



**HAL**  
open science

# Génériques et épilepsie: Enquête sur le ressenti des pharmaciens d'officine, neurologues et patients

Claudia Rebois

► **To cite this version:**

Claudia Rebois. Génériques et épilepsie: Enquête sur le ressenti des pharmaciens d'officine, neurologues et patients. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733641

**HAL Id: hal-01733641**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733641v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2012**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

**GÉNÉRIQUES ET ÉPILEPSIE : ENQUÊTE SUR LE  
RESSENTI DES PHARMACIENS D'OFFICINE,  
NEUROLOGUES ET PATIENTS.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2012

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Claudia REBOIS**  
née le 4 avril 1986 à Metz (57)

**Membres du Jury**

Président :	M. Pierre LABRUDE,	Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy.
Juges :	Mme Nunzia ARGENTO, Mme Amandine BORTOT, M. Marc WAGNER,	Médecin généraliste à Ars sur Moselle. Pharmacien d'officine à Rozérieulles. Neurologue CHR Bonsecours de Metz.

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2011-2012**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

**Responsable de la filière Officine :**

**Responsables de la filière Industrie :**

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de  
VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement**

**Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de  
VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

**MAITRES DE CONFERENCES  
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Pierre LECTARD  
 Vincent LOPPINET  
 Marcel MIRJOLET  
 François MORTIER  
 Maurice PIERFITTE  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Jean-Louis MONAL  
 Dominique NOTTER  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section  
 CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

## **MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

## **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	86	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	86	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER 86 *Sémiologie*

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

*\*Discipline du Conseil National des Universités :*

*80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32ème : Chimie organique, minérale, industrielle*

*11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

---

M. le professeur LABRUDE Pierre, je vous remercie de l'honneur que vous nous faites en acceptant la direction et la présidence de cette thèse. Je vous remercie également pour vos encouragements tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Mme ARGENTO Nunzia, je vous remercie de vous être investie dans mon travail. Votre expérience professionnelle a permis de l'enrichir. Je vous remercie également pour le temps que vous m'avez accordé et du savoir partagé.

M. WAGNER Marc, je vous remercie d'avoir accepté de participer à l'élaboration de mon travail. Je vous remercie également pour le temps que vous y avez accordé ainsi que l'expérience professionnelle que vous y avez apporté.

Mme BORTOT Amandine, je te remercie pour ton soutien tout au long de mes années d'études ainsi que de m'avoir transmis ta passion pour le métier de pharmacien d'officine.

Mes parents, mon frère et mes grands-parents, je vous remercie pour votre soutien durant toutes ces années d'études et la confiance que vous avez su m'accorder.

Ma famille, tantes, oncles, cousins et cousines, je vous remercie pour la joie que vous m'apportez en assistant à ma thèse.

Je remercie Antoine, mon amour, mon meilleur ami, mon confident pour ses encouragements et pour être à mes côtés quoiqu'il arrive et ce, depuis sept belles années.

Je remercie ma marraine et mon parrain pour m'avoir toujours soutenue et encouragée à faire ce qui me plaisait.

Je remercie l'équipe officinale de la pharmacie HANSER pour leur bonne humeur, leur gentillesse et leurs compétences qui ont permis mon intégration à leurs côtés.

Je remercie tous mes amis.

Amandine, Audrey, Charlotte, Julie, Justine, Madeline, Paul avec qui j'ai passé de très bonnes années d'études ainsi que de très bonnes soirées.

Carine, Virginie, Bertille et Laura mes amies cavalières avec qui j'ai passé de très bons moments.

Alexis, Martine, Cédric, Eric, Etienne, Nicolas, je vous remercie de m'avoir acceptée au sein de la clique des Tanatos.

