académie nationale de médecine*, 2012, 196, nos 4-5, 1031-1035, séance du 29 mai 2012

36. AMAR E., PEREIRA C., DELBOSC A., Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. *Étude DREES*. Nov. 2005;(440):5-12.

37. SINSARD S. Vision des laboratoires pharmaceutiques par des internes de médecine générale grenoblois. 112 pages. Th. Médecine générale. Grenoble. 2012.

38. Anonyme. Rapport INSEE: La France et ses régions : Région Midi-Pyrénées. 2010 www.insee.fr

39. Anonyme, le contrat d'amélioration des pratiques individuelles. 128-131; 2011 sept. www.ameli.fr

40. ROBERT-GERAUDEL A., Génériques : la confiance des prescripteurs reste à la traîne. 23 déc. 2011. The.heart.org

41. HALIMI J-M, PANNIER B, MOURAD J-J, VAÏSSE B, GIRERD X. PO- 13 - Perception et observance des médicaments génériques chez les hypertendus traités en France. *FLAHS*

2012. Annales de cardiologie et d'angiologie déc. 2012 61, n°1HS, p23

42. KESSELHEIM AS., MISONO AS., LEE JL., STEDMAN MR., BROOKHART MA., CHOUDHRY NK., et al. Clinical equivalence of generic and brand name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA J Am Med Assoc. 3 Dec 2008; 300(21): 2514 2526.

43. KESSELHEIM AS., Review: brand-name drugs are not more effective than generic versions for treating cardiovascular disease. Evid Based Med. 6 janv 2009; 14(3): 81 81.

44. JOHNSTON A., STAFYLAS P., STERGIOU GS., Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. Br J Clin Pharmacol. Sept 2010; 70(3):320 334.

45. DAUDIGNY Y. Rapport d'information sur les médicaments génériques SENAT. 2013.

VII. Annexes

Annexe 1 : Taux de substitution et volume de prescription en fonction des classes thérapeutiques (Thèse B.Georgel 2012)

Classes	nom principe actif	taux substitution boites	taux substitution unités	taux substitution DDD	nb DDD/1000 assurés/ jour	date substitution
IPP	Omeprazole	0,938	0,930	0,929	16,03	2005
	Pantoprazole	0,819	0,817	0,807	6,50	déc-08
	Lansoprazole	0,877	0,871	0,862	4,65	2007
	total IPP	0,895	0,887	0,888	27,17	
antidiabétiques oraux	Metformine	0,911	0,916	0,914	13,35	2004
	Glibenclamide	0,693	0,674	0,696	0,91	2005
	Glipizide	0,312	0,206	0,206	0,05	2000
	Gliclazide	0,776	0,786	0,808	9,37	2000
	Glimepiride	0,840	0,844	0,844	3,38	2006
	total ADO	0,860	0,861	0,860	27,07	
antiagrégants plaquettaires	Clopidogrel	0,669	0,669	0,669	15,31	nov-09
	Ticlopidine	0,909	0,909	0,909	0,05	2002
	total AAP	0,670	0,670	0,669	15,36	
antihypertenseurs						
diurétique thiazidique	Indapamide	0,732	0,726	0,733	1,90	1999
Associations	Perindopril/Indapamide	0,159	0,155	0,156	4,19	févr-09
	Spironolactone/Hydrochlorothiazide	0,815	0,824	0,824	1,12	
	Captopril/Hydrochlorothiazide	0,522	0,511	0,511	0,63	2004
	Enalapril/Hydrochlorothiazide	0,698	0,685	0,685	2,18	2005
	Lisinopril/Hydrochlorothiazide	0,769	0,757	0,757	2,61	2005
	Quinapril/Hydrochlorothiazide	0,388	0,393	0,393	0,54	2006
	Benazepril/Hydrochlorothiazide	0,106	0,094	0,094	0,40	2008
	Fosinopril/Hydrochlorothiazide	0,445	0,441	0,441	0,45	2007
	Losartan/Hydrochlorothiazide	0,423	0,412	0,392	4,81	mai-08
	Amiloride/Hydrochlorothiazide	0,377	0,420	0,420	0,66	2000
	Bisoprolol/Hydrochlorothiazide	0,583	0,576	0,587	2,50	2008
	Spironolactone/Altizide	0,815	0,824	0,824	1,12	1999
	total associations	0,546	0,526	0,489	21,19	
	Betabloquants	Propranolol	0,881	0,884	0,849	2,97
Sotalol		0,845	0,845	0,845	2,81	2001
Metoprolol		0,640	0,628	0,612	0,35	1999
Atenolol		0,890	0,898	0,896	7,44	1999
Acebutolol		0,851	0,858	0,857	3,24	1999
Bisoprolol		0,720	0,740	0,803	7,90	2003
Celiprolol		0,852	0,911	0,911	2,19	2002
Nebivolol		0,167	0,160	0,160	7,94	2008
Carvedilol		0,461	0,461	0,471	0,26	2005
total betabloquants	0,720	0,723	0,692	35,08		

