

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Alban PASQUIER

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2017

**Etude descriptive des effets indésirables
médicamenteux liés à une substitution
générique à partir des données de
Pharmacovigilance**

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie – Faculté de Pharmacie de Nantes

Membres du jury : M. Julien MAHE, Praticien Attaché – CHU Nantes
M. Yannick PENEAU, Pharmacien

Remerciements

A Monsieur Pineau Alain, Président du jury

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour les enseignements dispensés au cours des études de pharmacie.

A Monsieur Mahé Julien, directeur de thèse

Je te remercie pour ton encadrement voir ton recadrement durant la réalisation de cette thèse. Nos esprits sportifs ont été très sollicités durant ce parcours. Ta disponibilité, ta complaisance, ton écoute m'ont permis de réaliser cette thèse avec envie.

A Monsieur Peneau Yannick, membre du jury

Pour la confiance que vous m'accordée au quotidien et le plaisir de développer des projets conjointements, pour cette émulation permanente, je suis fier de vous avoir dans mon jury.

A Madame Nazih et Madame Sallenave-Namont,

Pour votre rôle pédagogique dans un moment de doute qui m'a permis d'agir et de réagir afin de réaliser mon parcours plus sereinement. Pour tout cela j'en suis ressorti grandi.

A Monsieur Chenu,

Pour m'avoir accompagné dès le début de mon cursus dans ma vie professionnelle, m'avoir appris avec rigueur mon activité professionnelle et avoir toujours cru en moi.

A vous Mère,

Vous avez toujours été là pour votre fils, pour votre accompagnement inconditionnel durant mes études. Votre disponibilité, votre soutien moral et vos conseils avisés m'ont permis d'accomplir ce merveilleux projet.

A vous Père,

Pour m'avoir apporté une autre vision de mon environnement professionnel et pour ton écoute.

A mon grand frère,

D'avoir toujours été là pour m'accompagner, me soutenir, me challenger dans mes différents projets.

A ma sœur,

Pour ta jeunesse, ton esprit d'aventure et pour la fraternité.

A Célia,

Pour ce partage quotidien d'humour et de joie qui me rend heureux.

Table des matières

Table des matières	3
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	6
Liste des annexes.....	7
Liste des abréviations.....	8
Introduction.....	9
I. Génériques et généralités	10
A. Définition	10
1. Le médicament générique	10
2. Les différents types de génériques.....	11
3. Les excipients	12
a) Définition	12
b) Les excipients à effet notoire.....	12
B. Aspect réglementaire.....	13
1. AMM	13
a) Pour le princeps	13
b) Pour le médicament générique	15
(1) Dossiers.....	15
(2) Passage dans le domaine public du brevet	16
2. Devoir de substitution du pharmacien	17
3. Mention non substituable de la part du médecin	18
4. Tiers payant contre générique.....	19
C. Bioéquivalence.....	21
1. Définition	21
2. Etude de bioéquivalence.....	22
3. Exonération des essais de bioéquivalence.....	24
D. Polémique	24
1. Les études de biodisponibilité	24
2. Les anti-épileptiques.....	26
a) Rappel	26
b) Médicament générique et antiépileptique.....	27
3. Lévothyroxine	28
E. Enjeu économique	31
1. Bilan de la sécurité sociale	31
2. Quelle économie grâce au générique	32
3. Limites à la pénétration du médicament générique.....	33
II. Effet nocebo	34
A. Histoire de l'effet nocebo	34
B. Définition	35
C. Mécanisme de l'effet nocebo	36
1. Axe Psychologique	36

a)	L'attente.....	36
b)	Le conditionnement du patient	37
2.	Axe Neurobiologique	38
a)	La voie de la cholecystokinine	38
b)	La voie de la dopamine	38
c)	Axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien	39
III.	Pharmacovigilance	40
A.	Histoire de la pharmacovigilance.....	40
B.	Définition	41
C.	Organisation de la pharmacovigilance.....	41
1.	En France.....	42
2.	En Europe	44
D.	Traitement des cas de pharmacovigilance	45
IV.	Matériel et méthode.....	46
A.	Objectif.....	46
B.	Type d'étude	46
C.	Sélection des cas	46
D.	Variables recueillies	47
1.	Les patients	47
2.	Données concernant les médicaments.....	47
3.	Données concernant les effets secondaires	47
4.	Les notificateurs.....	48
E.	Analyse statistique	48
F.	Résultats.....	48
1.	Données épidémiologiques.....	48
2.	Médicament.....	49
3.	Les effets indésirables.....	52
4.	Les notificateurs.....	57
V.	Discussion	58
VI.	Conclusion.....	67
	Bibliographie :.....	69
	Annexe.....	77
	Résumé de thèse	

Liste des figures

Figure 1 Schéma récapitulatif du cycle de vie des médicaments	17
Figure 2 Concept de la bioéquivalence	21
Figure 3 Dépenses et recettes de la protection sociale	32
Figure 4 Schéma montrant les effets indésirables observés propres au médicament	36
Figure 5 Répartition par laboratoire générique	50
Figure 6 Répartition des excipients à effet notoire	51
Figure 7 Type de substitution.....	53
Figure 8 Délai d'apparition des effets indésirables	54
Figure 9 Les différents types de notificateurs.....	57
Figure 10 Les parts de marché des génériqueur sur le marché officinal français en %	60

Liste des tableaux

Tableau 1 Extrait du répertoire des médicaments génériques.....	17
Tableau 2 Evolution des prestations de protection sociale (évolution en %, montant en million d'euros)	31
Tableau 3 liste des CRPV et leurs zones d'activité décembre 2016.....	35
Tableau 4 Répartition des médicaments sous la classe ATC.....	41
Tableau 5 Liste des effets secondaires.....	
Tableau 6 Répartition des effets indésirables selon le caractère subjectif ou non subjectif.....	

Liste des annexes

Annexe 1 : liste des excipients à effet notoire	65
---	----

Liste des abréviations

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
ALD : Affection longue durée
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC : anatomique, thérapeutique et chimique
AUC : Aire sous la courbe
BNPV : Base nationale de pharmacovigilance
CCK : cholécystokinine
CCP : Certificats complémentaires de protection
CE : Communauté européenne
CNAM : Caisse national de l'assurance maladie
Cmax : Concentration maximale
CMU : Couverture médicale universelle
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CSP : Code de la santé publique
DCI : dénomination commune international
EMA : Agence européenne du médicament
ENN : Excipient à effet notoire
FDA : Food and Drug Administration
IC : Intervalle de confiance
IV : intra veineuse
MedDRA : Dictionnaire médical des affaires réglementaires
P & R : Prix et remboursement
PIB : Produit intérieur brut
PT : Terme préférentiel
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
ROSP : Rémunération sur objectif de santé publique
SOC : System Organ Class (Classification par discipline médicale)
SSC : Surface sous la courbe
TPCG : Tiers payant contre générique
TFR : Tarif forfaitaire de responsabilité
TSH : Thyroïd stimulating hormone
UE : Union européenne
UNCAM : Union national des caisses d'assurance maladie

Introduction

Depuis son arrivée en 1981, diverses décisions réglementaires ont permis de voir le médicament générique, sur le marché français, connaître une forte croissance ces dernières années. De façon concomitante, le médicament générique a suscité un certain nombre d'inquiétudes, notamment vis-à-vis de sa qualité et de son efficacité. Plus récemment, la publication d'un rapport par l'académie nationale de médecine, très circonspect sur les génériques, a relancé la problématique.(1)

Pourtant un médicament générique doit réglementairement posséder la même composition qualitative et quantitative en principe actif, garant de l'activité pharmacologique du médicament, et doit prouver une équivalence de biodisponibilité avec une spécialité de référence.

Cependant, ce principe d'égalité de réponse thérapeutique pour un profil biopharmaceutique comparable (bioéquivalent), ne tient pas compte des facteurs psychologiques et/ou facteurs externes qui participent à l'effet thérapeutique, indépendamment du principe actif lui-même. Ces facteurs se traduisent par les effets appelés *placebo* et *nocebo* qui viennent modifier la réponse thérapeutique. La reconnaissance de ces effets indésirables est donc importante afin de les distinguer des effets indésirables dont l'origine repose sur des mécanismes purement pharmacologiques et donc attribuables à l'action du principe actif. Partant de ce principe, le profil de sécurité entre médicament générique et médicament princeps doit être identique. Les obligations de pharmacovigilance étant identiques pour les médicaments génériques et les médicaments princeps, il nous est apparu intéressant d'analyser les données issues du réseau français de pharmacosurveillance afin d'explorer cette question de recherche.

Après avoir défini le terme de médicament générique, nous explorerons les mécanismes à l'origine de l'effet *nocebo*. Nous présenterons par la suite, les résultats de notre étude réalisée à partir des données d'effets indésirables médicamenteux recueillis au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes notifiés dans un contexte de substitution générique.

I. Génériques et généralités

A. Définition

1. Le médicament générique

Le médicament générique correspond à la copie d'un médicament princeps (*princeps* signifiant premier en latin) dont le brevet et le certificat complémentaire de protection sont tombés dans le domaine public.

A l'occasion de la décision du 21 mai 1981, la Commission de concurrence définit pour la première fois le médicament générique par les termes suivants : « on entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme des génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous dénomination commune internationale (DCI) ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabricant ».

Cette définition s'est vu être précisée par d'autres textes de loi :

L'ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 redéfinit le contenu et la qualité de ces produits : « on entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées »

La loi du 23 décembre 1998 introduit la notion de spécialité de référence : « une spécialité ne peut être considérée comme spécialité de référence que si elle bénéficie d'une autorisation clinique complète et si elle est ou a été commercialisée en France ».

La loi du 13 août 2004 précise que les dérivés chimiques d'un principe actif doivent être considérés comme un même principe actif : « les différents sels, esters, éthers, isomères,

mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ».

La définition actuelle du médicament générique dans le code de la santé publique date de 2008 : « Sans préjudice des articles L.611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle : on entend par spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation. Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ».

2. Les différents types de génériques

Il est possible de différencier plusieurs catégories de médicaments génériques :

- **les auto-génériques** : ils ont la même molécule, le même dosage, la même forme galénique et les mêmes excipients. Dans leur grande majorité, ils sont produits au même endroit et par le même laboratoire. Ce qui diffère entre la molécule princeps et l'auto-générique, c'est le contenant législatif. En effet, pour les auto-génériques les essais de bioéquivalence ne sont pas rendus obligatoires.

- **les médicaments similaires** : ils ont le même principe actif, la même forme galénique et le dosage est identique mais les excipients changent.

- **les médicaments assimilables ou apparentés** : leur principe actif peut être présent sous une forme chimique différente (un sel à la place d'une base), et leurs excipients ainsi que la forme galénique peuvent varier (comprimé à la place d'une gélule).(2)

3. Les excipients

a) Définition

Lorsqu'il est rapporté au terme de médicament, l'excipient désigne toute substance autre que le principe actif. Il n'a aucune activité pharmacologique recherchée. Tous les médicaments, génériques et princeps, ont des excipients.(3)

Les excipients servent à faire parvenir le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir. Ils ont un rôle dans la résorption et la stabilité du médicament et permettent sa dissolution correcte. Ils conditionnent également son aspect, sa couleur et son goût.

Un générique peut contenir des excipients différents du princeps ou les mêmes excipients mais à des concentrations variables. Certains de ces excipients peuvent faire partie de la liste des excipients à effet notoire (EEN) établie par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

b) Les excipients à effet notoire

On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. (Article R.5121-1 8° du Code de la Santé Publique-CSP).

La liste des EEN a été remise à jour par la Commission Européenne avec des propositions de libellés pour les annexes des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). (Annexe 1 p78 47 excipients)

Les recommandations européennes annulent et remplacent les recommandations élaborées par l'Afssaps (Ex-ANSM) en 1999. Par ailleurs, il a été décidé que les excipients actuellement

indiqués dans les AMM nationales selon les recommandations françaises de 1999, ne seraient pas repris dans les futures AMM nationales.

Un document, basé sur le Guideline Européen de 2003 a été élaboré par l’Afssaps, afin de traduire en français les libellés européens et d’intégrer les propositions de libellés dans les annexes. (Annexe X)

Ce document se présente sous forme de fiches pour chacun des EEN indiqué dans le Guideline de la CE. Une fiche a été élaborée pour chacun des EEN en fonction

-1/ de la voie d’administration

-2/ des doses seuils de l’EEN

- 3/ avec les libellés concernant l’effet notoire à inclure dans les rubriques des annexes correspondantes.

Ce document doit servir de recommandations pour les titulaires afin de faciliter la mise à jour des annexes des AMM, quand le produit contient un ou plusieurs de ses EEN.

Ces excipients sont bien identifiés et listés dans une ligne directrice européenne(4).

B. Aspect réglementaire

1. AMM

L’AMM constitue un préalable obligatoire à toute possibilité de commercialisation d’une spécialité pharmaceutique. Elle est également indispensable avant la demande d’inscription au remboursement par l’Assurance Maladie. (5)

a) Pour le princeps

Le développement d’un médicament est strictement encadré par la loi et peut nécessiter jusqu’à quinze années de recherche, tests précliniques, essais cliniques, essais relatifs au développement industriel et au mode d’administration ainsi que de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...).

L'ANSM donne une autorisation pour la réalisation des essais cliniques et valide les lieux de leur réalisation ainsi que les modalités des tests de tolérance, effectués sur des sujets volontaires non malades(Phase I), puis sur un nombre restreint de malades(Phase II) et sur des centaines de malades voire des milliers(Phase III) avant commercialisation.

Toutes ces informations vont constituer le dossier d'AMM, indispensable pour tous les médicaments fabriqués industriellement et validée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) ou nationales (ANSM).

Pour un médicament, les entreprises pharmaceutiques disposent de différents types de procédures pour obtenir une AMM. La procédure centralisée permet l'obtention d'une AMM valable dans tous les états membre de l'UE (Union Européenne). Un laboratoire peut toutefois choisir de demander une AMM simultanément dans plusieurs états membres si aucune autorisation n'a été délivrée au préalable dans l'Union Européenne, grâce à la procédure dite décentralisée. Lorsqu'une AMM a déjà été attribuée dans un état membre de l'UE, un laboratoire d'un autre état membre peut obtenir une AMM pour ce même médicament selon la procédure de reconnaissance mutuelle. Ces trois procédures communautaires de demande d'AMM sont également utilisées lorsque le médicament est innovant. Selon le type de procédure communautaire, l'Agence européenne ou le laboratoire choisit respectivement l'Etat rapporteur ou l'Etat référent (l'ANSM est le rapporteur pour la France auprès de l'Agence européenne). La procédure nationale quant à elle, permet d'obtenir une AMM valable dans un seul état membre de l'Union Européenne. En France, l'ANSM évalue le produit selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité : le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés. Après l'évaluation scientifique, les commissions de l'Agence décident de donner un avis favorable ou non, ou bien demandent un complément d'information. Le directeur général de l'ANSM rend la décision finale d'autoriser la mise sur le marché.

L'AMM peut être suspendue ou retirée à tout moment (article R-5139 du CSP) si :

- Il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi,

- L'effet thérapeutique fait défaut,
- La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,
- Il apparaît que les renseignements fournis sont erronés,
- Les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies,
- L'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues. (5)

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice pour le patient accompagnent toujours l'AMM.

b) Pour le médicament générique

(1) Dossiers

L'AMM des médicaments génériques repose sur le processus d'évaluation appliqué à l'ensemble des médicaments.

Le dossier d'AMM d'un médicament générique doit contenir les données permettant de garantir et d'évaluer sa sécurité, sa qualité et son efficacité d'emploi, ainsi que les données pharmaceutiques et biopharmaceutiques. L'évaluation du médicament générique passe également par l'analyse du dossier pharmaceutique qui doit réunir les éléments suivants :

- La qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières des excipients, caractérisation des impuretés de synthèse et de dégradation, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini),
- La reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle)
- Le maintien de cette qualité (études de stabilité)
- La similarité du médicament générique au médicament d'origine, assurée par des études de bioéquivalence (voir chapitre suivant).

Les études précliniques (toxicologiques) et cliniques ne sont pas exigées car le principe actif a déjà fait l'objet de ces études lors de la demande d'AMM du princeps, cependant l'absence d'étude doit toujours être justifiée dans le dossier de demande d'AMM générique.