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>8</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DE FIGURES</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>1ÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS</b>	<b>14</b>
<b>I. L'ÉPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS</b>	<b>15</b>
1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS	15
2. LES TRAITEMENTS	19
<b>II. LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES</b>	<b>27</b>
1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS	27
2. REGLEMENTATION	30
3. LES GÉNÉRIQUES AU SEIN DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS	35
<b>III. LES ESSAIS DE BIOÉQUIVALENCE</b>	<b>38</b>
1. DÉFINITION	38
2. BIOÉQUIVALENCE ET ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE	40
3. LES LIMITES DES ESSAIS DE BIOÉQUIVALENCE	41
<b>IV. LA SUBSTITUTION DES MÉDICAMENTS</b>	<b>43</b>
1. DROITS DE SUBSTITUTION	43
2. PRESCRIPTION ET ÉCONOMIE	47
3. LA PROBLÉMATIQUE DES MÉDICAMENTS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE	48
<b>2ÈME PARTIE :</b>	<b>51</b>
<b>ÉPILEPSIE ET GÉNÉRIQUES</b>	<b>51</b>
<b>I. POLÉMIQUE AUTOUR DE LA SUBSTITUTION DES ANTI ÉPILEPTIQUES</b>	<b>52</b>
1. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES À PRENDRE	52
2. DIFFICULTÉ À OPTIMISER LE TRAITEMENT	52
3. PROBLÈME DE LA RECRUESCENCE DES CRISES	53
<b>II. DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>54</b>
1. ÉTUDES MENÉES	54
2. ENQUÊTE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE	60
3. LES RECOMMANDATIONS EN FRANCE	63
<b>III. UNE LÉGISLATION ADAPTÉE</b>	<b>65</b>
1. LA PHARMACOVIGILANCE	65
2. DIFFÉRENCIATION DES MÉDICAMENTS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE	67
3. LES PERSONNES À RISQUES	68
4. RESPONSABILITÉ LÉGALE EN CAS DE PROBLÈMES	68
5. LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ	68

<b>3ÈME PARTIE :</b>	<b>70</b>
<b><u>ENQUÊTES SUR LE RESSENTI DES PHARMACIENS D'OFFICINE, NEUROLOGUES ET PATIENTS</u></b>	<b><u>70</u></b>
<b>I. POURQUOI CES QUESTIONNAIRES ?</b>	<b>71</b>
<b>II. EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PHARMACIENS</b>	<b>72</b>
1. IDENTIFICATION	72
2. SOURCES D'INFORMATIONS PRIORITAIRES SUR LES MEDICAMENTS GÉNÉRIQUES	74
3. RESSENTI DU PHARMACIEN	76
4. DÉLIVRANCE DES GÉNÉRIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES	79
5. ACCEPTATION DES PATIENTS	81
6. CONCLUSION	89
<b>III. EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX NEUROLOGUES</b>	<b>91</b>
1. EXPÉRIENCE MÉDICALE	91
2. RESSENTI DES NEUROLOGUES VIS À VIS DES GÉNÉRIQUES	95
3. CONCLUSION	101
<b>IV. EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PATIENTS</b>	<b>102</b>
1. IDENTIFICATION DU PATIENT	102
2. LES GÉNÉRIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES : EXPÉRIENCE ET RESSENTI	104
3. CONCLUSION	109
<b>V. TIERS PAYANT CONTRE GÉNÉRIQUES</b>	<b>110</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b><u>112</u></b>
<b><u>ANNEXES</u></b>	<b><u>115</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>160</u></b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANLLF : Association des Neurologues Libéraux de Langue Française
- CCP : Certificat Complémentaire de Protection
- Cmax : Concentration plasmatique maximale
- CSP : Code de la Santé Publique
- CTD : Common Technical Document
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DE50 : Dose Efficace 50
- DL50 : Dose Létale 50
- EEN : Excipients à Effets Notoirs
- EMEA : Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments
- F : Biodisponibilité absolue
- FDA : Food and Drug Administration
- Fr : Biodisponibilité relative
- GABA : acide gamma-aminobutyrique
- IC 90 : intervalle de confiance à 90%
- LFCE : Ligue Française Contre l'épilepsie
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- SSC = AUC : Surface Sous le Courbe = Area Under Curve
- Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale

## LISTE DE FIGURES

---

- Figure 1** : Classification internationale simplifiée des crises épileptiques
- Figure 2** : Etiologie des épilepsies
- Figure 3** : Mécanisme d'action des antiépileptiques
- Figure 4** : Liste du groupe des génériques extraite du répertoire des groupes génériques
- Figure 5** : Axe chronologique : du dépôt de brevet à la fabrication du générique
- Figure 6** : Part de marché des génériques au sein du marché global en 2009
- Figure 7** : Les derniers chiffres des génériques
- Figure 8** : Les médicaments remboursables prescrits en fonction du répertoire (%)
- Figure 9** : La part des génériques dans le marché des spécialités remboursables
- Figure 10** : Évolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire
- Figure 11** : Évolution des économies liées aux génériques
- Figure 12** : Schéma représentant une fenêtre thérapeutique commune à beaucoup de médicaments
- Figure 13** : Schéma représentant une fenêtre thérapeutique étroite : cas des antiépileptiques
- Figure 14** : Problèmes observés avec les génériques antiépileptiques dans l'étude (Experience with generic drugs in epilepsy patients : an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of ILAE de la revue Epilepsia 2007 par Kräemer G. et al.)
- Figure 15** : Concentrations sériques en antiépileptiques dans différents cas reportés pour phénytoïne, l'acide valproïque et la carbamazépine
- Figure 16** : Données de l'étude concernant les patients retournés au médicament initial
- Figure 17** : Formulaire de déclaration d'effets indésirables en ligne MedWatch
- Figure 18** : Le site pharmavigilance.fr