**Annexe 2 : Présentation des Béta bloquants (extrait « Les bêtabloquants »
Faculté de médecine de Strasbourg. Pr IMBS 2003)**

DCI	Spécialité (exemple)	mg comp	Puissance	Cardiosélectivité β_1/β_2	ASI	Log P	Elimination rein/foie		T 1/2	Biodisp %	Particularité	
ACEBUTOLOL	SECTRAL*	200 400	0,3	+		+	0,20	R+F	20/80	8	30	
ATENOLOL	TENORMINE*	100 50	1	+	35/1	0	0,01	R	90/10	9	50	Nombreux génériques disponibles
BETAXOLOL	KERLONE*	20	4	+	35/1	0	0,59	F		18	85	Existe également en collyre
BISOPROLOL	SOPROL* DETENSIEL* CARDENTIEL* CARDIOCOR*	1,25 à 10	5	+	75/1	0	/	R+F	50/50	11	88	Validé dans le traitement de certaines insuffisances cardiaques
CARTEOLOL	MIKELAN*	20	/	0		+	/	R	/	6	80	Egalement utilisé en collyre
CARVEDILOL	KREDEX*	6,25 à 25	/	0		0	>1	F	/	8	25	Activité alpha-bloquante Validé dans le traitement de certaines insuffisances cardiaques
CELIPROLOL	CELECTOL*	200	/	+	25/1	+	/	R+F	60/40	5	50	Action agoniste partielle β_2+
LABETALOL	TRANDATE*	200 100	/	0		0	/	R+F	/	6	35	Action alpha-bloquante
METOPROLOL	SELOKEN* LOPRESSOR*	100 200	1	+	20/1	0	/	F	0/100	4	45	
NADOLOL	CORGARD*	80	1	0		0	0,01	R	100/0	20	40	Maintien du débit sanguin rénal
OXPRENOLOL	TRASICOR*	80	1	0		++	0,43	F	0/100	2	55	
PINDOLOL	VISKEN*	5	10	0		+++	0,12	R+F	40/60	4	85	
PROPRANOLOL	AVLOCARDYL*	40	1	0		0	5,39	F	0/100	4	30	
SOTALOL	SOTALEX*	80 160	0,3	0		0	0,01	R	80/20	16	95	Antiarythmique de classe III
TERTATOLOL	ARTEX*	5	/	0		0		F	/	3	60	Possible maintien du débit sanguin rénal
TIMOLOL	TIMACOR*	10	6	0		0	0,30	R+F	20/80	4	75	Egalement utilisé en collyre

Annexe 3: Rapport CNAM-TS Août 2004

Tableau 1 : Le taux de génériques et les caractéristiques des patients, des médecins et des officines