Cette évaluation peut être complétée par une inspection. C'est notamment le cas lorsqu'il peut exister des doutes sur la robustesse des données.(6)

(2) Passage dans le domaine public du brevet

Un brevet protège les princeps et confère à leur titulaire une exclusivité commerciale territoriale et temporaire en contrepartie de la divulgation du brevet au public.

Dans l'industrie pharmaceutique on peut distinguer plusieurs types de brevet (de produit, de procédé, d'indication thérapeutique et relatif au biotechnologique).

Le brevet dans le domaine pharmaceutique dure 20 ans, mais à la différence des autres domaines industriels, une fois déposé la molécule fera encore l'objet de recherche, et d'essais pendant une dizaine d'années.

Par conséquent, entre le dépôt du brevet et l'obtention de l'AMM le princeps est protégé commercialement pendant une dizaine d'année. Cependant il existe en Europe le certificat complémentaire de protection qui peut prolonger la durée de protection de cinq ans supplémentaire. Ce qui permet une protection moyenne du médicament pendant quinze ans.

Lorsque le brevet arrive à son terme l'invention tombe dans le domaine public. Le médicament générique peut copier le princeps légalement. Il devient alors possible pour un génériqueur de demander l'autorisation de mise sur le marché. Comme vu précédemment la demande d'autorisation se fait avec un dossier allégé sans essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques.

Un médicament générique peut donc être commercialisé au plus tôt 10 ans après la première AMM du médicament de référence et au plus tard 15 ans après. (Figure 1)

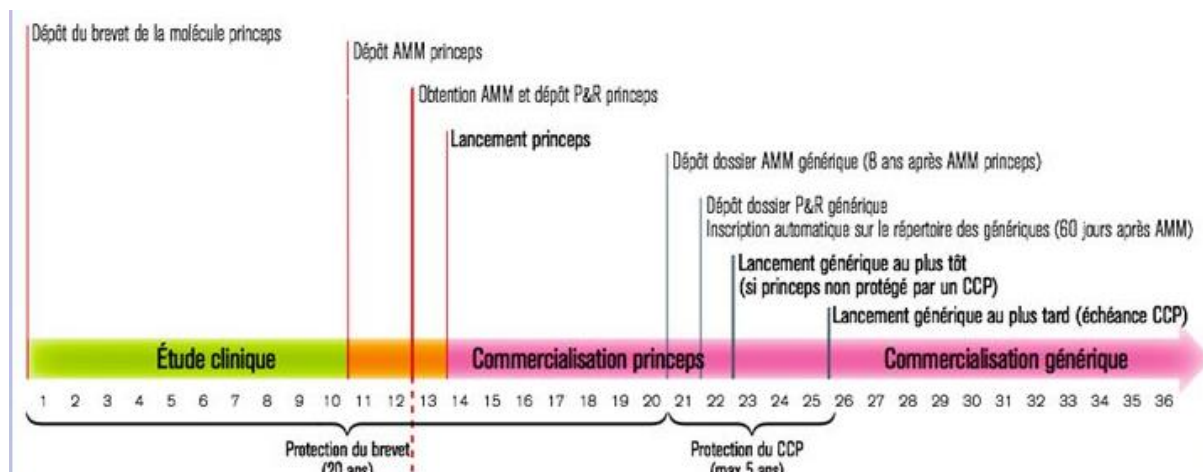


Figure 1 Schéma récapitulatif du cycle de vie des médicaments (7)

2. Devoir de substitution du pharmacien

La loi du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale a autorisé le pharmacien au droit de substitution (défini par l'article L5125-23 du Code de la Santé Publique). Ce qui permet au pharmacien dès le 12 juin 1999, de substituer un médicament princeps par un médicament générique appartenant à un groupe générique (tableau 1) (regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques) lors d'une délivrance. Le pharmacien peut également substituer un générique par un autre s'ils font partie du même groupe de générique. Les groupes génériques sont référencés dans un répertoire générique publié par l'ANSM(8).

Tableau 1 Extrait du répertoire des médicaments génériques(8).

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant, ASTRAZENECA, ASTRAZENECA - COURBEVOIE (exploitant).	Saccharose
G	ESOCIFAR 40 mg, comprimé gastro-résistant, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), MEDIPHA SANTE, MEDIPHA SANTE - COURTABOEUF (exploitant).	
G	ESOMEPRAZOLE ALTER 40 mg, comprimé gastro-résistant, LABORATOIRES ALTER, LABORATOIRES ALTER - VILLEBON SUR YVETTE (exploitant).	Saccharose

G	ESOMEPRAZOLE ALTISO 40 mg, comprimé gastro-résistant, (L'AMM de cette spécialité est supprimée), MEDIPHA SANTE, MEDIPHA SANTE - COURTABOEUF (exploitant).	
S	ESOMEPRAZOLE ARISTO 40 mg, gélule gastro-résistante, ARISTO PHARMA GMBH, ARISTO PHARMA GMBH - BERLIN (exploitant).	

R : la spécialité de référence

G : les génériques

S : les spécialités substituables

Ce nouveau volet de la réglementation est scrupuleusement encadré et réservé aux spécialités génériques. Mais elle a avant tout une notion économique car seul les médicaments bio équivalents moins couteux que leur princeps sont concernés.

La modification du CSP a été nécessaire pour rendre cette mesure applicable, car jusqu'à présent le pharmacien avait le droit de substitution dans des situations exceptionnelle (garde, rupture de stock...).

3. Mention non substituable de la part du médecin

Le choix absolu du prescripteur reste inchangé avec le droit de substitution. Le pharmacien peut substituer comme défini dans l'article L5125-23 du CSP « peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité de même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription ». Cependant le médecin doit pouvoir expliquer les raisons de son refus de substitution auprès de la Caisse National Maladie. Elles doivent être justifiées pour des raisons de ne pas nuire au patient et garantir l'efficacité des soins. C'est le décret du 11 juin 1999 qui limite le droit d'opposition à la substitution, accordée au prescripteur.

En pratique, la mention expresse « non substituable » doit être manuscrite, non abrégée, et notée en regard de chaque spécialité concernée (article R 5125-24).

4. Tiers payant contre générique

Le tiers payant contre générique (TPCG) permet au patient de bénéficier du tiers payant s'il accepte le générique ce qui correspond à une avance des frais par le pharmacien. Si le patient refuse la substitution du médicament princeps par un générique inscrit aux groupes des génériques, alors il ne peut pas avoir droit à l'avance des frais sur le médicament générique refusé (sur le reste de l'ordonnance il a droit au tiers payant). Dans ce cas, le pharmacien est réglé par le patient pour le médicament non substitué. Le professionnel de santé fait alors une feuille de soin papier que doit compléter l'assuré. Il enverra par la suite à sa caisse d'assurance maladie une copie de l'ordonnance ainsi que sa feuille subrogatoire pour se faire rembourser au prix du princeps (9).

Le tiers payant contre générique a dans un premiers temps été testé dans 8 départements en 2006, puis il a été mis en place, dès 2007, dans les 22 départements qui n'ont pas atteint l'objectif de 70% de substitution en 2006 (avenant n°2) par les partenaires conventionnels (UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) et les trois organisations syndicales représentatives des pharmaciens (la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine et l'Union Nationale des Pharmacies de France)). Ce dispositif a stimulé l'augmentation du taux de substitution générique en France, les années suivantes il a été progressivement élargi à l'ensemble du territoire. (7).

Puis dans le cadre de la signature de l'Arrêté du 4 mai 2012, publié au Journal officiel du 6 mai 2012, les partenaires conventionnels ont décidé de renforcer ce dispositif TPCG, lors de la commission paritaire nationale du 6 juin 2012, en mettant en place une action nationale relative au respect de l'application du TPCG, désormais généralisé à l'ensemble du territoire et à tous les assurés sans exception, y compris les bénéficiaires de la CMU (Couverture Médicale Universelle) ou de l'Aide Médicale d'Etat, des assurés atteints d'une affection de

longue durée (ALD) ou victime d'un accident de travail ou d'une maladie professionnelle, et quel que soit leur régime d'affiliation (régime général des salariés, régime agricole, régimes des indépendants). (10)

Ce renforcement de la politique du TPCG a porté ses fruits. Selon les chiffres des caisses d'assurance maladie, le taux moyen national de substitution a bondi à 83,9 % au 26 décembre 2012 (contre 71 % début 2012), permettant en année pleine une économie supplémentaire de 200 millions d'euros. (11)

Les molécules concernées par le dispositif TPCG sont celles de la totalité du Répertoire conventionnel de l'ANSM à l'exception :

- des molécules sous TFR (Tarif Forfaitaire de Responsabilité) (12) (ex : Glucor®, Gaviscon®,...)
- des médicaments comportant la mention « non substituable »
- des médicaments de marque « princeps » ayant un prix inférieur ou égal à celui des génériques (ex : Lexomil® avec son générique le bromazepam)
- le dispositif « Tiers payant contre génériques » ne s'applique pas pour certains médicaments à marge thérapeutique étroite : les antiépileptiques (lamotrigine, lévétiracétam, topiramate et valproate de sodium) et une hormone thyroïdienne (lévothyroxine). Ces molécules ont été exclues du dispositif « Tiers payant contre génériques » au vu de la recommandation d'encadrement de la substitution de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il est à noter, cependant, qu'à ce jour, aucune preuve n'a été apportée qu'il existe un risque à substituer ces molécules par des spécialités génériques. (13) En plus de ces médicaments à marge thérapeutique étroite, deux autres molécules ont été exclues du dispositif « Tiers payant contre génériques ». C'est le cas d'un traitement substitutif aux opiacés (buprénorphine) et d'un immunosuppresseur (mycophénolate mofétil). (14)

C. Bioéquivalence

Comme précisé précédemment, il faut s'assurer d'une similarité entre médicament de référence et médicament générique. Les études de bioéquivalence permettent de s'assurer que le devenir du principe actif dans l'organisme est équivalent entre le médicament générique et la spécialité d'origine.

1. Définition

On définit la bioéquivalence par l'équivalence des biodisponibilités, cette dernière est elle-même définie par l'article R.5143-9 du code de la santé publique comme la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action(15). (Figure 2)

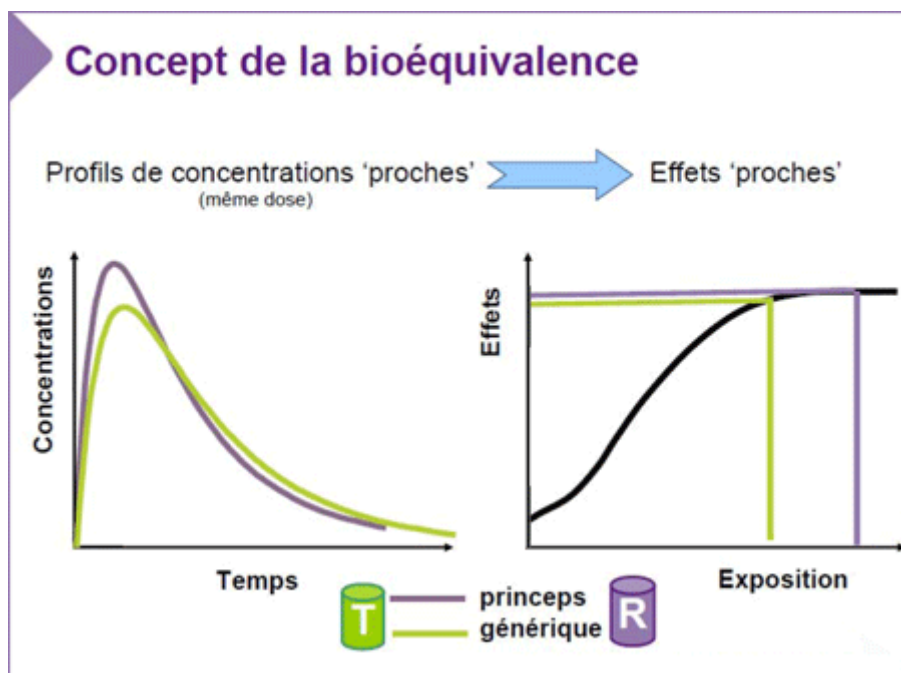
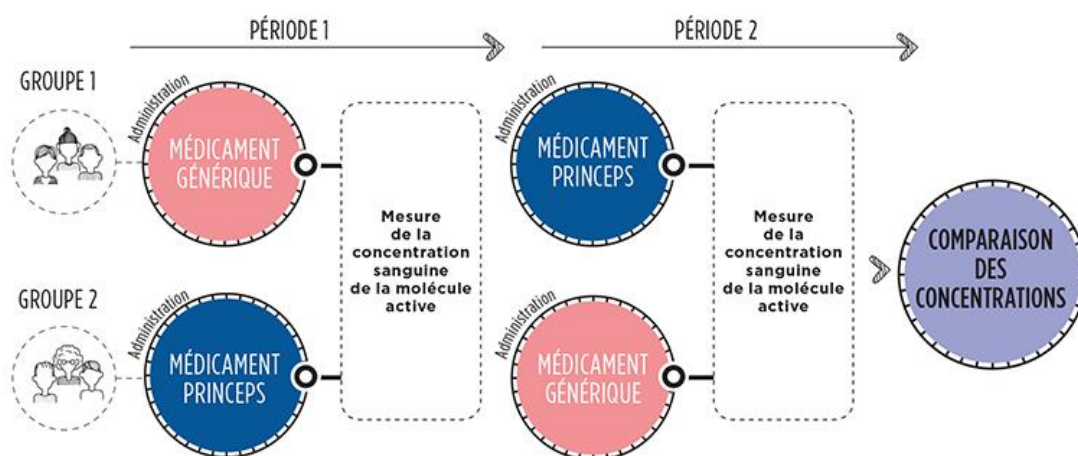


Figure 2 Concept de la bioéquivalence

2. Etude de bioéquivalence

Une étude de bioéquivalence est dictée par les règles générales de Bonnes Pratiques Cliniques décrites dans une ligne directrice Européenne. Le choix des sujets, la randomisation, les critères de jugement avec les bornes, les différents temps et les conditions de prélèvement ou de conservation des échantillons, la durée de l'étude doit être strictement précisés avant le début de l'étude. La méthode de dosage des échantillons doit être sensible, reproductible et préalablement validée.

Un essai de bioéquivalence est en général mené selon un plan croisé à deux séquences de deux périodes, c'est-à-dire que chaque sujet reçoit dans un ordre aléatoire chacun des deux médicaments à comparer. Une seule dose de chaque médicament est administrée lors de chaque séquence à chacun des sujets. Une période de wash-out (intervalle libre sans traitement) d'au moins cinq fois la demi-vie d'élimination doit être observée entre les deux administrations (*figure 3*). Toutes les sources de variabilité sont minimisées pour essayer d'isoler au maximum le paramètre étudié. Par conséquent, le groupe de sujets doit être homogène (âge, sexe, ratio, poids). D'autre part, les conditions d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons sanguins, la prise d'aliments et de lipides, les heures de levée et de coucher sont strictement standardisés.(16)



- Étude réalisée chez des volontaires sains, afin de réduire la variabilité interindividuelle inhérente à la maladie.
- Essai croisé : chaque volontaire est son propre témoin.

Figure 3 Schéma des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques(17)

On établit une bioéquivalence par comparaison des aires sous courbes de concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) et des pics de concentration maximum en principe actif (Cmax). Deux médicaments sont bio-équivalents si les bornes de l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90) du ratio générique *versus* princeps calculées pour les moyennes géométriques de l'AUC et pour Cmax sont incluses dans l'intervalle [- 20 %, + 25 %](18). Cet intervalle de [80 % ; 125 %] a été défini au niveau international en considérant qu'une variation du ratio des moyennes jusqu'à 20 % n'a que peu de conséquences cliniques (efficacité/sécurité). L'intervalle de confiance toléré lors des tests de bioéquivalence entre génériques et princeps est similaire à ce qui peut exister entre 2 personnes différentes (variation intra-individuelle) prenant le même médicament, puisque le taux d'absorption dans le sang diffère d'une personne à l'autre. Les bornes de l'IC90 sont contraignantes et garantent d'une équivalence cinétique étroite.

L'interprétation de ces bornes est sujet à certaines erreurs et il est parfois écrit qu'entre un générique et un princeps il existe une variation de l'AUC (et donc de biodisponibilité) qui peut varier de - 20 à + 25 %. Dans un article paru dans *Lancet Neurology* (19), il est indiqué que la règle du [20 %, +25 %] peut entraîner une augmentation de 56 % ou une diminution de 36 % de biodisponibilité lors d'un changement entre générique et princeps. Ces valeurs proviennent du fait que les auteurs ont appliqué cet intervalle au ratio des AUC et non à l'IC 90 du ratio des AUC. Cette erreur d'interprétation est retrouvée sur des sites médicaux institutionnels français ainsi que de nombreux sites Web de presse grand public et d'associations de patients (19).