## LISTE DES TABLEAUX

---

- Tableau 1** : Les symptômes des crises partielles
- Tableau 2** : Les symptômes des crises généralisées
- Tableau 3** : Historique des antiépileptiques
- Tableau 4** : Indications des antiépileptiques
- Tableau 5** : Effets indésirables idiosyncrasiques
- Tableau 6** : Effets indésirables non idiosyncrasiques
- Tableau 7** : Comparaison entre un médicament de référence et un générique
- Tableau 8** : Évolution du marché des génériques en France
- Tableau 9** : Résumé schématique de la bioéquivalence
- Tableau 10** : Médicaments antiépileptiques utilisés par les patients dans les cas reportés dans l'étude (Generic substitution in the treatment of epilepsy : evidence of breakthrough seizures de la revue Neurology 208 par Berg MJ. et al.)
- Tableau 11** : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques entre le générique carbamazépine et le princeps TEGRETOL® sur plusieurs études.
- Tableau 12** : Résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance de 2007 relative aux génériques de antiépileptiques

## INTRODUCTION

---

Longtemps marginalisée, voire diabolisée, l'épilepsie est aujourd'hui reconnue comme une pathologie neurologique à part entière, 500 000 patients en sont affectés en France, ce qui la place au troisième rang des pathologies neurologiques après la migraine et la maladie d'Alzheimer. La majorité des patients épileptiques bénéficient d'un double suivi : médecin traitant et médecin neurologue.

Un générique est un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en principe actif et, dans la majeure partie des cas, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence. L'Autorisation de Mise sur le Marché d'un générique découle de plusieurs études pharmacocinétiques démontrant alors la bioéquivalence de celui-ci avec le princeps, c'est la biodisponibilité comparable (1). Cependant, une marge est établie pour la biodisponibilité d'un générique par rapport à sa référence. C'est un intervalle de confiance à 90% qui revient à placer les paramètres de biodisponibilité entre 80 et 125%. (2)

Ces dernières années, le cas des génériques fait débat. En effet, certains professionnels de santé ont émis des réserves quant à l'utilisation des génériques des antiépileptiques. L'épilepsie est une pathologie qui se caractérise principalement par des crises. La survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences cliniques graves pour le malade. La moindre variation en principe actif dans la concentration sanguine peut être très préjudiciable. L'intervalle de bioéquivalence entre un générique et un princeps peut ainsi induire des variations de concentrations plasmatiques sanguines du principe actif ce qui peut être problématique dans le cas d'une substitution. (3)

La prise en charge de ces patients ne s'arrête pas à la prescription et à la surveillance. L'épilepsie, comme toute pathologie chronique, a de grosses répercussions psychologiques et socioprofessionnelles sur la vie des patients et de leur entourage. Le vécu de la maladie est souvent péjoratif, notamment du fait des contraintes imposées concernant l'hygiène de vie, la limitation de la conduite automobile, la restriction d'exercice de certaines activités professionnelles. Bien informer le patient sur la réglementation en cours et à venir est donc aussi un des rôles des professionnels de santé l'entourant, à savoir les médecins et les pharmaciens d'officine.

Cette thèse a pour but de synthétiser les points essentiels liés à la compréhension de la polémique qui pèse autour des génériques antiépileptiques. Cette synthèse se fera à travers des généralités concernant l'épilepsie et ses traitements, les médicaments génériques, les essais de bioéquivalence et la substitution des traitements antiépileptiques. Par le biais de questionnaires ont été recueillis et analysés le ressenti des professionnels de santé impliqués, comme les pharmaciens d'officine et les neurologues, ainsi que le ressenti des patients.

## **1<sup>ÈRE</sup> PARTIE : GÉNÉRALITÉS**

---



# I. L'ÉPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS

## 1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

### a) EPIDEMIOLOGIE

En 2010, selon un rapport de l'OMS, l'épilepsie est l'affection la plus répandue en Europe et touche 6 millions de patients. Elle représente pour les pays développés un coût global de 0,2% du PIB soit 3,5 milliard d'euros pour la France.