	Taux de génériques	Poids du répertoire	
La clientèle	00 - 03 ans	69,9	9,8
	04 - 14 ans	59,7	13,2
	15 - 69 ans	50,6	20,7
	70 ans et plus	46,3	24,9
	Hommes	51,5	23,1
	Femmes	48,6	20,3
	ALD	44,5	26,2
	Hors ALD	51,9	19,4
	même dpt	50,3	20,8
	hors dpt	49,1	20,2
Les prescripteurs	Moins de 40 ans	52,5	20,9
	40 - 54 ans	50,9	20,5
	55 ans et plus	47,5	20,7
	Hommes	51,0	21,3
	Femmes	48,7	17,6
	Généralistes	51,8	22,4
	Spécialistes	43,2	14,0
	Secteur 1 sans DP	51,5	21,8
	Secteur 2 et DP	42,6	13,0
	Généralistes sans DP	52,2	22,7
	Généralistes avec DP	43,8	15,2
	Spécialistes sans DP	43,9	15,7
	Spécialistes avec DP	41,1	11,9
même dpt	50,2	20,9	
hors dpt	43,1	17,5	
L'officine	Un pharmacien	49,3	20,7
	Deux et plus	50,4	20,7
	Depuis moins de 3 ans	50,6	20,8
	De 4 ans à 10 ans	50	20,4
	De 11 ans à 20 ans	50,2	20,8
	Depuis plus de 20 ans	49,1	20,8

Guide de lecture :

Le « répertoire » représente la liste officielle de tous les médicaments princeps pour lesquels il existe des médicaments génériques. Les médicaments qui font partie du répertoire sont appelés « généricables ». En septembre 2003, les généricables représentaient 9,8 % des boîtes de médicaments délivrées pour des enfants de moins de trois ans. Et parmi ces généricables, 69,9 % ont été délivrés dans leur version médicaments génériques, et les 30,1 % restant ont été délivrés dans leur version médicaments de marque.

Légende :

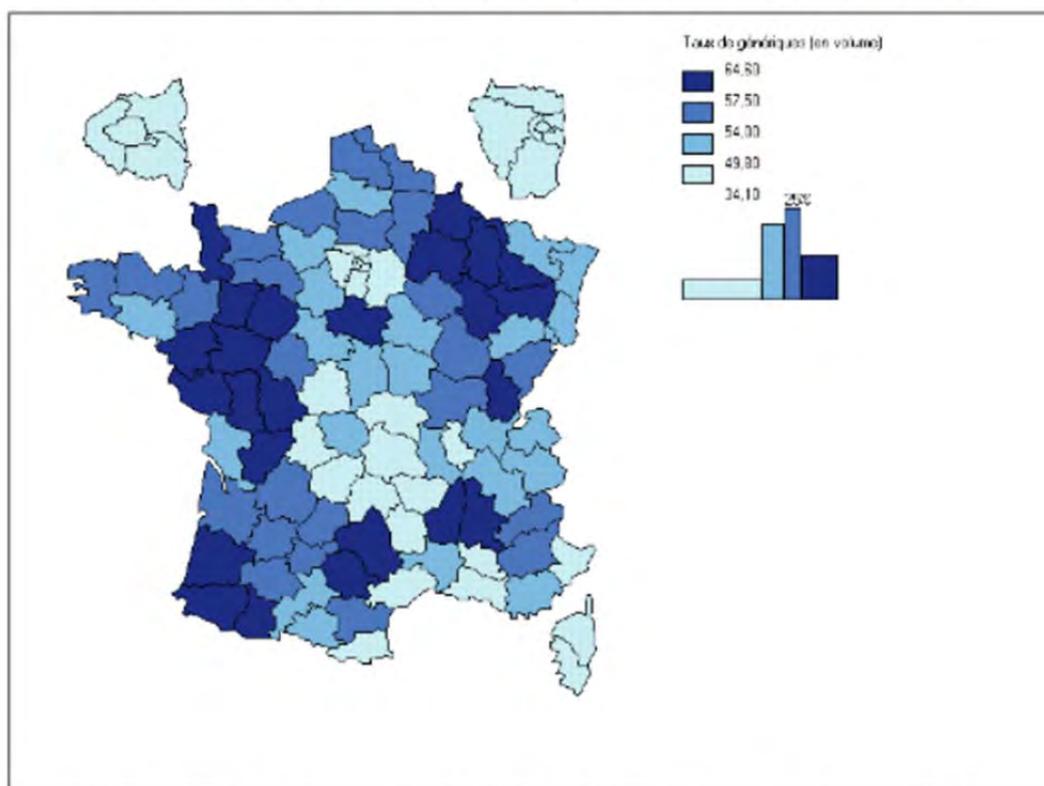
DP = dépassement d'honoraires.