Par ailleurs, la FDA (Food and Drug Administration) a constaté, dans une analyse rétrospective incluant 2 070 études de bioéquivalence soumises entre 1996 et 2007 dans des dossiers de médicaments génériques que la différence des AUC et Cmax entre médicament générique et médicament princeps était en moyenne inférieure à 5 %.(20)

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent être à l'origine de différences importantes d'efficacité ou de tolérance.

C'est pourquoi, pour ces médicaments, l'intervalle d'acceptabilité de la bioéquivalence est resserré ([90 % ; 111 %]).

3. Exonération des essais de bioéquivalence

En France, les critères de dispense de ces essais de bioéquivalence sont principalement basés sur l'absence de risque représenté par le générique. D'après l'article 55121-9 du Code de la Santé Publique, le directeur de l'ANSM peut exonérer un générique des études de bioéquivalence si la spécialité répond à au moins une des deux conditions suivantes : - Le dossier d'AMM du générique correspond à une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence et les techniques, le lieu de production et l'origine du principe actif sont identiques à ceux du princeps ;

- La biodisponibilité du générique n'est pas susceptible de différer de celle du princeps, compte tenu des différentes données (composition qualitative et quantitative, voie d'administration (ex : forme IV), contrôles et mode de préparation, essais comparatifs de dissolution in vitro...).

D. Polémique

La polémique autour des médicaments génériques est ancienne et régulièrement relancée, à propos du fait que le médicament générique ne serait pas aussi efficace que le médicament princeps. Le dossier d'AMM allégé, le moindre coût de vente, des études de bioéquivalences critiquées sont autant d'éléments participant à cette polémique et freinant l'utilisation de ces médicaments.

1. Les études de biodisponibilité

Les études de biodisponibilités présentent certaines limites. C'est une approche qui a l'inconvénient de s'attacher principalement à une comparaison de moyennes dans une population en délaissant l'interaction patient-médicament.

Par ailleurs, la comparaison est réalisée entre un médicament générique et un médicament princeps mais jamais entre deux spécialités génériques entre elles, ce qui pourrait poser problème lors d'un switch réalisé entre deux spécialités génériques puisqu'aucune bioéquivalence n'est démontrée. En effet deux spécialités génériques qui sont distinctement, bioéquivalentes à un même princeps ne signifie pas que les deux génériques sont bioéquivalents entre eux. (21)

Au-delà des molécules à index thérapeutique étroit, la bioéquivalence n'est pas aisément garantie pour les médicaments à cinétique non linéaire, les molécules à faible solubilité dans l'eau ou encore à faible perméabilité intestinale. Ces critères diminuent l'absorption et donc la biodisponibilité d'une molécule. La mise au point de la formule galénique est donc plus délicate. Si les excipients d'un médicament qui a déjà une biodisponibilité faible sont modifiés, le risque est de perturber l'équilibre de libération et d'absorption qui avait été trouvé pour le princeps. (22) (23)

De plus, les essais de comparaison de bioéquivalence sont réalisés chez des volontaires sains (18-55 ans) ne prenant aucun autre médicament, et non-fumeurs. Leur nombre de sujet nécessaire est calculé en fonction de la variabilité du paramètre étudié et de la puissance statistique recherchée. Il reste souvent compris entre 24 et 36 sujets (le minimum requis étant 12).(24)

Si une molécule représente un risque pour des individus sains, alors l'étude de bioéquivalence sera réalisée sur des patients malades (ex : oncologie).

On peut penser que la variabilité de la cinétique des génériques sera plus importante dans la population malade que dans la petite population des volontaires sains testés(25). Les conséquences de cette variabilité seront évidemment plus marquées avec les médicaments à marge thérapeutique étroite (21). Pour la FDA (26), les médicaments à marge thérapeutique étroite sont définis comme des médicaments dont la concentration minimale toxique est inférieure à 2 fois la concentration minimale efficace chez l'homme, ou nécessitant un ajustement de posologie et une surveillance précautionneuse du patient. De plus, les immunosuppresseurs sont des médicaments nécessitant un suivi thérapeutique pharmacologique, c'est-à-dire l'ajustement individuel de la dose sur la base d'un marqueur

d'exposition systémique. La valeur cible de ce ou de ces marqueurs d'exposition est alors définie comme la concentration pour laquelle le meilleur rapport bénéfice / risque est obtenu dans la population (ou dans un groupe défini de patients).

2. Les anti-épileptiques

a) Rappel

L'épilepsie touche 400 à 500 000 personnes en France dont environ deux tiers sont équilibrés par le traitement, alors que pour environ un tiers d'entre elles les crises persistent en dépit d'une bonne observance du traitement (épilepsie pharmacorésistante). De nombreux facteurs favorisants peuvent provoquer une crise (stress, prise d'alcool, manque de sommeil, non observance du traitement). La survenue d'une seule crise chez des patients contrôlés peut avoir des conséquences déstabilisantes pour la vie du patient. Enfin, l'une des particularités de l'épilepsie est la survenue d'une crise de façon aléatoire, ce qui peut constituer une crainte permanente pour certains patients (anxiété anticipatoire). L'anxiété anticipatoire est donc un facteur à prendre en compte dans l'éventuel déclenchement d'une crise(27).

Environ un tiers des médecins sollicités signalent qu'ils ont rencontré des problèmes : soit des cas de récurrences de crises chez des patients équilibrés, soit des cas d'aggravation d'une épilepsie non équilibrée, soit l'apparition d'un effet secondaire nouveau. De tels événements pourraient survenir soit lors de la substitution d'un médicament princeps par un médicament générique, soit lors d'un changement de médicament générique.

Cependant, il faut tenir compte de la dimension psychologique autant que la dimension pharmacologique dans la prescription des médicaments antiépileptiques.(28)

b) Médicament générique et antiépileptique

En France en 2007, une enquête de Pharmacovigilance a été réalisée sur la période du 31/10/2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30/09/2007. Les requêtes ont porté sur les cas de convulsion et recrudescence de crises et inefficacité, enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans les bases de données des laboratoires commercialisant des médicaments princeps et/ou des médicaments génériques antiépileptiques.

Au terme de cette enquête, il a été conclu que la substitution princeps/générique est un facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques, particulièrement pour l'acide valproïque et la lamotrigine. Pour l'acide valproïque, antiépileptique à marge thérapeutique étroite, l'influence de variations, mêmes minimales, des concentrations plasmatiques pourrait être envisagée. Cependant, l'absence de signal évident pour la carbamazépine ne va pas dans le sens de cette hypothèse. Le signal sur la lamotrigine, n'ayant pas ce problème de marge thérapeutique étroite, pourrait conforter l'hypothèse de la particularité de la substitution chez le patient épileptique. Ces données sont cependant à interpréter avec prudence car les observations concernant les génériques sont en général peu documentées. Il semblerait important de confirmer ces données au travers d'études rigoureuses, permettant d'obtenir des observations plus fiables.(29)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a donc conclu que des observations issues de la notification spontanée suggèrent que la substitution pourrait être à l'origine d'un déséquilibre de l'épilepsie chez des patients préalablement équilibrés.

Néanmoins, les données ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique. Les membres de la Commission Nationale ont souligné que les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps. En revanche, elle souhaite que soit rappelé aux prescripteurs la possibilité d'exercer leur droit d'exclusion de la substitution en apposant, sur leurs ordonnances, « non substituable » avant la dénomination de la

spécialité antiépileptique prescrite (qu'il s'agisse d'un médicament princeps ou d'un médicament générique). La Commission Nationale est consciente du fait que des mesures sont susceptibles d'être prises par les différents organismes de l'assurance maladie, tant vis à vis des professionnels de santé que vis à vis des patients en cas de refus de la substitution. Les membres de la Commission Nationale ont souhaité, en raison de la spécificité de la pathologie épileptique, que ni les patients ni les professionnels de santé ne soient pénalisés dans ce contexte.(29)

Par la suite des études pharmaco-épidémiologiques ont été menées. Une première équipe a comparé l'incidence des hospitalisations pour une crise d'épilepsie chez des patients traités par un antiépileptique princeps *versus* un médicament générique. L'étude a été réalisée en utilisant les données de l'assurance maladie (8379 patients inclus), et les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes (30).

Une seconde équipe anglo-saxonne, a montré que le renouvellement d'un antiépileptique était associé à la survenue d'une crise d'épilepsie (OR=2.31; IC95 1.56-3.44) dans les 21 jours suivant la délivrance du médicament et que ce risque était indépendant du fait d'avoir eu un médicament générique ou un médicament princeps(31). Les crises seraient donc probablement liées à une rupture de quelques jours dans le traitement antiépileptique du fait d'un épuisement des comprimés, conduisant ainsi à renouveler l'ordonnance.

3. Lévothyroxine

La lévothyroxine sodique est principalement utilisée comme traitement substitutif pour remplacer la thyroxine naturelle lorsque celle-ci n'est plus sécrétée en quantité suffisante par la thyroïde. Cette insuffisance de sécrétion, ou hypothyroïdie, peut être due à la thyroïde elle-même ou à l'insuffisance d'une autre glande qui commande la sécrétion thyroïdienne (maladie ou ablation de l'hypophyse). Elle est également utilisée lorsque l'on veut freiner l'action excitatrice de l'hypophyse sur la thyroïde, notamment dans certains goitres. (32)

A l'issue du processus d'évaluation, l'ANSM a reconnu à ces spécialités le statut de générique et la possibilité de substitution (les dosages correspondent aux huit dosages de Lévothyrox® actuellement commercialisés). La bioéquivalence entre ces spécialités génériques à base de lévothyroxine sodique et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise.

L'enquête de pharmacovigilance relative aux risques liés à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine sur les notifications d'effets indésirables recueillies de novembre 2009 à fin 2011 a confirmé le signal initial de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution princeps vers générique. Ce signal était très faible en juin 2011 et les données du 2ème semestre 2011 confirment la disparition du signal initial. Il est à noter que les taux de notification avec les génériques sont en diminution en partie en raison de la diminution des substitutions.

Dans le cadre de cette enquête, la réévaluation des données pharmaceutiques des différentes spécialités autorisées a révélé une différence des valeurs de leurs spécifications de teneur en lévothyroxine sodique, et ce à libération et à péremption des lots. Aussi l'Agence a pris des mesures afin que les spécifications de teneur en lévothyroxine sodique entre les différentes spécialités autorisées soient harmonisées. Cette harmonisation des spécifications a été effective en octobre 2013 pour les spécialités commercialisées.

Cependant, la lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique.

Compte tenu des variations individuelles possibles, l'ANSM a souhaité informer les prescripteurs que, en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique, une surveillance de principe de l'équilibre thérapeutique est nécessaire :

→ chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés.

→ et dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à obtenir.

Chez ces patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse). (32)

E. Enjeu économique

Comme on a pu le voir précédemment, la substitution est possible depuis 1998 mais elle a vraiment été accélérée par plusieurs mesures : droit de substitution accordé aux pharmaciens, tiers payant contre générique, rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP).

1. Bilan de la sécurité sociale

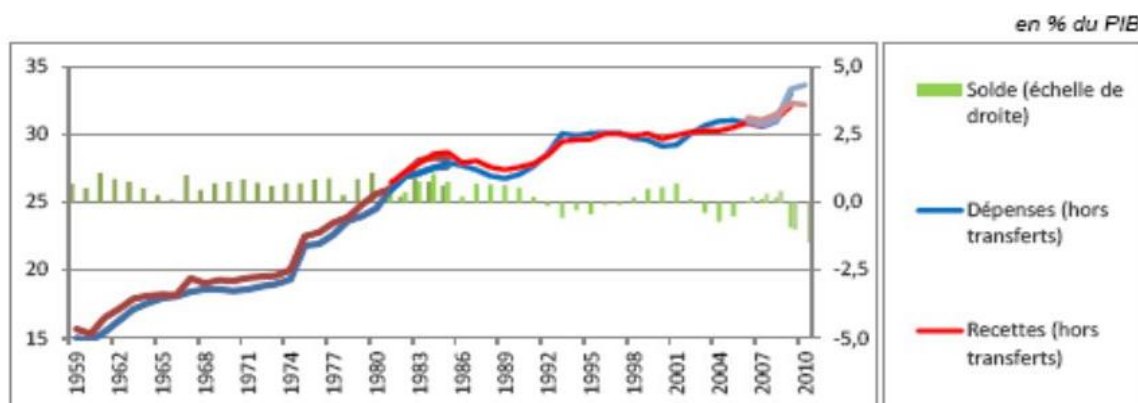
Le régime de la sécurité sociale est constitué de plusieurs branches : la maladie, l'invalidité et accidents de travail, vieillesse-survie, famille-maternité, emploi, logement, pauvreté et exclusion sociale (33)(tableau 2)

Tableau 2 Evolution des prestations de protection sociale (évolution en %, montant en million d'euros)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2009
Maladie	5,5	6,9	6,2	6,5	4,4	3,4	3,8	3,5	4,3	169 266
dont régimes d'assurances sociales	5,0	6,7	6,5	6,6	3,8	3,0	3,1	3,5	4,2	144 655
dont régimes d'intervention publique	6,4	-3,2	4,4	17,0	6,2	14,5	-0,3	-1,9	3,1	2 476
Invalidité et accidents du travail	4,9	8,4	3,1	4,3	5,3	4,3	6,2	2,1	3,7	30 586
dont régimes d'assurances sociales	4,6	8,6	5,1	4,3	5,0	3,0	5,8	1,8	1,7	16 756
dont régimes d'intervention publique	3,2	5,3	2,5	3,6	4,8	4,3	6,2	4,6	5,8	13 362
Vieillesse-survie	4,2	4,9	4,2	5,3	4,9	6,2	5,2	5,1	4,0	272 218
dont régimes d'assurances sociales	4,0	3,6	3,7	4,9	4,8	5,6	5,7	5,3	4,2	253 273
dont régimes d'intervention publique	8,0	45,4	16,9	14,6	3,7	6,2	8,2	6,0	3,8	12 669
Famille	2,4	3,3	2,7	5,0	4,3	4,8	3,0	4,0	4,1	53 630
dont régimes d'assurances sociales	3,5	3,3	1,4	3,9	4,7	4,8	2,6	3,7	4,0	36 936
dont régimes d'intervention publique	-2,1	2,6	9,8	11,6	2,3	8,3	5,0	5,2	5,4	12 708
Emploi	2,9	12,4	10,2	2,8	-1,4	-5,6	-4,1	-2,7	10,8	36 390
dont régimes d'assurances sociales	6,0	16,6	14,6	2,3	-3,2	-7,7	-6,2	-1,2	16,6	26 430
dont régimes d'intervention publique	-7,6	4,5	-1,1	2,1	-5,0	5,3	-3,7	-13,7	-0,5	4 593
Logement	1,7	4,9	-0,4	3,7	-0,5	0,4	4,3	7,5	2,6	15 971
dont régimes d'assurances sociales	7,3	6,0	1,2	5,8	2,1	3,3	1,3	7,9	4,0	4 319
dont régimes d'intervention publique	-0,1	4,5	-0,9	3,0	-1,4	-0,7	5,5	7,3	2,1	11 652
Pauvreté - exclusion sociale	1,2	6,6	5,5	8,4	7,3	3,7	2,9	0,5	22,7	10 511
dont régimes d'intervention publique	-0,2	6,8	9,6	6,6	7,0	3,1	1,5	0,0	29,1	8 398
Total prestations sociales	4,2	6,1	4,9	5,4	4,1	4,1	4,0	3,9	4,7	587 572
dont régimes d'assurances sociales	4,4	5,5	5,1	5,1	3,9	3,8	4,0	4,2	4,7	482 368
dont régimes d'intervention publique	0,3	9,0	5,6	7,4	2,2	4,8	4,4	3,1	6,5	65 858

La sécurité sociale est dépendante de l'économie mondiale, son premier déficit arrive en pleine période de la crise immobilière dans les années 1990. Puis arrive les années 2000 avec la bulle internet et puis la crise majeure économique de 2007-2008 ont aggravé le déficit de

la sécurité sociale. Après la crise de 2007, la sécurité sociale atteint un pic de déficit de 28.6 milliard d'euro depuis la tendance est à la stabilisation. (34) (figure 3)



Source : Drees - CPS, bases 1970, 2000 et 2005 hors CADES et FRR.