Elle est la troisième maladie neurologique par sa fréquence après la migraine et la maladie d'Alzheimer. C'est une pathologie fréquente qui frappe 500 000 Français dont 200 000 en âge de travailler.

La distribution selon l'âge est particulière, en deux pics : l'un chez le petit enfant avant un an, l'autre après 75 ans. L'espérance de vie des épileptiques est globalement inférieure de 10 à 20 % comparée à celle des sujets non épileptiques. Environ 50 % des épilepsies se manifestent avant l'âge de 10 ans.

L'étiologie demeure inexplicée dans plus de 50% des cas. (4)

### b) PHYSIOPATHOLOGIE

Une crise épileptique est une manifestation neurologique paroxystique provoquée par l'hyper-synchronisation et l'hyper-activation soudaine et transitoire d'un groupe de neurones cérébraux. Dans les conditions de fonctionnement normal, les neurones sont organisés en réseaux complexes, état d'équilibre permanent entre des mécanismes excitateurs et inhibiteurs. La crise survient lorsque certains de ces réseaux échappent aux processus de contrôles physiologiques, en raison :

- soit d'une perturbation d'un fonctionnement de certains canaux ioniques transmembranaires ;
- soit de connexions synaptiques aberrantes ;
- soit d'un déficit de la neuro-médiation inhibitrice contrôlée par l'acide-gamma-aminobutyrique (GABA) ;
- soit d'un excès de la neuro-médiation excitatrice contrôlée par le glutamate.

En fonction de la topographie et du nombre de neurones participant à la décharge épileptique, de multiples formes de crises sont décrites : elles sont caractérisées par leurs symptômes cliniques et électro-encéphalographiques.

Les crises sont par définition brèves : néanmoins, elles peuvent se prolonger plus de 30 minutes et constituent alors un état de mal épileptique. De plus, leurs survenues sont aléatoires et leurs menaces permanentes, en effet la survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences dramatiques. Une trentaine de médicaments sont aujourd'hui sur le marché, mais environ 30% des malades ont une forme d'épilepsie résistante au traitement. (5)

### c) CLASSIFICATION

Devant les manifestations de cette maladie qui sont très variées, la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (LFCE) propose depuis 1981 une classification des crises. (figure 1)

On distingue deux grands types de crises : les crises partielles et les crises généralisées

<b>Classification des crises épileptiques proposées par la Ligue internationale contre l'épilepsie</b>	
<u>Crises partielles (crises focales)</u>	
<b>A. Crises partielles simples (sans rupture de conscience)</b>	
1. avec signes moteurs	
2. avec signes somato-sensitifs ou sensoriels	
3. avec signes végétatifs	
4. avec signes psychiques	
5. formes mixtes	
<b>B. Crises partielles complexes (avec altération de la conscience)</b>	
1. à début partiel simple, suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatisme	
2. avec troubles de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes	
<b>C. Crises partielles secondairement généralisées</b>	
1. crises partielles simple secondairement généralisées	
2. crises partielles complexes secondairement généralisées ( <i>représente ~60% des crises</i> )	
3. crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire	
<u>Crises d'emblée généralisées</u>	
1. Absences typiques (=petit mal) ou atypiques ( <i>1+2 représentent ~5% des crises</i> )	
2. Crises myocloniques	
3. Crises cloniques	
4. Crises toniques	
5. Crises tonico-cloniques (=grand mal) ( <i>représentent ~30% des crises</i> )	
6. Crises atoniques	
<u>Crises non classées</u>	

*Figure 1 : Classification internationale simplifiée des crises épileptiques (6)*

## LES CRISES PARTIELLES

Dans ce type de crise, la décharge paroxystique ne touche initialement qu'une zone précise des structures corticales. La séméiologie dépend donc directement des caractéristiques anatomo-fonctionnelles des régions atteintes. La décharge peut rester focale, au début de la crise, puis se propager à une partie ou à la totalité d'un hémisphère, voire s'étendre à l'ensemble de deux hémisphères, provoquant alors une généralisation secondaire de la crise.