Même dpt = réside (ou exerce) dans le même département que l'officine.

Annexe 4: Point de conjoncture n°19- Novembre 2003. CNAM-TS

Inégale répartition des Génériques sur le territoire Français.

Taux moyens de génériques par département – septembre 2003



N.B. Ici, comme pour septembre 2002, les départements sont classés en quartiles.

Annexe 5 : Tableau du Taux de substitution en fonction Unités, Boîtes, DDD délivrées

CODE_ATC	CLASSE_ATC	Année de Génération	Total						Générique						Principes						Taux substitution		
			Boîtes	% Boîtes	Unités	% Unités	DDD	% DDD	Boîtes	% Boîtes	Unités	% Unités	DDD	% DDD	Boîtes	% Boîtes	Unités	% Unités	DDD	% DDD	Boîtes	Unités	DDD
C07AA05	PROPRANOLOL	1999	138 167	10,1%	6 380 336	12,4%	2 494 188,0	6,9%	123 621	13,7%	5 717 496	16,8%	2 156 463,5	9,4%	14 546	3,1%	662 840	3,8%	337 724,5	2,6%	89,5%	89,6%	86,5%
C07AB02	METOPROLOL	1999	33 398	2,4%	1 158 948	2,2%	1 206 712,5	3,3%	9 663	1,1%	295 950	0,9%	185 330,0	0,8%	23 735	5,1%	862 998	4,9%	1 021 382,5	7,7%	28,9%	25,5%	15,4%
C07AB03	ATENOLOL	1999	192 180	14,1%	7 605 802	14,7%	6 687 068,0	18,4%	169 457	18,8%	6 805 978	20,0%	5 985 050,7	26,0%	22 723	4,9%	799 824	4,5%	701 977,3	5,3%	88,2%	89,5%	89,5%
C07AB04	ACEBUTOLOL	1999	152 673	11,2%	5 438 435	10,5%	3 596 306,4	9,9%	127 401	14,1%	4 625 070	13,6%	2 970 430,1	12,9%	25 272	5,4%	813 365	4,6%	625 676,3	4,7%	83,4%	85,0%	82,6%
C07AA07	SOTALOL	2001	135 638	9,9%	4 069 140	7,9%	2 438 340,0	6,7%	116 116	12,9%	3 483 480	10,3%	2 086 995,0	9,1%	19 522	4,2%	585 660	3,3%	351 345,0	2,7%	85,6%	85,6%	85,6%
C07AB08	CELIPROLOL	2002	57 491	4,2%	2 062 058	4,0%	2 062 058,0	5,7%	49 553	5,5%	1 785 754	5,3%	1 785 754,0	7,8%	7 938	1,7%	276 304	1,6%	276 304,0	2,1%	86,2%	86,6%	86,6%
C07AB07	BISOPROLOL	2003	325 397	23,8%	11 185 422	21,7%	6 970 799,8	19,2%	237 825	26,4%	8 337 186	24,5%	5 666 060,0	24,6%	87 572	18,8%	2 848 236	16,1%	1 304 739,8	9,9%	73,1%	74,5%	81,3%
C07AG02	CARVEDILOL	2005	17 644	1,3%	494 004	1,0%	214 844,0	0,6%	8 273	0,9%	231 616	0,7%	102 461,3	0,4%	9 371	2,0%	262 388	1,5%	112 382,7	0,9%	46,9%	46,9%	47,7%
C07AB12	NEBIVOLOL	2008	153 051	11,2%	6 511 848	12,6%	6 539 550,0	18,0%	21 946	2,4%	890 760	2,6%	918 462,0	4,0%	131 105	28,2%	5 621 088	31,8%	5 621 088,0	42,6%	14,3%	13,7%	14,0%