Note : Lorsqu'une année est présente dans deux bases successives, les données des deux bases sont présentées : dans ce cas, les courbes se chevauchent et les bâtons sont dédoublés.

Lecture : En 1965, les dépenses de la protection sociale représentent 17,9 % du PIB, les recettes 18,2 %. La capacité de financement est donc de 0,3 point de PIB.

Figure 3 Dépenses et recettes de la protection sociale

2. Quelle économie grâce au générique

En 2000 une boîte sur 20 était substituée pour les médicaments remboursés (5%). Douze années plus tard 27% des médicaments remboursés sont des génériques. (35)

Plusieurs facteurs vont permettre de faire des économies grâce au médicament générique. Dans un premier temps le prix du générique est fixé 40% moins cher que le princeps. Ensuite, le prix du princeps est généralement abaissé de 20%.

Entre 2002 et 2012, la pénétration du générique est la plus constante. La CNAM (caisse nationale de l'assurance maladie) estime à 8.5 milliards d'euro l'économie faite sur ces dix années. Si on rajoute la baisse des princeps on rajoute 2 milliards d'euro d'économie.

L'année 2012, où la généralisation du tiers payant contre générique accélère le processus de pénétration générique dans le marché pharmaceutique français permettant d'économiser 90 millions euros

Certains brevets de molécules contributrices des plus grandes dépenses de santé (ex : Tahor®) sont tombés dans le domaine publique et avec la généralisation du tiers payant ces molécules comme l'atorvastatine ont atteint des taux de substitution de près de 90% des volumes au

bout de 3 mois. Contrairement aux génériques du Plavix® en 2009 qui sont stabilisés à 65-70% de substitution. (35)

3. Limites à la pénétration du médicament générique

Dès 2013, il y a une nette diminution du nombre de brevet qui tombe dans le domaine public ce qui entraîne un ralentissement de la pénétration des génériques sur le marché français. De plus on assiste à la prescription de médicaments princeps et plus chers dans certaine classe thérapeutique comme les statines : la France consomme 30% de rosuvastatine CRESTOR® alors que les autres pays européen privilégient la simvastatine.(35)

Certains laboratoires utilisent de nouvelles présentations de dosages pour prolonger la période d'exclusivité des princeps, ou alors l'association de deux molécules anciennes dans une même forme pharmaceutique pour faciliter l'observance ou avoir une synergie d'action. Ces procédés permettent de relancer une période d'exclusivité des molécules (Ex : Exforge®).

L'utilisation des Me Too permet également de prolonger la durée du brevet. Un me Too est un nouveau médicament sensiblement identique au premier, mis sur le marché dès la fin de la commercialisation de celui-ci. Ce sont généralement des isomères de la molécule princeps ou encore une nouvelle forme cristalline, une nouvelle association... par exemple l'INEXIUM® (ésoméprazole) est l'énantiomère S du MOPRAL® (oméprazole). (36)

II. Effet nocebo

A.Histoire de l'effet nocebo

Nocebo signifie en latin « je nuirai » qui vient en opposé au terme *placebo*. L'effet nocebo apparait dans la littérature scientifique en 1961 chez W. KENNEDY, (the nocebo reaction). W. KENNEDY distingue à ce moment les effets pharmacologiques secondaires des autres effets non médicamenteux.

Puis en 1964 Kissel et Barrucand dans « Placebos et effet placebo en médecine » reprennent ce propos : « Certains incidents de la thérapeutique sont à mettre sur le compte d'un effet placebo négatif que l'on est en droit d'appeler effet nocebo et à ne pas confondre avec les vrais effets secondaires pharmacologiques »(37) l'effet nocebo n'a donc pas d'origine pharmacologique mais il est bien défini comme un effet secondaire à part entière.

On se rend compte également de l'importance de la suggestion, de l'anxiété et de l'anticipation négative dans la psychogenèse de l'effet nocebo. Comme on peut le voir dans la revue faite par Sirois en 1974 (38), l'effet nocebo est aussi très répandu au cours de phénomènes appelés « phénomènes de masses épidémiques », on retrouve ces effets lors de crises ou dans des milieux défavorisés dans la plus part des cas.

En 1997 R.A. HAHN décrit le phénomène nocebo, comme étant des troubles apparaissant suite à un état émotionnel prédisposant à l'attente de ces symptômes. L'effet nocebo n'est plus simplement caractérisé à la prise d'un médicament placebo mais il peut très bien être associé à un acte médical. Par la suite il définit deux effets nocebo possibles : ceux qui vont survenir suite à un effet attendu du patient et ceux non spécifiques qui vont survenir parce que le patient est dans un état d'abattement psychologique. (39)

B. Définition

On remarque qu'entre l'effet nocebo et l'effet placebo il y a une grande dépendance aux facteurs psychologiques difficiles à définir. Cependant à l'aide de publications et d'études faites sur l'effet nocebo, la définition suivante est proposée : **L'effet nocebo est une réponse d'ordre psychobiologique observée lors de la prise d'un médicament. Il se définit comme la différence entre les effets indésirables observés et non expliqués par la pharmacologie du médicament (effets indésirables non spécifiques) et les facteurs confondants du nocebo (40).**

Tout comme l'effet placebo, l'estimation du nocebo se fait sur deux critères : par des études statistiques, par des facteurs de réponse ou de non réponse aux effets nocebo ou placebo, ce qui permet de définir des situations génératrices d'effet nocebo. L'autre critère étant l'étude pharmacologique des mécanismes des effets nocebos (figure 4).

Tout comme l'effet placebo, l'estimation du nocebo pur nécessite l'analyse des effets indésirables dans un groupe placebo contre un groupe ne prenant aucun traitement. Cependant, aucune étude de ce type n'a été réalisée. Seule, une étude réalisée par Reidenberg et Lowenthal (41) a permis d'observer chez les sujets sains ne prenant aucun traitement, la fréquence et le type d'effet. Sur une période de trois journées, il a été recueilli les symptômes suivants : les plus courants ont été la fatigue, les difficultés de concentration, la somnolence et les céphalées. Parmi les sujets inclus dans l'étude, 19% seulement n'avaient eu aucun symptôme durant cette période. C'est pour cela que durant une étude d'essai clinique il devient important de recenser les effets spontanés qui peuvent apparaître et les effets nocebos.

Khosla, dans une autre étude, a lui aussi montré que sur 236 personnes saines ne prenant aucun traitement, 73% rapportent des symptômes durant les 3 précédents jours(42) .

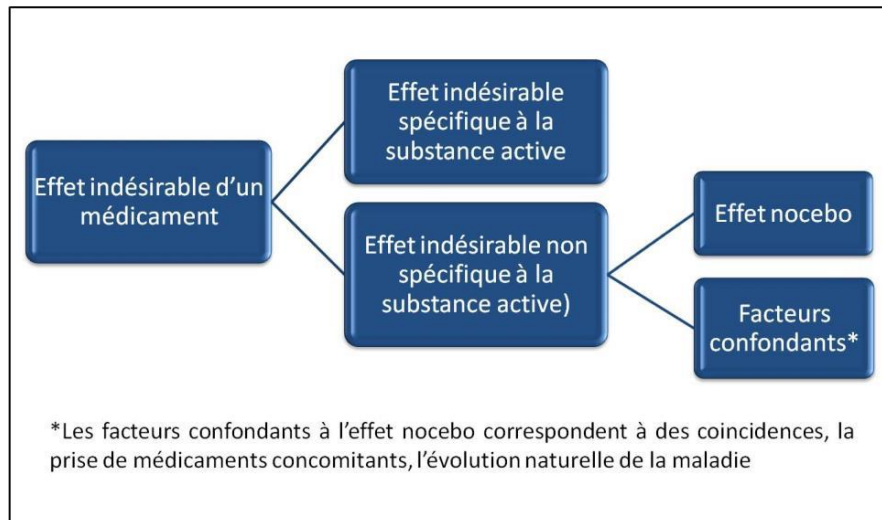


Figure 4 Schéma montrant les effets indésirables observés propres au médicament(40)

C. Mécanisme de l'effet nocebo

L'éthique bloque les connaissances concernant les mécanismes physiologiques du nocebo car induire chez quelqu'un un effet nocebo s'est mettre cette personne en état de stress. Néanmoins on peut penser que, sur le plan du mécanisme psychologique, l'effet placebo est proche de l'effet nocebo. Donc les deux axes théoriques de l'effet placebo peuvent être appliqués à l'effet nocebo.

1. Axe Psychologique

a) L'attente

L'attente du patient face à d'éventuels événements indésirables est primordiale. Dans un premier temps il y a son attente qui conditionne sa réponse au médicament placebo. Un patient stressé, voir anxieux, s'attend à avoir un effet secondaire. Il va donc être plus susceptible de les contracter. Ainsi Barsky affirme que la majorité des effets indésirables rapportés n'est pas attribuable au médicament mais résulte plutôt des conséquences de la

somatisation d'un stress et d'émotions négatives liés à l'anticipation de la prise de ce nouveau traitement (43).

De plus certains paramètres peuvent amplifier ce phénomène : la parole du prescripteur, le vocabulaire, la suggestion mais aussi la communication non verbale peut venir amplifier ce phénomène psychologique en induisant une anxiété(44). Par exemple, le fait de fournir des indications concernant les effets indésirables potentiels durant un essai thérapeutique influence négativement l'attente des patients(45).

Les méthodes utilisées pour recueillir les effets secondaires lors d'une étude peuvent modifier les résultats. Ainsi, il faut éviter de communiquer la liste des effets indésirables au patient et être vigilant sur les questions utilisées pour recenser ces effets secondaires. Ceci pour ne pas influencer la réponse et les résultats(44).

b) Le conditionnement du patient

Le conditionnement d'un patient peut expliquer une partie des effets indésirables non médicamenteux. Le patient va être influencé par plusieurs facteurs.

Les médias où la source de documentation est immense. Le patient ne sait pas vraiment où chercher. Et quand il peut trouver l'information nécessaire, parfois elle est simplifiée pour être compréhensible et donc par excès de simplification, elle peut être mal comprise. Le manque de connaissance du patient ou les informations erronées peuvent induire le patient en erreur et augmenter le risque de survenue des effets nocebos. Les médias, par un ton alarmiste, peuvent angoisser le patient. (46)

La culture du patient, mais aussi sa religion, peuvent influencer sur l'anxiété quand ces derniers sont en contradiction avec le traitement proposé au patient.(46)

L'expérience personnelle du patient peut entraîner des effets secondaires. Il va associer la prise d'un médicament avec un effet secondaire. Prenons comme exemple les vomissements avec la chimiothérapie.

La personnalité du patient va intervenir également, on constate donc que chez les personnes les plus anxieuses on aura plus d'effets nocebo.(47)

2. Axe Neurobiologique

Pour des raisons éthiques, il est plus difficile d'étudier l'effet nocebo expérimentalement. Néanmoins, il a été réalisé des études cérébrales qui ont permis de mettre en évidence les mécanismes neurobiologiques des effets nocebos(48). L'hyperalgie induite par des attentes ou une anticipation de la douleur s'accompagne d'une augmentation de l'activité cérébrale de certaines structures impliquées dans les expériences douloureuses passées et dans l'anticipation de l'anxiété telles que l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal ou l'insula.(49)

a) La voie de la cholecystokinine

L'administration d'une solution saline associée à des propos suggérant une douleur, induit un sentiment d'anxiété provoquant l'activation de la voie incluant la cholecystokinine (50). La cholecystokinine (CCK) est une hormone peptidique qui module l'action de la douleur, une fois activée, elle facilite la transmission de la douleur. L'étude de BENEDETTI a montré que le proglumide, antagoniste de la CCK montre une action inhibitrice de l'hyperalgésie nocebo, due à l'injection de la solution saline. L'hyperalgie nocebo provoquée par l'anticipation d'une douleur qui est responsable d'un sentiment d'anxiété dépend donc de la libération endogène de CCK. (51)

b) La voie de la dopamine

Une étude de LEVINE(52) met en évidence l'action de la naloxone dans la douleur post opératoire. Suite à une extraction dentaire, les patients reçoivent un placebo et de la naloxone. Les patients sous naloxone ont exprimé une augmentation de la douleur. La naloxone administrée en tant que deuxième médicament n'a pas entraîné d'augmentation supplémentaire des niveaux de douleur chez les non répondants, mais a augmenté les taux de douleur chez les patients recevant le placebo. Les non-répondants avaient une cote de douleur moyenne finale identique à celle des répondants qui recevaient la naloxone comme

deuxième médicament. Ainsi, l'amélioration de la douleur rapportée produite par la naloxone peut être entièrement expliquée par son effet sur les répondants placebo.(52)

Des études récentes ont révélé que les effets nocebos sont également associés à une diminution de l'activité de la dopamine et de l'opioïde dans le noyau accumbens, soulignant ainsi le rôle des circuits de récompense et de motivation dans les effets nocebos (53). En d'autres termes, le bilan d'activation / désactivation de la dopamine et des opioïdes dans le noyau accumbens représenterait la modulation des réponses placebo et nocebo. Par conséquent, une interaction complexe entre différents neurotransmetteurs, comme la CCK, la dopamine et les opioïdes, survient lorsque des placebos ou des nocebos sont administrés.(54)

c) Axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien

Il a également été démontré que l'hyperalgésie nocebo était liée à une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamique-hypophysaire-surrénalien correspondant à une élévation des taux d'ACTH et de cortisol, qui intervient également dans les situations de stress. L'hyperalgésie nocebo et l'hyperactivité de l'axe corticotrope, ont été annulées par la benzodiazépine (diazépam), ce qui suggère que l'anxiété a joué un rôle majeur dans ces effets.

Cependant, l'administration du proglumide du récepteur de la cholécystokinine (CCK) bloque complètement l'hyperalgésie, mais n'a pas d'effet sur l'hyperactivité de l'axe corticotrope, ce qui suggère une implication spécifique de la CCK dans l'effet hyperalgésique mais non dans l'anxiété de l'effet nocebo.(55)

Ces données indiquent une relation étroite entre l'anxiété et l'hyperalgésie nocebo, dans laquelle les systèmes CCKergic jouent un rôle clé dans l'hyperalgésie induite par l'anxiété.

III. Pharmacovigilance

A. Histoire de la pharmacovigilance

Les premiers organismes de pharmacovigilance ont été créés suite au "désastre" du thalidomide dans les années 60. Cette molécule fut commercialisée en Allemagne comme antitussif (Grippex®) puis antiémétique (Contergan®), après des tests de toxicité chez une seule espèce de rongeur (le rat). Des cas de phocomélie ou d'agénésie de membres furent décrits chez des nouveau nés, sans faire de lien entre les malformations des nouveaux nés et la prise du médicament. Ce n'est qu'en 1961 que le lien entre la prise du médicament et les malformations sont faites par un pédiatre allemand Widukind Lenz et un médecin australien William McBride. Le nombre de naissance avec malformation s'élève à environ 10 000 enfants. (56)

Dès lors, la mise en place d'un système de surveillance mondiale des médicaments après leur commercialisation était devenu indispensable. L'organisation mondiale de la santé organisa un programme de surveillance et elle met en place les centres nationaux de pharmacovigilance dans 10 pays. Depuis 1971, ils sont sous la dépendance du centre mondial de pharmacovigilance qui depuis 1978 est installé à Uppsala en Suède.(56)

En France, suite à une décision de la Direction du Ministère de la Santé, les Ordres des médecins et des pharmaciens, les centres anti-poisons et le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique créèrent le centre national de la pharmacovigilance, un mois plus tard les 6 premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance ouvrirent en 1973 (57). Un arrêté du Ministère de la Santé en 1976 validait ces centres de pharmacovigilance qu'il plaçait sous la tutelle de la Direction de la pharmacie et du médicament. En 1979 ce sont 15 centres de pharmacovigilance qui étaient mis en place avec pour objectif « la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain ».(56)

En 1984, un décret a rendu la déclaration d'un effet toxique ou inattendu obligatoire dans les CRPV pour les sages-femmes, chirurgien-dentiste et médecins (les pharmaciens à leur

demande seront intégrés dès 1995).(58) Ces déclarations ne doivent pas être envoyées aux industriels suivant le principe « on ne peut pas être juge et partie »(57).

B. Définition

La pharmacovigilance est défini par l'ANSM ainsi : « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré ».(59)

Elle repose avant tout sur le signalement des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments, par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels, avec l'appui du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). (59) Lors de l'utilisation conforme ou non conforme du médicament, car on entend par effet indésirable « réaction nocive et non voulue liée à un médicament, que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle) ou résultant des erreurs médicamenteuses. »(60)

Selon l'article R. 5121-152 du CSP , un effet indésirable grave est "un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité, une incapacité importantes, durables, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale".(61) (60)

C. Organisation de la pharmacovigilance

Qu'un risque d'effet indésirable soit potentiel ou avéré, la pharmacovigilance assure la surveillance des médicaments et la prévention des risques liés à son utilisation. Cette

organisation a plusieurs objectifs. Dans un premier temps elle doit recueillir les notifications des effets indésirables spontanés des professionnels de santé ainsi que depuis 2011 des patients et des associations de patients. Les industries du médicament peuvent aussi déclarer des cas spontanément. Ces notifications sont relevées par les 31 CRPV. Puis la pharmacovigilance analyse et d'évalue ces notifications. Elle doit organiser des enquêtes d'analyse du risque et de mettre en place des plans de gestion du risque. Elle doit également établir en fonction des informations récupérées, un profil de sécurité d'utilisation du médicament. Elle modifie donc les informations des produits de santé dans ses précautions ou restrictions d'emploi voire dans ses contre-indications. Si besoin, elle peut faire retirer le produit du marché. Elle a un rôle de communication auprès des professionnels de santé et du public sur les modifications apportées. La pharmacovigilance participe, via la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse, à la politique de santé publique. Le contexte réglementaire de la pharmacovigilance est national et européen. Des arrêtés de bonne pratique de pharmacovigilance sont ainsi publiés ainsi que des directives, des décrets et des lois (59).

1. En France

A l'échelon régional le réseau de pharmacovigilance est constitué de 31 CRPV (tableau 3) repartit sur tout le territoire de façon à favoriser les échanges de proximité avec les acteurs de santé et les patients. La déclaration de notification d'effet indésirable au CRPV est obligatoire pour certains professionnels de santé, mais elle peut également être effectuée par les patients ou groupe de patients. Les notifications des CRPV sont enregistrées dans la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) puis transmise à l'ANSM qui est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance nationale. (62)

Tableau 3 liste des CRPV et leurs zones d'activité décembre 2016

Nom du centre	Départements concernés
Amiens	Aisne (02) - Oise (60) - Somme (80)
Angers	Maine-et-Loire (49) - Mayenne (53) - Sarthe (72)
Besançon	Doubs (25) - Jura (39) - Haute-Saône (70) - Territoire de Belfort (90)
Bordeaux	Dordogne (24) - Gironde (33) - Landes (40) - Lot-et-Garonne (47) - Pyrénées-Atlantiques (64) - DOM (97 - Guadeloupe, Martinique, Guyane et Réunion)

Brest	Finistère (29) - Morbihan (56)
Caen	Calvados (14) - Manche (50) - Orne (61)
Clermont-Ferrand	Allier (03) - Cantal (15) - Haute-Loire (43) - Puy-de-Dôme (63)
Dijon	Côte-d'Or (21) - Nièvre (58) - Saône-et-Loire (71) - Yonne (89)
Grenoble	Isère (38)
Lille	Nord (59) - Pas-de-Calais (62)
Limoges	Corrèze (19) - Creuse (23) - Indre (36) - Haute-Vienne (87)
Lyon	Ain (01) - Ardèche (07) - Drôme (26) - Rhône (69) - Savoie (73) - Haute-Savoie (74)
Marseille	Alpes-de-Haute-Provence (04) - Corse-du-Sud (2A) - Haute-Corse (2B) - Bouches-du-Rhône (13) - Vaucluse (84)
Montpellier	Aude (11) - Gard (30) - Hérault (34) - Lozère (48) - Pyrénées-Orientales (66)
Nancy	Meurthe-et-Moselle (54) - Meuse (55) - Moselle (57) - Vosges (88)
Nantes	Loire-Atlantique (44) - Vendée (85)
Nice	Alpes-Maritimes (06) - Hautes-Alpes (05) - Var (83)
Paris HEGP	Paris 1-14-15-16 (75001-75015-75016) - Hauts-de-Seine (92)
Paris Henri Mondor	Seine-et-Marne (77) - Val-de-Marne (94)
Paris Fernand Vidal	Paris 2-9-10-17-18-19 (75002-75009-75010-75017-75018-75019) - Yvelines (78) - Val d'Oise (95)
Paris Pitié Salpêtrière	Paris 5-8-13 (75005-75008-75013) - Eure-et-Loir (28)
Paris Saint-Antoine	Paris 3-4-11-12-20 (75003-75004-75011-75012-75020) - Seine-Saint-Denis (93)
Paris Cochin - Port Royal	Paris 6-7 (75006-75007) - Essonne (91)
Poitiers	Charente (16) - Charente-Maritime (17) - Deux-Sèvres (79) - Vienne (86)
Reims	Ardennes (08) - Aube (10) - Marne (51) - Haute-Marne (52)
Rennes	Côtes-d'Armor (22) - Ille-et-Vilaine (35)

Rouen	Eure (27) - Seine-Maritime (76)
Saint-Etienne	Loire (42)
Strasbourg	Bas-Rhin (67) - Haut-Rhin (68)
Toulouse	Ariège (09) - Aveyron (12) - Haute-Garonne (31) - Gers (32) - Lot (46) - Hautes-Pyrénées (65) - Tarn (81) - Tarn-et-Garonne (82)
Tours	Cher (18) - Indre-et-Loire (37) - Loir-et-Cher (41) - Loiret (45)

2. En Europe

Le système français de pharmacovigilance s'intègre au sein d'une organisation européenne de pharmacovigilance. La création, le 1^{er} janvier 1995, de l'EMA a permis d'organiser et de structurer un système de pharmacovigilance communautaire. Le département de pharmacovigilance échange avec des institutions internationales telles que l'OMS qui dispose d'un centre collaborateur de référence en pharmacovigilance (Uppsala Monitoring Center) ou avec d'autres autorités de santé aux USA (Food And Drug Administration), au Japon (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)(59). (63)

Ce système européen permet une identification et une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance, et une information commune sur les médicaments. Il existe une base européenne de données de Pharmacovigilance, Eudravigilance, dont l'objectif est de développer les outils permettant le traitement et la transmission électronique d'observations individuelles de pharmacovigilance, d'améliorer la communication et de faciliter la collaboration en pharmacovigilance entre les autorités compétentes. (63)

D. Traitement des cas de pharmacovigilance

Un cas de pharmacovigilance est défini par quatre éléments : un notificateur, un patient, un médicament, un effet indésirable.

Chaque notification est documentée aussi précisément que possible par le CRPV. Elle fait ensuite l'objet d'une analyse clinique et pharmacologique, à l'issue de laquelle un score d'imputabilité permet d'apprécier le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable. Il est constitué de l'imputabilité intrinsèque qui tient compte de critères chronologiques et sémiologiques, et de l'imputabilité extrinsèque qui s'intéresse aux critères bibliographiques. Il est établi conformément à la méthode française d'imputabilité. Cette méthode fut élaborée en 1978 par *Dangoumau et al* (64), revue une première fois en 1985 par *Begaud B et al* (65) puis une seconde fois en 2011 (66). Son utilisation obligatoire en France permet d'harmoniser et standardiser la démarche d'imputation.(67)

Les notifications sont ensuite enregistrées dans la BNPV. Plus l'informativité du cas sera complète, plus l'analyse des données de la BNPV sera pertinente.

IV. Matériel et méthode

A. Objectif

L'objectif principal de cette étude était de décrire les effets indésirables médicamenteux susceptibles d'être liés à une substitution générique. Secondairement, notre étude a cherché à catégoriser les effets indésirables notifiés selon le caractère subjectif ou non.

B. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective effectuée à partir des cas notifiés au CRPV de Nantes entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 mai 2014 et enregistrés avec la mention « Gé ».

C. Sélection des cas

Au CRPV de Nantes, chaque notification d'effet indésirable est discutée lors d'une réunion hebdomadaire afin de valider l'évaluation de la relation causale entre la prise du ou des médicaments suspects et la survenue d'effet(s) indésirable(s). Chaque cas est ensuite enregistré dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), créée en 1985, est commune aux 31 CRPV. Cette base de données utilise la classification de terminologie médicale MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) pour coder les termes d'effets indésirables. En parallèle, les cas sont aussi enregistrés dans une base locale du CRPV de Nantes en précisant les numéros d'enregistrement local et national, le ou les médicaments impliqués, le ou les effets indésirables notifiés, le type et le département d'origine du notificateur, la gravité, l'identification du patient et un espace commentaire permettant de caractériser certains dossiers spécifiques. Cette étape d'enregistrement permet ainsi d'assurer une traçabilité locale informatique. Depuis le début de l'année 2012, une attention particulière est portée aux cas d'effets indésirables médicamenteux survenus dans un contexte de substitution qui sont identifiés par un codage spécifique avec le terme « Gé ».

D. Variables recueillies

1. Les patients

Pour chacun des cas identifiés, nous avons recueilli l'âge et le sexe des patients. Ces éléments constituent des données obligatoires pour l'enregistrement des dossiers dans la BNPV et sont donc toujours présents. Les antécédents médicamenteux, ne constituant pas un élément obligatoire, ont été également recueillis quand ils étaient disponibles.

2. Données concernant les médicaments

Chaque médicament a été associé au code de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) avec le niveau 2 (*i.e* N02). Quand le nom du laboratoire était disponible, ce dernier a été répertorié ainsi que la présence d'excipient à effet notoire en s'appuyant sur le répertoire du groupe de générique de l'ANSM(8).

3. Données concernant les effets secondaires

Chaque terme d'effet indésirable a été classé en utilisant les niveaux PT (Preferred Term) et SOC (System Organ Class) du dictionnaire MedDRA. Pour un cas, il était possible d'avoir un ou plusieurs effets indésirables médicamenteux. Nous avons également caractérisé le type de la substitution selon 3 catégories :

- Problème de substitution d'un médicament princeps par un médicament générique
- Problème de substitution d'un médicament générique par un autre médicament générique
- Problème de substitution d'un médicament générique par un médicament princeps

Des éléments complémentaires ont été recueillis quand ils étaient disponibles : le délai entre la première prise du médicament et la survenue de l'effet, l'évolution et la notion de rechallenge (savoir si le médicament a été réadministré et si l'effet est réapparu).

Une catégorisation supplémentaire a été créée pour identifier les effets indésirables subjectifs ou non subjectifs. Nous avons choisi de définir un effet indésirable subjectif comme un effet associé à des symptômes physiques et psychologiques ou sensations non directement

observables (*i.e* : fatigue, nausées, douleur, ...). Pour cette classification, nous avons utilisé le niveau PT du dictionnaire MedDRA.

4. Les notificateurs

Le type de notificateur a été recueilli à savoir si c'est un patient, un professionnel de santé exerçant dans un établissement de santé ou en ville. Pour ceux exerçant en ville, plusieurs catégories ont été identifiées : pharmacien, médecins généralistes, médecins spécialistes. Une dernière catégorie a été identifiée à savoir les étudiants de 6^{ème} année. En effet, le CRPV de Nantes a mis en place une collecte d'effets indésirables en impliquant les étudiants en pharmacie de l'Université de Nantes de 6^{ème} année en filière officine ; ces derniers au cours de leur stage officinal de 6 mois, ont l'obligation de notifier au moins 2 cas d'effets indésirables.

E. Analyse statistique

Pour cette analyse descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées selon la médiane assortie de l'étendue et les variables qualitatives ont été exprimées selon le pourcentage.

F. Résultats

Un total de 171 dossiers a été identifié entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 mai 2014.

1. Données épidémiologiques

La population étudiée est constituée de 123 femmes et de 48 hommes. L'âge médian est de 64 ans le maximum est de 93 ans. L'âge minimum est de 17 ans. Le recueil des antécédents médicamenteux n'étant pas obligatoire, l'information était disponible pour 45% des patients de notre étude.

2. Médicament

Le tableau 4 représente la répartition des médicaments selon la classe ATC

Tableau 4 Répartition des médicaments sous la classe ATC

Médicament ATC	A02	A03	A06	A10	B01	C03	C05	C07	C08	C09	C10	D01	G03
Nombre	20	1	2	4	1	2	1	8	2	29	13	1	14
Médicament ATC	G04	H03	J01	L01	L02	M01	M03	M05	N02	N03	N04	N05	N06
Nombre	1	4	2	1	13	1	2	1	8	6	1	5	7
Médicament ATC	N07	R03	R06	S01									
Nombre	2	4	9	6									

A02 Médicaments contre les troubles de l'acidité
 A03 Médicaments contre les désordres fonctionnels gastro-intestinaux
 A06 Médicaments de la constipation
 A10 Médicaments du diabète
 B01 Antithrombotiques
 C03 Diurétiques
 C05 Vasculoprotecteurs
 C07 Béta-bloquants
 C08 inhibiteurs calciques
 C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine
 C10 Hypolipidémiants
 D01 Antifongiques à usage dermatologique
 G03 Hormones sexuelles et modulateur de la fonction génitale
 G04 Médicaments urologiques
 H03 Médicaments de la thyroïde

J01 Antibactériens à usage systémique
 L01 Antinéoplasiques
 L02 Thérapeutique endocrine
 M01 Antiinflammatoires et antirhumatismaux
 M03 Myorelaxants
 M05 Médicaments pour le traitement des désordres osseux
 N02 Analgésiques
 N03 Antiépileptiques
 N04 Antiparkinsoniens
 N05 Psycholeptiques
 N06 Psychoanaleptiques
 N07 Autres médicaments du système nerveux
 R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
 R06 Antihistaminiques à usages systémiques
 S01 Médicaments ophtalmologiques

La figure 5 montre la répartition des médicaments génériques identifiés dans notre étude selon les laboratoires. Nous avons pu recenser une quinzaine de laboratoires. Il faut noter que le laboratoire Winthrop est devenu Zentiva en 2011 (filiale du laboratoire Sanofi)(68), et que le laboratoire Actavis a été racheté par Teva® au premier trimestre 2016(69) ainsi que le laboratoire Ratiopharm en 2010(70) .

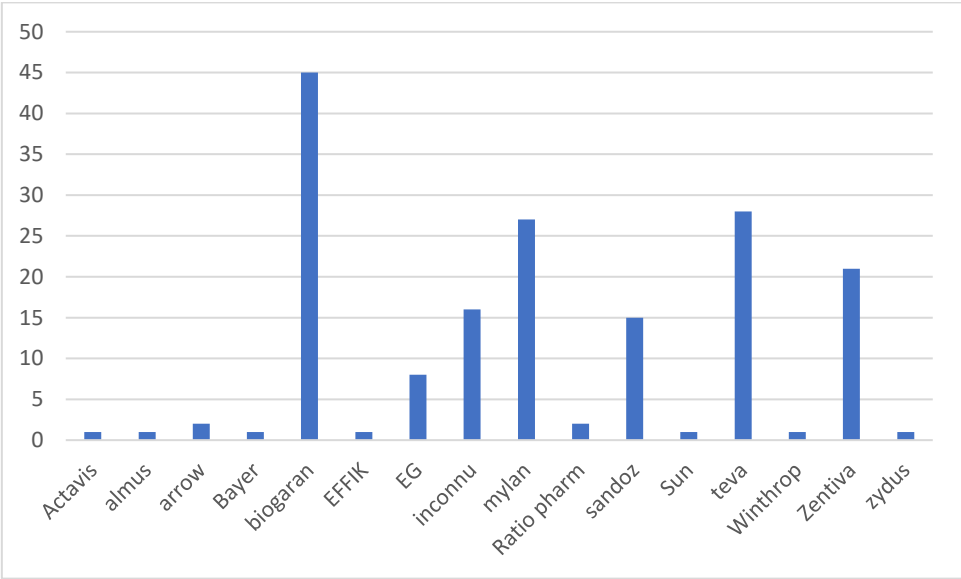


Figure 5 Répartition par laboratoire générique

La recherche des excipients à effet notoire (EEN) a été faite à la fois pour le médicament à l'origine de l'effet indésirable mais aussi pour le médicament pris initialement par le patient (figure 6). Pour 50% des dossiers analysés il n'a pas constaté de changement en EEN dans la composition des deux médicaments. Dans 18% des cas, il n'y a pas d'EEN dans le médicament provoquant l'effet indésirable. Dans 32% des cas l'EEN est soit différent (23%), ou absent dans le médicament pris à l'origine chez le patient (9%).