C07BB07	BISOPROLOL ET THIAZIDIQUES	2008	66 201	4,8%	3 135 121	6,1%	2 025 473,0	5,6%	38 204	4,2%	1 795 020	5,3%	1 180 500,0	5,1%	27 997	6,0%	1 340 101	7,6%	844 973,0	6,4%	57,7%	57,3%	58,3%
C07AB05	BETAOLOL	2013	22 634	1,7%	816 368	1,6%	816 368,0	2,3%							22 634	4,9%	816 368	4,6%	816 368,0	6,2%			
C07AA02	OXPRENOLOL		950	0,1%	38 280	0,1%	31 005,0	0,1%							950	0,2%	38 280	0,2%	31 005,0	0,2%			
C07AA03	PINDOLOL		4 872	0,4%	251 794	0,5%	163 167,3	0,5%							4 872	1,0%	251 794	1,4%	163 167,3	1,2%			
C07AA06	TIMOLOL		1 313	0,1%	39 390	0,1%	19 695,0	0,1%							1 313	0,3%	39 390	0,2%	19 695,0	0,1%			
C07AA12	NADOLOL		8 248	0,6%	230 944	0,4%	115 472,0	0,3%							8 248	1,8%	230 944	1,3%	115 472,0	0,9%			
C07AA15	CARTEOLOL		1 519	0,1%	45 570	0,1%	91 140,0	0,3%							1 519	0,3%	45 570	0,3%	91 140,0	0,7%			
C07AA16	TERTATOLOL		1 777	0,1%	53 310	0,1%	53 310,0	0,1%							1 777	0,4%	53 310	0,3%	53 310,0	0,4%			
C07AG01	LABETALOLOL		12 374	0,9%	426 420	0,8%	236 876,3	0,7%							12 374	2,7%	426 420	2,4%	236 876,3	1,8%			
C07BA02	OXPRENOLOL ET THIAZIDIQUES		370	0,0%	11 100	0,0%	11 100,0	0,0%							370	0,1%	11 100	0,1%	11 100,0	0,1%			
C07BB02	METOPROLOL ET THIAZIDIQUES		725	0,1%	25 890	0,1%	4 315,0	0,0%							725	0,2%	25 890	0,1%	4 315,0	0,0%			
C07BB03	ATENOLOL ET THIAZIDIQUES		6 844	0,5%	279 896	0,5%	186 597,3	0,5%							6 844	1,5%	279 896	1,6%	186 597,3	1,4%			
C07BB12	NEBIVOLOL ET THIAZIDIQUES		784	0,1%	33 300	0,1%	33 300,0	0,1%							784	0,2%	33 300	0,2%	33 300,0	0,3%			
C07CA03	PINDOLOL ET AUTRES DIURETIQUES		463	0,0%	17 604	0,0%	11 736,0	0,0%							463	0,1%	17 604	0,1%	11 736,0	0,1%			
C07DA06	TIMOLOL, THIAZIDIQUES ET AUTRES DIURETIQUES		1 706	0,1%	51 180	0,1%	25 590,0	0,1%							1 706	0,4%	51 180	0,3%	25 590,0	0,2%			
C07FB02	METOPROLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS		12 718	0,9%	537 048	1,0%	17 901,6	0,0%							12 718	2,7%	537 048	3,0%	17 901,6	0,1%			
C07FB03	ATENOLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS		18 345	1,3%	726 472	1,4%	193 725,9	0,5%							18 345	3,9%	726 472	4,1%	193 725,9	1,5%			
TOTAL			1 367 482	100,0%	51 625 680	100,0%	36 246 639	100,0%	902 059	100,0%	33 968 310	100,0%	23 037 547	100,0%	465 423	100,0%	17 657 370	100,0%	13 209 093	100,0%	-	-	-