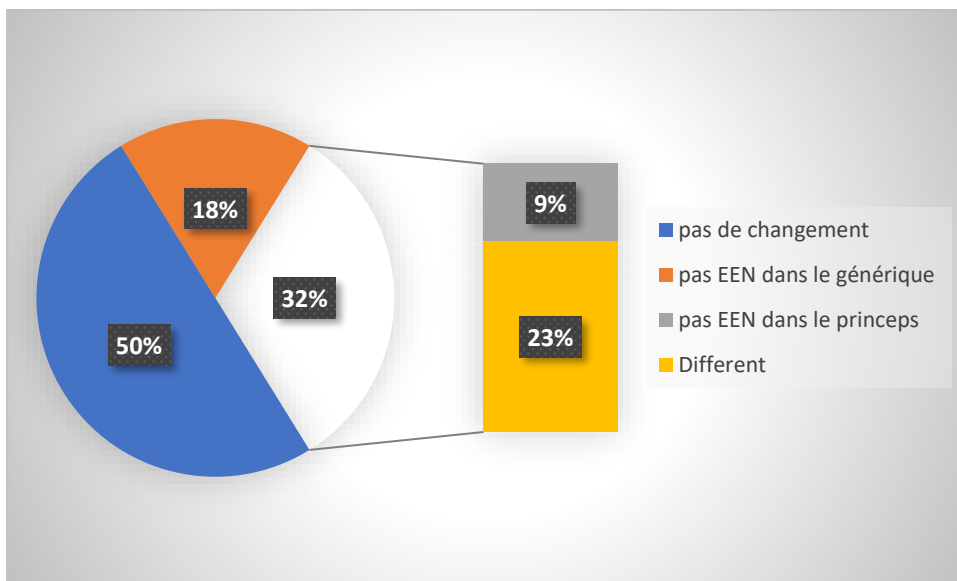


Figure 6 Répartition des excipients à effet notoire (EEN)

3. Les effets indésirables

Un total de 284 effets indésirables médicamenteux a été identifié pour les 171 notifications. Un seul effet a été recensé chez 101 patients, 2 effets ont été recensés chez 40 patients, 3 effets ont été recensés chez 19 patients, 4 effets ont été recensés chez 9 patients et enfin 5 effets ont été recensés chez 2 patients.

La répartition des effets classés par SOC se retrouve dans le tableau 5.

Tableau 5 Liste des effets secondaires

SOC	Nombres d'effets (%)
Affections cardiaques	11 (3.9)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	46 (16.2)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	14 (4.9)
Affections des organes de reproduction et du sein	8 (2.8)
Affections du rein et des voies urinaires	3 (1.1)
Affections du système nerveux	37 (13)
Affections gastro intestinales	32 (11.3)
Affections hépatobiliaires	1 (0.4)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	24 (8.5)
Affections oculaires	13 (4.6)
Affections psychiatriques	11 (3.9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	6 (2.1)
Affections vasculaires	4 (1.4)

Infections et infestations	1 (0.4)
Investigation	5 (1.8)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2 (0.7)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	7 (2.5)
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	59 (21)

La figure 7 représente le type de substitution : dans 81% des cas la substitution s'est faite de princeps vers médicament générique, à 16% de médicament générique vers un autre médicament générique et enfin à hauteur de 3% de médicament générique vers princeps.

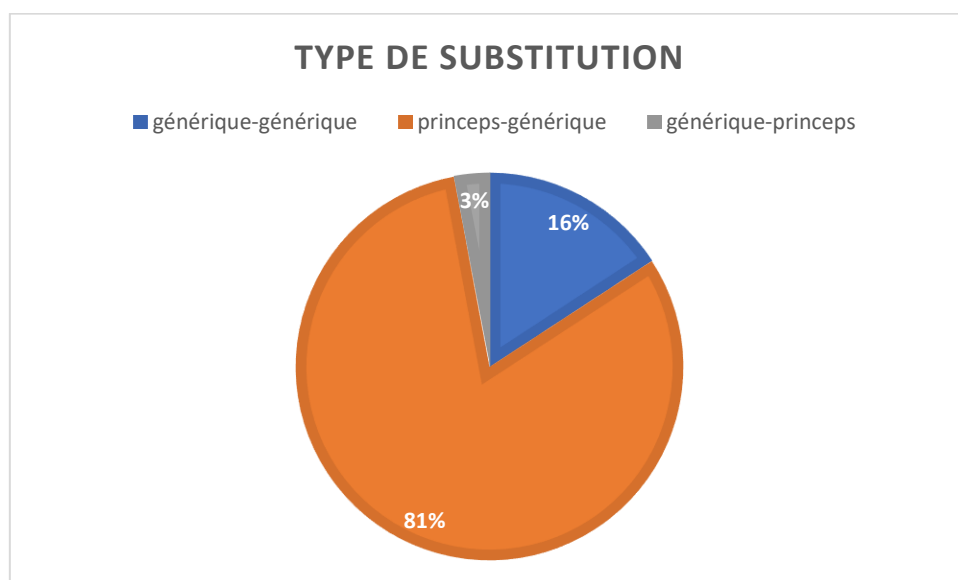


Figure 7 Type de substitution

La figure 8 montre le délai d'apparition des effets indésirables à partir de la prise du médicament. Nous les avons classés en trois groupes : un délai inférieur ou égal à quatre jours pour les réactions rapides, un délai strictement supérieur à quatre jours et les délais inconnus car non mentionnés dans la déclaration.

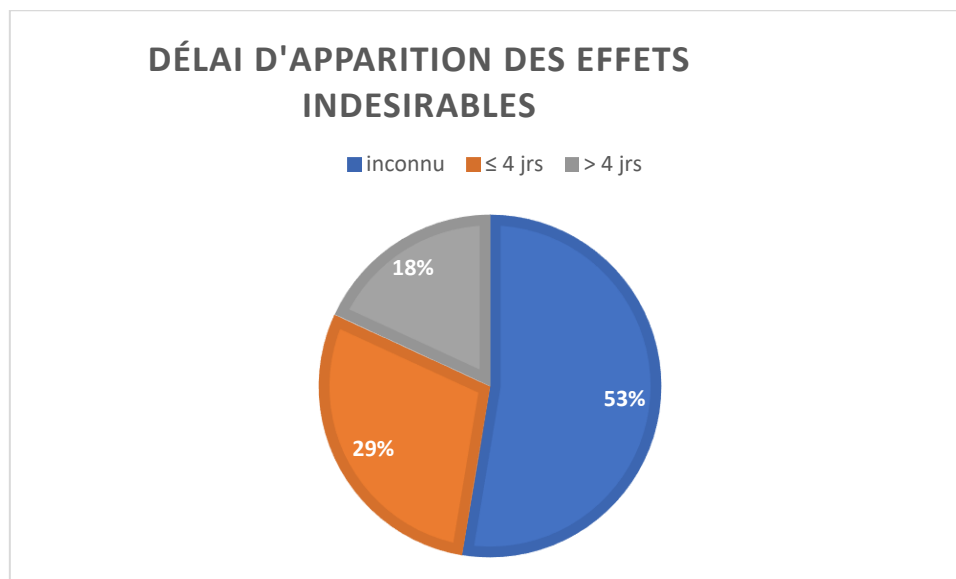


Figure 8 Délai d'apparition des effets indésirables

Le tableau 6 reprend les différents effets secondaires qui ont été redéfini suivant la classe PT du dictionnaire MedDRA, puis classifié en terme subjectif ou non subjectif. **On a recensé 225 effets subjectifs (79%) et 59 effets non subjectifs (21%).**

Tableau 6 Répartition des effets indésirables selon le caractère subjectif ou non subjectif

Effet subjectif		Effet non subjectif	
Termes	Nombre	Termes	Nombre
Acouphène	2	Acné	1
Appétit augmenté	2	Affection aggravée	2
Appétit diminué	3	Alopécie	1
Arthralgie	8	Angioedème	2
Arythmie	1	Bradycardie	1
Asthénie	4	Conjonctivite	1
Bouche sèche	3	Dermite bulleuse	1
Bouffée de chaleur	3	Diarrhée	4
Brûlure de l'œil	2	Dyslipidémie	1

Céphalée	16	Enurésie	1
Constipation	1	Epistaxis	1
Contractures musculaires	3	Eruption cutanée toxique	1
Courbatures musculaires	1	Erythème	6
Défaut visuel	1	Erythrose	1
Douleur abdominale	2	Exfoliation cutanée	1
Douleur abdominale haute	2	Hémoglobine glycosylée augmentée	1
Douleur de la vésicule biliaire	1	Hyperhidrose	1
Douleur gastro-intestinale	1	Hypertension	1
Douleur mammaire	1	Hypoglycémie	1
Douleur pelvienne	1	Malaise	4
Dysgueusie	1	Métrorragie	3
Dysphagie	1	Œdème	1
Dyspnée	4	Œdème palpébral	1
Etat confusionnel	1	Œdème périphérique	4
Fatigue	3	Pollakiurie	1
Gastrite érosive	1	Rash	7
Hallucination	1	Rash au site d'injection	1
Humeur modifiée	1	Rash érythémateux	1
Inefficacité médicamenteuse	35	Thrombophlébite superficielle	1
Insomnie	5	Toux	1
Irritation oculaire	5	Tremblement	1
Léthargie	1	Vomissement	4
Migraine	1		
Migraine avec aura	1		
Myalgie	11		
Nausée	12		
Névralgie	1		
Palpitations	5		
Paresthésie	2		
Paresthésie orale	1		
Paresthésies	5		
Perte de connaissance	1		
Poids augmenté	2		
Poids diminué	2		

Polyurie	2		
Prurit	19		
Reflux gastro- œsophagien	1		
Sécheresse oculaire	2		
Sédation	1		
Sensation de brûlure	2		
Sensation de chaud	1		
Sensation vertigineuse	2		
Somnolence	1		
Stéatorrhée	1		
Sueur froide	1		
Tachycardie	4		
Trouble du sommeil	2		
Trouble gastro-intestinal	3		
Trouble menstruel	2		
Tuméfaction	1		
Urticaire	3		
Vertige	12		
Vision trouble	4		
Total	225	Total	59

4. Les notificateurs

La répartition des différents notificateurs des effets indésirables dans notre étude est représentée par la figure 9. Nous avons répertorié cinq types de notificateurs différents : les pharmaciens exerçant en ville, les étudiants en sixième année de pharmacie durant leur stage, les spécialistes libéraux, les spécialistes hospitaliers et également des patients qui ont fait des déclarations spontanées.

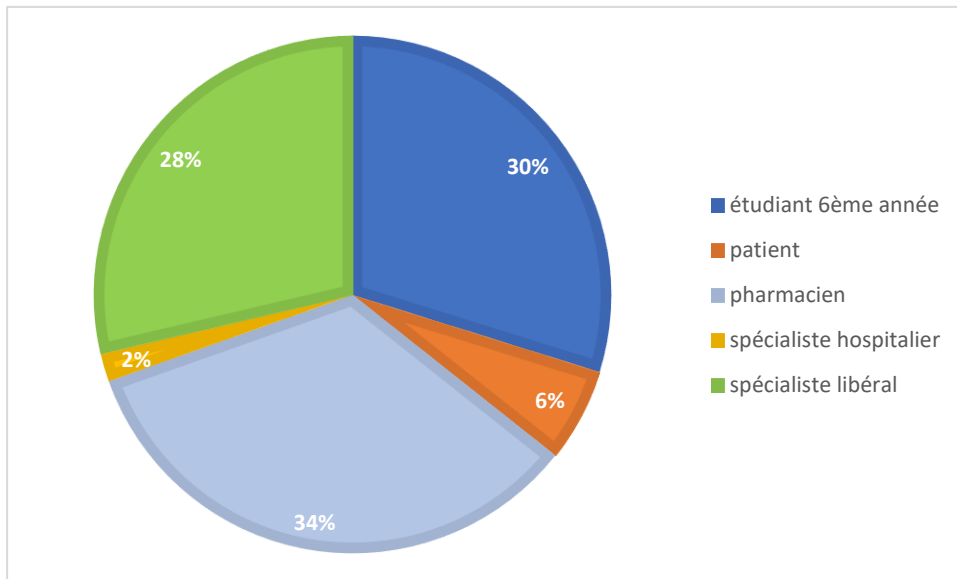


Figure 9 Les différents types de notificateurs

V. Discussion

Résultats principaux

Cette étude de pharmacovigilance a permis de recenser 171 déclarations reçues au centre de pharmacovigilance de Nantes pour un total de 284 effets indésirables associés à une substitution, dont le type majoritaire est une substitution d'un médicament princeps vers un médicament générique. A notre connaissance, notre étude locale est la première à s'intéresser à la problématique de la substitution générique en utilisant les données de Pharmacovigilance. En outre, l'originalité de notre étude réside dans le fait d'avoir identifiés les effets indésirables dits « subjectifs », qui représentent, plus de 80% des effets notifiés.

Type de médicaments

On retrouve cinq grandes classes de médicaments (classification ATC) qui représentent à elles seules 52% des déclarations : les médicaments contre les troubles de l'acidité (ésoméprazole, rabéprazole) (12%), les médicaments agissant sur le système rénine angiotensine (valsartan, irbésartan) (17%), les médicaments hypolipidémiants (fénofibrate, pravastatine) (7.6%) , les hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale (Estima[®], Cerazette[®]) (8%) ainsi que les médicaments de la thérapeutique endocrinienne (anastrozole, Femara[®]) (7.6%). Parmi les médicaments de ces classes médicamenteuses, on retrouve des médicaments largement prescrits en France dans les pathologies chroniques (risque cardiovasculaire, contraception hormonale, hypercholestérolémie, ...).

Au contraire, des médicaments très prescrits en France, à savoir les antalgiques (classe ATC, N02, 5% dans notre étude) ou les antibiotiques (J01, 1%) représentent respectivement 24.9% et 4.3% des parts de marchés en France des médicaments en unités en 2013(70), ne sont pas les médicaments majoritairement retrouvés dans notre étude. Ce constat peut s'expliquer car les antibiotiques et les antalgiques, sont des médicaments souvent prescrits dans un contexte de pathologies aiguës et lors de la dispensation, le pharmacien délivre directement le

médicament générique sans que le patient n'ait déjà été traité préalablement par le princeps. Il n'existe donc pas d'appréhension de la part du patient envers le médicament générique.

Un autre point est mis en lumière dans nos résultats, c'est la très faible proportion retrouvée de médicaments à marge thérapeutique étroite, notamment ceux exclus du dispositif « tiers payant contre générique ». En effet, on retrouve 5 cas de substitution avec la lamotrigine (Lamictal®), 0 cas avec le lévétiracétam (Keppra®), 1 seul cas avec le topiramate (Epilex®), 0 cas avec le valproate de sodium (Depakine®), 4 cas avec la lévothyroxine (Levothyrox®) et 1 cas avec la buprénorphine (Subutex®)(13). On peut donc penser que la politique mise en place de non substitution a diminué les déclarations.

L'impact des excipients à effet notoire décrit dans la figure 7 (p53), précise que dans 68% des cas, l'EEN est hors de cause car soit non présent, soit identique au médicament déclenchant la déclaration de pharmacovigilance. Pour les 32% restant, nous avons recueilli tous les cas où les excipients à effet notoire étaient différents (23%) ou seulement dans le médicament d'origine(9%) en s'appuyant sur la liste des excipients à effet notoire de l'ANSM (4). Cette liste indique le type d'effet indésirable attendu avec chacun des EEN. Ainsi, la confrontation de cette liste à notre étude, permet de constater qu'aucun des effets indésirables notifiés ne peut être expliqué par les EEN. Dans notre étude, les EEN n'ont donc aucun impact pharmacologique. Cependant, ils peuvent avoir un impact psychologique, puisque leur présence peut conditionner le patient et favoriser l'apparition d'effets que nous pourrions qualifier, d'effets nocebos.