Annexe 6 : Profil des patients avec co-prescriptions

Ins.Cardiaque	Post IDM	trouble du rythme	migraineux	HTA	GENERIQUE		PRINCEPS		SUBSTITUTION		Total	
					N	%	N	%	N	%	N	%
Non	Non	Non	Non	Non	16 214	72,2	7 521	83,3	5 541	85,0	29 276	77,0
Non	Non	Non	Non	Oui	2 368	10,5	982	10,9	633	9,7	3 983	10,5
Non	Non	Oui	Non	Non	3 755	16,7	411	4,6	334	5,1	4 500	11,8
Oui	Non	Non	Non	Non	121	0,5	118	1,3	12	0,2	251	0,7
Total					22 458	100,0	9 032	100,0	6 520	100,0	38 010	100,0

Annexe 7 : Etude DRESS 2002 : Probabilité de prescrire au moins un générique au cours de la consultation

Variables	Paramètres estimés	Significativité	Odd ratio
Constante	-0,69	***	
Age du patient			
Moins de 13 ans	-0,40	***	0,72
Entre 13 et 24 ans	0,23	***	1,37
Entre 25 et 44 ans	0,08	**	1,17
Entre 45 et 69 ans	0,17	***	1,29
Plus de 69 ans	Référence		
Sexe du patient			
Femme	0,04	**	1,08
Homme	Référence		
CSP du patient			
Employés	Référence		
Agriculteurs	0,26	***	1,29
Artisans et commerçants	-0,32	***	0,73
Aucune	0,06	ns	1,04
Cadres et professions libérales	-0,09	*	0,92
Ouvriers	0,23	***	1,25
Professions intermédiaires	-0,12	***	0,89
Couverture complémentaire			
Couverture complémentaire (hors CMUC)	Référence		
CMU complémentaire	0,20	***	1,21
Pas de couverture complémentaire	-0,20	***	0,81
Diagnostic¹			
Problèmes cardiovasculaires	-0,09	**	0,91
Infection des voies aériennes	0,51	***	1,67
Problèmes gastro-entérologiques	0,09	ns	1,09
Problèmes psychologiques ou psychiatriques	-0,33	***	0,72
Problèmes rhumatologiques	0,68	***	1,97
Prévention	0,02	ns	1,02
Symptômes et syndromes	0,18	***	1,20
Problèmes dermatologiques	-0,06	ns	0,95
Autres	0,05	ns	1,05
Nature du recours			
Affection aiguë	Référence		
Affection chronique	-0,16	***	0,65
Autres	-0,09	**	0,69
Degré de certitude du diagnostic			
Certain	Référence		
Probable	-0,15	**	0,78
En attente	0,06	ns	0,98
Connaissance du patient			
Connu	Référence		
Suivi régulièrement	-0,15	***	0,95
Nouveau	0,25	***	1,41
Nombre de médicaments prescrits	0,12	***	1,13
Part de ruraux dans la population	0,96	***	2,62
Age et sexe du médecin			
Femme de moins de 45 ans	-0,37	***	0,69
Femme de plus de 45 ans	0,29	***	1,34
Homme de moins de 45 ans	0,07	**	1,07
Homme de plus de 45 ans	Référence		
Mode d'exercice du médecin			
Complet	-0,29	***	0,56
Partiel	Référence		
Région d'exercice du médecin			
Ile-de-France	Référence		
Bassin Parisien	0,31	***	1,32
Centre Est	-0,14	***	0,85
Est	0,08	ns	1,05
Méditerranée	-0,24	***	0,76
Nord	0,04	ns	1,02
Ouest	0,10	***	1,08
Sud Ouest	-0,19	***	0,81

1. Pour cette variable, il n'y a pas de modalité de référence dans la mesure où il ne s'agit pas de modalités exclusives d'une même variable mais d'indicatrices stipulant que ce diagnostic a été un des résultats de la consultation.

* significatif au seuil de 90 %.