On peut ainsi penser que, si un princeps venait à changer de conditionnement ou de formule mais en gardant le même dosage de principe actif, il y aurait probablement une élévation du nombre de déclarations de pharmacovigilance, le temps que les patients se réadaptent à la nouvelle formule ou au nouveau conditionnement. Ce qui est actuellement le cas avec le Lévothyrox®. En effet, afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active (lévothyroxine) tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, **à la demande de l'ANSM**, une modification de la formule de Levothyrox® en mars 2017. La substance active reste identique et les changements effectués concernent la composition en excipients avec la suppression du lactose, un excipient à effet notoire, qui a été remplacé par le mannitol

et avec l'ajout de l'acide citrique anhydre, excipient utilisé en tant que conservateur pour limiter la dégradation de la lévothyroxine au cours du temps. (71) L'ANSM, dans sa première lettre d'information aux professionnels de santé en mars 2017, indiquait qu'il n'était attendu aucun changement lié à la modification de formule pour les patients. Toutefois, elle recommandait une surveillance de la TSH pour certains patients à risque. C'est à partir du mois d'août qu'a débuté une médiatisation de certains patients présentant des effets indésirables (fatigue, perte de cheveux, ...) attribués à la nouvelle formulation du Levothyrox®. Puis c'est l'emballement médiatique, à l'origine d'une augmentation de la notification des effets indésirables, essentiellement des déclarations de patients. (72)(73) Une enquête de Pharmacovigilance est donc actuellement en cours afin d'analyser ces déclarations et d'évaluer d'un point de vue pharmacologique les effets indésirables. Il sera donc intéressant d'évaluer le pourcentage d'effets dits subjectifs et si ces effets sont associés à une modification de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), suggérant ainsi une modification de l'équilibre thyroïdien à l'origine d'effets mimant une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie.

Pour les médicaments génériques retrouvés dans notre étude, cinq grands laboratoires génériqueurs sont majoritairement représentés puisqu'ils représentent 80% des déclarations : Biogaran (29%), Mylan (17.4%), Teva ainsi que Ratiopharm et Actavis (20%) et Zentiva et Winthrop (14.2%). Ce résultat est en accord avec la répartition du marché des génériqueurs en France (74)(figure 10).

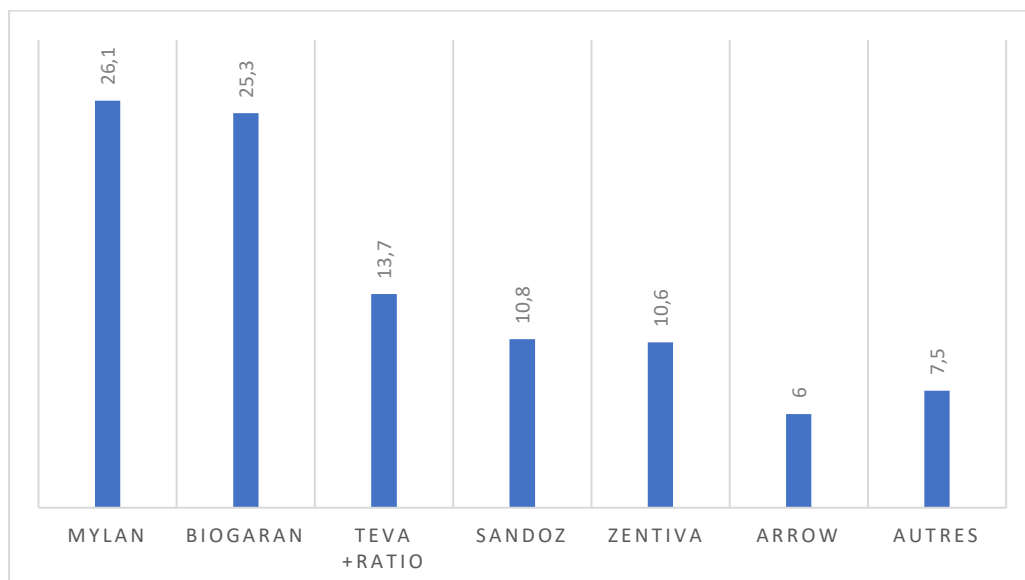


Figure 10 Les parts de marché des génériqueur sur le marché officinal français en % (source GERS janvier 2013)

Les effets indésirables

On retrouve 62% des effets indésirables réparti dans 4 classes SOC. Les affections de la peau et du tissu sous cutané représentent 16.2% des effets indésirables recensés (rash 9 cas, prurit 19 cas, œdème 6 cas, ...). Les affections du système nerveux représentent 13% des effets (céphalée 16 cas, paresthésie 8 cas, ...). Les affections gastro-intestinales représentent 11.3% des effets (nausée 12 cas, vomissement 4 cas, ...) et les troubles généraux et anomalie au site d'injection 21% des effets (inefficacité médicamenteuse 35 cas). Par ailleurs, le terme d'effet indésirable peut être apparenté à une inefficacité médicamenteuse (par exemple « hypertension » avec la prise d'un antihypertenseur) et ce dans 12,3% des cas (plus d'une déclaration sur dix).

On constate que 80% des effets indésirables sont classées comme des effets subjectifs. Ces derniers ne trouvant pas d'explication pharmacologique, pourraient être assimilés à des effets nocebos.

Comme discuté précédemment, certains patients sont plus à risque que d'autres de présenter des effets nocebos. Les femmes traitées par un médicament placebo (produit qui a la même forme, la même couleur, la même odeur que celles du médicament étudié mais qui ne contient pas de substance active)(75) semblent présenter plus d'effets indésirables que les hommes avec une simple énonciation des effets secondaires du produits (76). Cette hypothèse est soutenue par notre étude puisque notre population est constituée de 72% de femmes. Les patients atteints de pathologies comme une dépression ou une anxiété sont plus à même de développer un effet nocebo (77). Les individus plus agressifs, compétiteurs, hostiles sont plus enclins à présenter des effets indésirables sous placebo.(78) L'environnement dans lequel le patient évolue et reçoit le médicament peut également avoir un impact. Malheureusement ces critères ne sont pas évaluables dans notre étude devant une informativité limitée des données de Pharmacovigilance.

La relation patient-médecin est importante surtout lors de la présentation du médicament au patient. Le moment où le médecin va énoncer les caractéristiques du produit au patient peut induire un conditionnement du patient à favoriser un effet nocebo (79).

Les communications verbales et non verbales des médecins et du personnel infirmier contiennent de nombreuses suggestions négatives involontaires qui peuvent déclencher une réponse nocebo : la posture du corps, le ton de la voix, le froncement de sourcils ou le front sillonné (80).

En raison de leur réputation historique, certains médicaments peuvent être plus susceptibles d'être associées à des effets néfastes. Par exemple, l'allergie à la pénicilline est largement connue par le public et jusqu'à 10% des patients hospitalisés déclarent avoir été affectés par celle-ci, alors que, lors d'une enquête minutieuse, 97% des adultes qualifiés avec l'antécédent "allergie à la pénicilline" tolèrent la pénicilline orale(81). On peut donc imaginer que les professionnels de santé devraient être éduqués dans les techniques de communication, afin de minimiser les effets nocebos(82). Ils devraient également expliquer et rassurer, au besoin(81).

Afin d'éviter l'apparition de l'effet nocebo, plusieurs solutions peuvent être mises en œuvre au moment de la prescription ou la dispensation d'un nouveau traitement :(83)

- identification des patients à risque : patients ayant déjà eu des effets indésirables, patients anxieux ou dépressifs.
- présentation positive : l'accent est mis sur le pourcentage de patients qui tolèrent bien le traitement et non pas sur le pourcentage de patients ayant des effets indésirables.
- information adaptée : le médecin adapte l'information donnée en fonction des effets indésirables possibles, de la pathologie pour laquelle le traitement est donné, et du patient.
- permission de non-information : le patient accepte de recevoir peu ou pas d'informations sur les effets indésirables peu sévères ou qui cèdent à la poursuite du traitement.
- éducation des patients sur l'effet nocebo. En effet, les patients eux même, peuvent trouver des informations négatives ou fausses (internet, proche ou autres médicaments). De nombreux forums sont accessibles où aucune information n'est contrôlée ni même vérifiée par des modérateurs. Un patient peut relater son expérience ou son ressenti sans prendre en compte tous les facteurs qui aurait pu déclencher un effet secondaire. Ce qui peut entraîner

chez un futur lecteur de ce forum, une anxiété et une appréhension qui renforce la possibilité de déclencher un effet nocebo. (84)

- éducation des professionnels de santé sur l'effet nocebo.

On constate également que, lors des essais cliniques, entre 4% et 26% des patients inclus dans des essais randomisés et comparatifs, dans le groupe placebo, ont interrompu le placebo en raison de la survenue d'effets indésirables(85)(86)(87). Ce qui peut entraîner au niveau du RCP (résumé des caractéristiques produit) une augmentation d'effet indésirable non impacté au médicament. Or, on sait que les patients déclarent plus d'effets secondaires après avoir lu la liste des effets indésirables du médicaments (88). Les effets indésirables de type nocebo ne devraient pas apparaître dans le RCP et la notice, parce qu'ils ne fournissent pas d'informations spécifiques sur le médicament lui-même et peuvent générer à leur tour l'effet nocebo chez certains patients. La prochaine étape de la réglementation serait l'évaluation de la responsabilité de l'effet nocebo par les investigateurs pendant les essais cliniques, en plus de l'évaluation du lien de causalité.

Dans notre étude nous avons également regardé le type de substitution. La substitution princeps vers générique représente 81% des déclarations. Dans ce contexte, le patient se voit délivrer à la place d'un médicament qu'il connaît bien (nom, couleur, forme, conditionnement), un médicament générique. Ce dernier est le plus souvent caractérisé par le nom de la DCI suivi du nom du laboratoire. Ce nom ne correspond généralement pas au nom indiqué sur l'ordonnance (en effet notre étude est antérieure à 2015, date à partir de laquelle les ordonnances doivent être réalisées en mentionnant la DCI du médicament et non pas le nom commercial). Le conditionnement, la forme et ou la couleur des comprimés peuvent aussi être différents, induisant ainsi de la méfiance chez le patient. Ce constat est d'autant plus vrai pour les patients polymédicamentés et les personnes âgées. Néanmoins la sécurité sociale a pris en compte ce facteur en permettant au personne de plus de 75 ans d'avoir une stabilité dans la délivrance des génériques, en accompagnant la délivrance du nom de la spécialité d'origine substitué.(89) Cependant, les nouvelles dispositions de la Loi du 29

décembre 2011 (article 42), visant à limiter les différences d'apparence du médicament générique par rapport au médicament princeps devraient réduire cette problématique. L'article stipule « Art. L. 5121-10-3. - Le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant l'apparence et la texture des formes pharmaceutiques orales d'une spécialité de référence au sens de l'article L. 5121-1 ne peut interdire que les formes pharmaceutiques orales d'une spécialité générique susceptible d'être substituée à cette spécialité en application de l'article L. 5125-23 présentent une apparence et une texture identiques ou similaires. »

Notons aussi, que le type de substitution concerne pour 3% des cas, le sens générique vers princeps. Ces quelques exemples peuvent démontrer que c'est l'acte de « substitution » qui pose problème et non le médicament en lui-même.

Les notificateurs

Notre étude met en évidence principalement trois types de notificateur : le spécialiste libéral, le pharmacien ou l'étudiant en sixième année, ceux-ci représentent 90% des déclarations. Il n'est pas étonnant de retrouver majoritairement les pharmaciens qui sont les professionnels les plus impliqués dans la substitution générique. En première ligne, ce sont eux qui substituent et qui sont confrontés à certaines craintes des patients. Leur rôle est donc majeur dans la présentation du médicament générique, de son efficacité et de sa tolérance. D'ailleurs souvent il se fait le porte-parole du patient et la déclaration rapporte une « plainte » du patient. Les déclarations émanant des patients, quant à elles ne représentent que 6% des cas. Ces déclarations sont majoritairement des constats d'inefficacité médicamenteuse, dont les termes cliniques sont essentiellement subjectifs. En effet, le patient déclare de façon subjective son ressenti sans grille d'évaluation et sans preuve clinique quantifiée. Il peut donc apparaître étonnant dans notre étude de constater la part très faible représentée par les déclarations patientes devant l'apparition d'effets subjectifs. Notons que la déclaration n'est possible pour les patients que depuis 2011 et cet outil était assez méconnu au moment de notre étude et nous pouvons estimer que ce sont les pharmaciens qui se faisaient le relais. Depuis, les pouvoirs publics ont voulu permettre aux patients de s'impliquer de façon plus approfondie dans leur santé et une façon d'y parvenir est la mise en place d'un portail commun de signalement des événements sanitaires indésirables actif depuis mars 2017

(accessible à l'adresse : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil). Ce portail permet une déclaration rapide et simplifiée et le réseau de Pharmacovigilance peut noter une augmentation nette des effets indésirables médicamenteux notifiés par les patients.

Avantages de notre étude

Notre étude descriptive se base sur une période de 29 mois, ce qui permet un échantillonnage assez important. A notre connaissance, notre étude locale est la première à s'intéresser à la problématique de la substitution générique en utilisant les données de Pharmacovigilance. Les autres études publiées sur les médicaments génériques et les effets indésirables se sont intéressées aux médicaments à marge thérapeutique étroite comme les anti-épileptiques (90).

En outre, l'originalité de notre étude réside dans le fait d'avoir identifiés les effets indésirables dits « subjectifs », qui représentent, plus de 80% des effets notifiés.

Limites de notre étude

La sous-notification est une limite de notre étude. Bien que la notification de tout effet indésirable médicamenteux soit une obligation légale pour certains professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sage-femme, chirurgiens-dentistes), le taux de déclaration des effets indésirables graves est estimé à seulement 5 %. Les notifications spontanées représentent cependant un moyen efficace pour identifier de nouveaux signaux de pharmacovigilance. Malheureusement ce système est entravé par une sous notification à la fois quantitative et qualitative. Il est toutefois important de souligner que le taux de notification en France est l'un des plus élevés parmi les pays européens, il avoisine les 389,7 notifications par millions d'habitants et par an(91)(92).

Par ailleurs, le manque d'informativité constitue une limite importante pour étayer plus précisément le caractère subjectif de l'effet indésirable. En effet, souvent les notifications réalisées par les patients ou les pharmaciens relatent des plaintes des patients avec des

« verbatim ». Il est donc compliqué de revenir à la source pour avoir des informations médicales rigoureuses permettant d'objectiver cliniquement ou biologiquement les effets indésirables. D'autre part, les déclarations peuvent se faire plusieurs mois après la délivrance du médicament à l'origine de l'effet indésirable. Le questionnement du prescripteur ou du pharmacien face aux effets déclarés du patient, l'antériorité des faits, l'impact médiatique (scandale d'un médicament), le stress du patient, tous ces différents facteurs peuvent modifier et influencer sur les effets nocebos enregistrés.

Nous avons également discuté le fait que l'effet nocebo était plus souvent associé à une certaine typologie de patient. En ce sens, il aurait été intéressant de recueillir les antécédents du patient permettant de mieux explorer ce point et ainsi réaliser une comparaison avec les données de la littérature existantes.

Une étude plus détaillée de chaque médicament (couleur, taille des comprimés, aspect du conditionnement, procédés de fabrication) aurait été intéressante pour voir les différences avec les princeps. Nous n'avons par ailleurs, pas pu identifier correctement les auto-génériques des autres médicaments génériques.

Un autre point limitant de l'étude sur bases de données, est le manque de précision concernant l'observance du patient.

VI. Conclusion

Notre étude met en évidence une large proportion d'effets dits subjectifs parmi l'ensemble des effets indésirables notifiés de manière consécutive à une substitution avec un médicament générique.

Notre étude montre que la composition parfois différente en excipients entre princeps et médicaments génériques, n'explique pas la survenue des effets indésirables lors d'une substitution princeps-générique. Or ce point est souvent avancé pour discréditer les médicaments génériques.

Les médicaments génériques associés à la survenue des effets indésirables étaient majoritairement des traitements pris au long cours et dont les indications sont représentées par des pathologies où la composante psychologique est parfois importante. Or nous l'avons vu précédemment, les facteurs psychologiques sont largement impliqués dans la survenue des effets *nocebo* pouvant ainsi modifier la perception d'efficacité thérapeutique.

L'image de moindre efficacité ou de moindre innocuité dont souffrent les médicaments génériques contribuent fortement à la survenue d'un effet *nocebo* lors d'une substitution d'un médicament princeps vers un médicament générique. Notre étude justifie d'ailleurs ce constat.

L'effet *nocebo* peut avoir des conséquences réelles en termes d'observance, d'efficacité de la prise en charge du patient et de la confiance des patients en leurs professionnels de santé. Il convient donc de le prendre en compte et de mettre en œuvre des actions permettant de réduire sa fréquence. Parmi ces moyens, il conviendrait de pouvoir identifier les patients les plus à risque dont la typologie est caractéristique.