** significatif au seuil de 95 %.

*** significatif au seuil de 99 %.

Lecture : « Toutes choses égales par ailleurs », une femme a 1,08 fois plus de chances de se voir prescrire au moins un médicament au cours d'une consultation qu'un homme.
Champ : Ensemble des consultations ayant donné lieu à au moins une prescription dans le champ des génériques, N=26 166.

Name: DAUBERCIES

First Name: Pauline

The substitution of beta-blockers in 2011: the difference in the substitution rate based on active substances and associated factors.

Toulouse – 19 September 2014

Objective: Seeking a change in the rate of substitution in the class of beta blockers based on active substances and study the associated factors.

Method: A cross-sectional descriptive study was conducted between March 1, 2010 and February 28, 2011, based on data from SNIIRAM (National inter-schema information system on health insurance), and on the issue in pharmacies of cities, all beta blockers reimbursed (original and generic) in the Midi-Pyrenees region. Using the CIP code, we calculated and compared with DDD substitution rates of each active substance using a Chi² test. An observational prospective cohort study was then performed on the same period, including 38'015 patients. Our primary criterion was the rate of substitution of an original with a generic of the same active substance as a function of different variables. Multivariate analysis using a logistic regression model was performed to assess factors associated with generic substitution compared to the continuation of the original.

Results: There was a statistically significant difference between the rate of substitution of nine active substances of beta-blockers ($p < 0.001$). The degree of substitution varies according to the DDD of the 14% Nebivolol to 89.5% for Atenolol. Factors associated with the substitution are age, regime of affiliation (MSA and RSI) and the date of generication the active substance. Over 56% of patients were excluded because they were not stable under either original or under generic.

Conclusion: Upon registered in the Directory of Generics, the active substance is enrolled in a dynamic of substitution. Nevertheless, this study confirms that there are differences in consumption depending on the type of population and continuing mistrust vis a vis generics. Further studies are needed to evaluate the retention rate under generics after substitution.

La substitution des bétabloquants en 2011: différence dans le taux de substitution et facteurs associés.

Toulouse – 19 Septembre 2014

Objectif : Rechercher une variation du taux de substitution au sein de la classe des bétabloquants en fonction des principes actifs et étudier les facteurs associés.

Méthode : Une étude descriptive transversale a été réalisée entre le 01 Mars 2010 et le 28 février 2011, basée sur les données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie), et concernant la délivrance en officine de ville, de tous les bétabloquants remboursés (princeps et génériques) dans la région Midi Pyrénées.

A l'aide du code CIP, nous avons calculé et comparé en DDD les taux de substitution de chaque principe actif à l'aide d'un test du Chi2.

Une étude de cohorte observationnelle prospective a ensuite été réalisée sur la même période et 38 015 patients ont été inclus. Notre critère principal d'évaluation a été le taux de substitution d'un princeps par un générique du même principe actif en fonction de différentes variables. Une analyse multivariée à l'aide d'un modèle de régression logistique a été réalisée pour évaluer les facteurs associés à la substitution par générique par rapport au maintien sous princeps.

Résultats : Il existe une différence statistiquement significative entre les taux de substitution des 9 principes actifs de bétabloquants ($p < 0,001$). Le taux de substitution en fonction de la DDD varie de 14 % pour le nébivolol à 89,5% pour l'aténolol.

Les facteurs associés à la substitution sont l'âge, le régime d'affiliation (MSA et RSI) et la date de générication du principe actif. Plus de 56 % des patients ont été exclus car ils n'étaient ni stables sous princeps ni sous génériques.

Conclusion: Dès son inscription dans le répertoire des Génériques, le principe actif s'inscrit dans une dynamique de substitution. Malgré cela, cette étude confirme qu'il existe des différences de consommation en fonction du type de population et que la méfiance persiste vis à vis des génériques. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le taux de maintien sous générique après substitution.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Mots-Clés : Substitution – Générique – Bétabloquants - Facteurs

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France

Directeurs de thèse: SOMMET, Agnès - BIREBENT, Jordan