Par ailleurs, une campagne d'information à destination des patients semble essentielle pour atténuer leur inquiétude vis-à-vis des médicaments de façon générale mais aussi vis-à-vis des génériques. La récente polémique sur le Levothyrox® a conduit la ministre de la santé actuelle, Mme Buzin, à annoncer le lancement prochain d'une mission pluraliste « pour mieux informer les patients sur les médicaments ». Car il y a, selon elle, « un sentiment permanent de

complotisme dès lors que l'on parle du médicament », alimenté par des réseaux sociaux. En parallèle, une formation des professionnels de santé pourrait être utile pour leur donner des outils de communication (verbale et non verbale) pour une meilleure présentation du médicament au patient.

La finalité serait de réduire à zéro les déclarations des effets nocebo pour se concentrer exclusivement sur les déclarations d'effets indésirables pertinents permettant une bonne évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament.

Bibliographie :

1. Place des génériques dans la prescription | Académie nationale de médecine [Internet]. [cité 26 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036458/>
2. Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/45165/585839/version/2/file/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012-v2.pdf
3. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0#paragraph_92613](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0#paragraph_92613)
4. Liste des Excipients à Effet Notoire.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf
5. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0)
6. L'évaluation des médicaments génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 janv 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/\(offset\)/1#paragraph_92619](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/L-evaluation-des-medicaments-generiques/(offset)/1#paragraph_92619)
7. Etude_medicament_generique_64p.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: https://www.mutualite.fr/content/uploads/2015/04/Etude_medicament_generique_64p.pdf
8. Répertoire des médicaments génériques [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/607fc628dc30ba56dcf4da1596e2e1bb.pdf
9. ameli.fr - Dispositif « Tiers payant contre générique » [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/assures/votre-caisse-isere/vous-informer/dispositif-tiers-payant-contre-generique_isere.php

10. ameli.fr - Dispositif tiers payant contre génériques [Internet]. [cité 17 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/dispositif-tiers-payant-contre-generiques_isere.php
11. Tiers payant contre générique : 200 millions d'économies supplémentaires pour l'assurance-maladie. Quotid Médecin [Internet]. [cité 14 févr 2017]; Disponible sur: http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2013/01/08/tiers-payant-contre-generique-200-millions-deconomies-supplementaires-pour-lassurance-maladie_658441
12. liste-groupes-generiques-tfr_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5008/document/liste-groupes-generiques-tfr_assurance-maladie.pdf
13. Cas particuliers [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers>
14. ameli.fr - Avenant n°10 à l'accord national sur les génériques [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/accord-national-sur-les-generiques/avenant-n-10-a-l-accord-national-sur-les-generique_isere.php
15. Bagheri H, Garraffo R, Dellamonica P. From antiretroviral originator to generic drugs: bioequivalence and pharmacovigilance. *Med Mal Infect.* oct 2014;44(10):464-9.
16. Couprie C, Lacarelle null, Blin null. [Bioequivalence and therapeutic equivalence in psychiatry]. *L'Encephale.* avr 2004;30(2):167-70.
17. Des médicaments efficaces et sûrs [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/des-medicaments-efficaces-et-surs>
18. Masson E. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite. EM-Consulte [Internet]. [cité 19 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/242917/bio-equivalence-et-generiques-de-principes-actifs->
19. Le Corre P. [Bioequivalence and generics of index drugs with narrow therapeutic margins]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2010;39(2):169-76.
20. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* oct 2009;43(10):1583-97.
21. Lamarque V, Merle L, Demarez JP. Génériques et modalités de substituabilité : propositions de méthodes pour évaluer l'équivalence, la traçabilité et le relevé de Pharmacovigilance. *Thérapie.* 1 juill 2008;63(4):301-9.

22. Génériques des médicaments antiépileptiques : doit-on se méfier des OGM ? [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16041.pdf>
23. Rani S. Bioequivalence: Issues and perspectives. *Indian J Pharmacol.* 9 janv 2007;39(5):218.
24. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
25. Robertsen I, Åsberg A, Ingerø AO, Vethe NT, Bremer S, Bergan S, et al. Use of Generic Tacrolimus in Elderly Renal Transplant Recipients: Precaution Is Needed. *Transplantation.* mars 2015;99(3):528–532.
26. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=320>
27. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/13514/164320/version/1/file/ddl-antiepileptiques-072008-pharmacien.pdf>
28. Masson E. Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature. *EM-Consulte* [Internet]. [cité 18 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/105872/alertePM>
29. COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE Compte rendu de la réunion du mardi 29 janvier 2008.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913dd1.pdf
30. Polard E, Nowak E, Happe A, Biraben A, Oger E, GENEPI Study Group. Brand name to generic substitution of antiepileptic drugs does not lead to seizure-related hospitalization: a population-based case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2015;24(11):1161-9.
31. Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, Schneeweiss S. Refilling and Switching of Antiepileptic Drugs and Seizure-Related Events. *Clin Pharmacol Ther.* 1 sept 2010;88(3):347-53.
32. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 sept 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68416845&typedoc=R>
33. La protection sociale en France et en Europe en 2010 - seriestat170.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriestat170.pdf>
34. Les chiffres clés de la Sécurité sociale 2014 [Internet]. [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/chiffres_cles_2015_web.pdf

35. Les comptes de la Sécurité sociale - Résultats 2012 - Prévisions 2013 et 2014 - fiche_eclairage_marche_generique.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/fiche_eclairage_marche_generique.pdf
36. Mise sur le marché de médicaments « me-too » - Sénat [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2012/qSEQ120700816.html>
37. Kissel P., Barrucand D. Placebos et effet placebo en médecine. Masson 1964.
38. Sirois F. Epidemic hysteria. Acta Psychiatr Scand Suppl 1974;252:1-46.
39. Brown PJ, Closser S. Understanding and Applying Medical Anthropology. Routledge; 2016. 461 p.
40. FREQUENCES, TYPES ET IMPACTS DES EVENEMENTS INDESIRABLES NON SPECIFIQUES OBSERVES LORS DE LA PRISE DE MEDICAMENTS : META-ANALYSE D'ESSAIS RANDOMISES CONTROLES CONTRE PLACEBO [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: <http://doxa.u-pec.fr/theses/th0695313.pdf>
41. Reidenberg MM L.D. Adverse non-drug reactions. Br Med J 1969;1:798.
42. Khosla PP, Bajaj VK, Sharma G, Mishra KC. Background noise in healthy volunteers--a consideration in adverse drug reaction studies. Indian J Physiol Pharmacol. oct 1992;36(4):259-62.
43. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. JAMA. 6 févr 2002;287(5):622-7.
44. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. Dtsch Arzteblatt Int. juin 2012;109(26):459-65.
45. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. Psychosom Med. sept 2011;73(7):598-603.
46. LEMOINE P. le mystere du nocebo. Odile Jacob; 2011.
47. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. Curr Opin Anaesthesiol. oct 2007;20(5):435-9.
48. Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC. The subjective experience of pain: where expectations become reality. Proc Natl Acad Sci U S A. 6 sept 2005;102(36):12950-5.
49. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, LaViolette P, Vangel M, et al. An fMRI study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 3 déc 2008;28(49):13354-62.
50. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. Pain. juin 1997;71(2):135-40.

51. Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol.* juin 1997;52(2):109-25.
52. Levine J, Gordon N, Fields H. THE MECHANISM OF PLACEBO ANALGESIA. *The Lancet.* 23 sept 1978;312(8091):654-7.
53. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta J-K. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry.* févr 2008;65(2):220-31.
54. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron.* 31 juill 2008;59(2):195-206.
55. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 nov 2006;26(46):12014-22.
56. McBride WG. THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES. *The Lancet.* 1961 Dec 16;278(7216):1358
57. BLAYAC J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française: la pharmacovigilance.
58. Rôle du CRPV | PharmacoVigilance [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/role-du-crpv/>
59. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
60. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance | Legifrance [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/11/8/AFSP1232131D/jo/texte>
61. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E#term_15165](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E#term_15165)
62. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 avr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)
63. Organisation de la pharmacovigilance européenne - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 avr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-europeenne/(offset)/1)

64. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Method for determination of undesirable effects of drugs. *Therapie*. juin 1978;33(3):373-81.
65. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie*. avr 1985;40(2):111-8.
66. Cercle de Reflexion sur l'Imputabilite, Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. [Update of the French drug reaction assessment method]. *Therapie*. déc 2011;66(6):517-25.
67. BPPV Mises à jour juin 2011 avec coordonnées CRPV mises à jour.doc.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/13df5d1566a748c2f08299233451fe5c.pdf
68. pharmacies.fr LM des. Winthrop devient Zentiva - Pharmacien Manager n° 107 du 01/05/2011 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/pharmacien-manager/article/n-107/winthrop-devient-zentiva.html>
69. Génériques : Teva rachète Allergan pour 36 milliards d'euros [Internet]. lesechos.fr. 2015 [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/27/07/2015/lesechos.fr/021229825350_generiques---teva-rachete-allergan-pour-36-milliards-d-euros.htm
70. LES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT EN FRANCE [Internet]. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/LEEM_Elements_chiffres_2014_part01+02_HD.pdf
71. Levothyrox (lévothyroxine) : changement de formule et de couleur des boîtes - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information>
72. Lévothyrox : l'incroyable légèreté des autorités [Internet]. Libération.fr. 2017 [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: http://www.liberation.fr/france/2017/09/04/levothyrox-l-incroyable-legerete-des-autorites_1594053
73. Levothyrox : la comédienne Anny Duperey est « particulièrement révoltée » - Sud Ouest.fr [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.sudouest.fr/2017/09/05/levothyrox-la-comedienne-anny-duperey-est-particulierement-revoltee-3749624-4696.php>
74. LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES LES PLUS PRÉSENTS EN FRANCE [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: http://www.autoritedelaconurrence.fr/doc/fiche4_labos_juill13.pdf
75. Glossaire relatif aux essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur:

<http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>

76. Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A, Schrauth M, Zipfel S, et al. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res.* avr 2009;66(4):323-8.
77. Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth AJOB.* 2012;12(3):22-9.
78. Drici MD, Raybaud F, De Lunardo C, Iacono P, Gustovic P. Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1995;39(2):204-6.
79. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J.* sept 2013;89(1055):540-6.
80. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Arzteblatt Int.* juin 2012;109(26):459-65.
81. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA.* 6 févr 2002;287(5):622-7.
82. Colloca L, Miller FG. Harnessing the placebo effect: the need for translational research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 27 juin 2011;366(1572):1922-30.
83. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* avr 2016;4(2):e00208.
84. Médicaments génériques - FORUM médicaments [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: http://forum.doctissimo.fr/medicaments/medicaments-generiques/liste_sujet-1.htm
85. Rief W, Avorn J, Barsky AJ. Medication-attributed adverse effects in placebo groups: implications for assessment of adverse effects. *Arch Intern Med.* 23 janv 2006;166(2):155-60.
86. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord.* nov 2009;118(1-3):1-8.
87. Sanford M. Frovatriptan: a review of its use in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs.* 1 sept 2012;26(9):791-811.
88. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, Hofmann SG, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2009;32(11):1041-56.
89. Prescrire et dispenser les médicaments génériques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/prescrire-et-dispenser-les-medicaments-generiques>

90. Biraben A, De Toffol B, Semah F, Rouaud T. Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2007;163(4):455-61.
91. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(6):423-7.
92. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salamé G, Fourrier-Réglat A, Haramburu F, Tubert-Bitter P, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). *Drug Saf*. 2005;28(8):731-40.

Annexe

annexe 1 : liste des excipients à effet notoire(4)

EXCIPIENT 1 : APROTININE

EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE

EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)

EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES

EXCIPIENT 5 : BAUME DU PEROU EXCIPIENT

EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM

EXCIPIENT 7 : ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES

EXCIPIENT 8 : ALCOOL BENZYLIQUE

EXCIPIENT 9 : HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE

EXCIPIENT 10 : BRNOPOL

EXCIPIENT 11 : HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)

EXCIPIENT 12 : HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)

EXCIPIENT 13 : HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYL HYDROGENEE

EXCIPIENT 14 : ALCOOL CETOSTEARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CETYLIQUE

EXCIPIENT 15 : CHLOROCRESOL

EXCIPIENT 16 : DIMETHYL SULFOXYDE

EXCIPIENT 17 : ETHANOL

EXCIPIENT 18 : FORMALDEHYDE

EXCIPIENT 19 : FRUCTOSE

EXCIPIENT 20 : GALACTOSE

EXCIPIENT 21 : GLUCOSE

EXCIPIENT 22 : GLYCEROL

EXCIPIENT 23 : HEPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)

EXCIPIENT 24 : SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALTITOL LIQUIDE)

EXCIPIENT 25 : SUCRE INVERTI

EXCIPIENT 26 : LACTITOL, E966

EXCIPIENT 27 : LACTOSE

EXCIPIENT 28 : LANOLINE (GRAISSE DE LAINE)

EXCIPIENT 29 : LATEX CAOUTCHOUC NATUREL (LATEX)

EXCIPIENT 30 : MALTITOL E965 ET ISOMALTITOL E953, MALTITOL LIQUIDE (VOIR SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE)

EXCIPIENT 31 : MANNITOL, E421

EXCIPIENT 32 : COMPOSES ORGANOMERCURIELS

EXCIPIENT 33 : PARAHYDROXYBENZOATES ET LEURS ESTERS

EXCIPIENT 34 : PHENYLALANINE

EXCIPIENT 35 : POTASSIUM

EXCIPIENT 36 : PROPYLENE GLYCOL ET ESTERS

EXCIPIENT 37 : HUILE DE SESAME

EXCIPIENT 38 : SODIUM

EXCIPIENT 39 : ACIDE SORBIQUE ET SELS

EXCIPIENT 40 : SORBITOL E420

EXCIPIENT 41 : HUILE DE SOJA (ET HUILE DE SOJA HYDROGENEE)

EXCIPIENT 42 : ALCOOL STEARYLIQUE

EXCIPIENT 43 : SACCHAROSE

EXCIPIENT 44 : SULFITES, Y COMPRIS METABISULFITES

EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE

EXCIPIENT 46 : GRAISSE DE LAINE : VOIR LANOLINE

EXCIPIENT 47 : XYLITOL

Vu, le Président du jury,
Mr Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,
Mr Julien MAHE

Vu, le Directeur de l'UFR,
Mme Virginie FERRE

Nom - Prénoms : PASQUIER Alban, Carl, Philippe

Titre de la thèse : Etude descriptive des effets indésirables médicamenteux liés à une substitution générique à partir des données de Pharmacovigilance

Résumé de la thèse : Depuis son arrivée en 1981, diverses décisions réglementaires ont permis de voir l'implantation du médicament générique sur le marché français connaître une forte croissance ces dernières années. De façon concomitante, le médicament générique a suscité un certain nombre d'inquiétudes, notamment vis-à-vis de sa qualité et de son efficacité. L'objectif principal de cette étude est de décrire les effets indésirables médicamenteux susceptibles d'être liés à une substitution générique. Secondairement, notre étude a cherché à catégoriser les effets indésirables notifiés selon le caractère subjectif ou non. Un total de 284 effets indésirables médicamenteux a été identifié pour les 171 notifications. On a recensé 225 effets subjectifs et 59 effets non subjectifs. Les médicaments génériques associés à la survenue des effets indésirables étaient majoritairement des traitements pris au long cours et dont les indications sont représentées par des pathologies où la composante psychologique est parfois importante. Or, les facteurs psychologiques sont largement impliqués dans la survenue des effets *nocebo* pouvant ainsi modifier la perception d'efficacité thérapeutique. L'effet *nocebo* peut avoir des conséquences réelles en termes d'observance, d'efficacité de la prise en charge du patient et de confiance des patients en leurs professionnels de santé, il convient donc de le prendre en compte et de mettre en œuvre des actions permettant de réduire sa fréquence. Parmi ces moyens, il conviendrait de pouvoir identifier les patients les plus à risque dont la typologie est caractéristique.

Pharmacovigilance, effet *nocebo*, médicament générique, effet subjectif

JURY

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
ASSESEURS : Mr Julien MAHE, Praticien Attaché, CHU Nantes
Mr Yannick PENEAU, Docteur en Pharmacie, 14 boulevard de la libération,
44220 COUERON

Adresse de l'auteur : 12 rue Babonneau, 44100 NANTES