Ces crises se produisent sans altération de la conscience (crises partielles simples) ou avec altération de l'état de conscience (crises partielles complexes). (5) (tableau 1)

*Tableau 1 : les symptômes des crises partielles*

<b>CRISES PARTIELLES SIMPLES</b>	
<b>TYPE</b>	<b>SYMPTÔMES</b>
<b>Avec signes moteurs</b>	Mouvements anormaux ou paralysie des muscles d'un membre, de la tête....
<b>Avec signes somato-sensitifs ou sensoriels</b>	Engourdissements, paresthésies
<b>Avec signes végétatifs</b>	Tachycardie, hypotension, vomissements, diarrhées, reflux gastro-oesophagien
<b>Avec signes psychiques</b>	Hallucinations psychotiques, angoisses phobiques
<b>CRISES PARTIELLES COMPLEXES</b>	
En plus des autres symptômes, perte de connaissance	

## LES CRISES GÉNÉRALISÉES

Les crises généralisées concernent d'emblée l'ensemble du cortex cérébral, la décharge paroxystique étant directement propagée aux deux hémisphères. Contrairement aux crises partielles, toutes les crises généralisées conduisent à une perte de l'état de conscience qui peut être brève (absences) ou prolongée aux activités motrices convulsives (crise généralisée tonico-clonique). Les symptômes rencontrés varient en fonction du type de crise. (5) (tableau 2)

*Tableau 2 : les symptômes des crises généralisées*

CRISES GÉNÉRALISÉES	
TYPE	SYMPTÔMES
Absences (petit mal)	Altération de la conscience : env. 10 secondes, isolée ou associée à d'autres symptômes.
Crises myocloniques	Secousses musculaires violentes, brèves, répétitives, sans perte de conscience mais chutes
Crises cloniques	Convulsions, contractions désordonnées des muscles
Crises toniques	Contractures musculaires soutenues, souvent responsables de chutes
Crises tonico-cloniques (grand mal)	3 phases : Phase tonique → phase clonique (± morsure de la langue, pertes urines et/ou selles) → phase résolutive (obnubilation et respiration bruyante). Enfin le patient s'endort
Crises atoniques	Diminution ou abolition du tonus musculaire

### d) DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire. L'examen clinique et les examens complémentaires sont néanmoins indispensables pour orienter le diagnostic étiologique et affirmer le type de syndrome épileptique en cause.

#### INTERROGATOIRE DU PATIENT ET DES TEMOINS (5)

L'interrogatoire minutieux doit faire préciser plusieurs points :

**Circonstances déclenchantes** : elles doivent être décrites avec minutie. Chaque détail est important pour affirmer le diagnostic positif ou différentiel (horaire de survenue, facteurs déclenchants).

Mode de début/symptôme initial : typiquement brutal, le début voire la totalité de la crise peuvent être marqués par des symptômes sensoriels, moteurs, ou psychiques que le patient peut secondairement relater.

**Déroulement** : typiquement stéréotypé, il doit être précisé par les éventuels témoins

**Durée** : de quelques secondes à plusieurs minutes, la durée d'une crise est souvent surestimée.

**Phénomènes post-critiques** : les constatations lors du réveil sont capitales à analyser : séquelles traumatiques de chute, perte des urines, morsure latérale de la langue, déficit moteur transitoire, confusion, aphasie, céphalées, nausées, vomissements, douleurs musculaires. La durée prolongée de

la confusion post-critique représente un des éléments diagnostiques les plus robustes dans le cadre des crises associées à une perte de connaissance.

**Antécédents médicaux personnels et familiaux :** les antécédents personnels (convulsions fébriles dans l'enfance, traumatisme crânien sévère, méningite, souffrance néonatale, intoxication exogène chronique, prises médicamenteuses) ou familiaux (épilepsies éventuelles) permettent souvent d'orienter le diagnostic étiologique.

## EXAMEN CLINIQUE

Immédiatement après la crise, l'examen neurologique cherche à mettre en évidence un déficit post-critique transitoire (déficit moteur ou sensitif localisé, aphasie, etc.), évocateur d'un début partiel. Plus à distance, il recherche les signes de localisation témoignant d'une lésion permanente.

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES

**Électroencéphalogramme (EEG) :** il s'agit d'un examen systématique à réaliser devant toute épilepsie. Praticé pendant une crise, il est le plus souvent démonstratif, même s'il est parfois d'interprétation difficile en raison d'artéfacts liés aux mouvements et à l'agitation du patient. Il recueille des modifications transitoires de durée et d'amplitude variables. Les crises sont soit spontanées, soit provoquées par diverses épreuves de stimulation : flash lumineux rythmiques (stimulation lumineuse intermittente), hyperventilation, sommeil, privation de sommeil, etc.

**Neuroradiologie :** la tomodensitométrie, ou scanner X, avant et après injection de produit de contraste, et surtout l'imagerie par résonance magnétique, ou IRM, permettent un diagnostic précis des lésions intracrâniennes responsables de crises épileptiques. Dans les épilepsies idiopathiques, les examens neuroradiologiques sont normaux et considérés comme inutiles dans les syndromes les plus typiques.

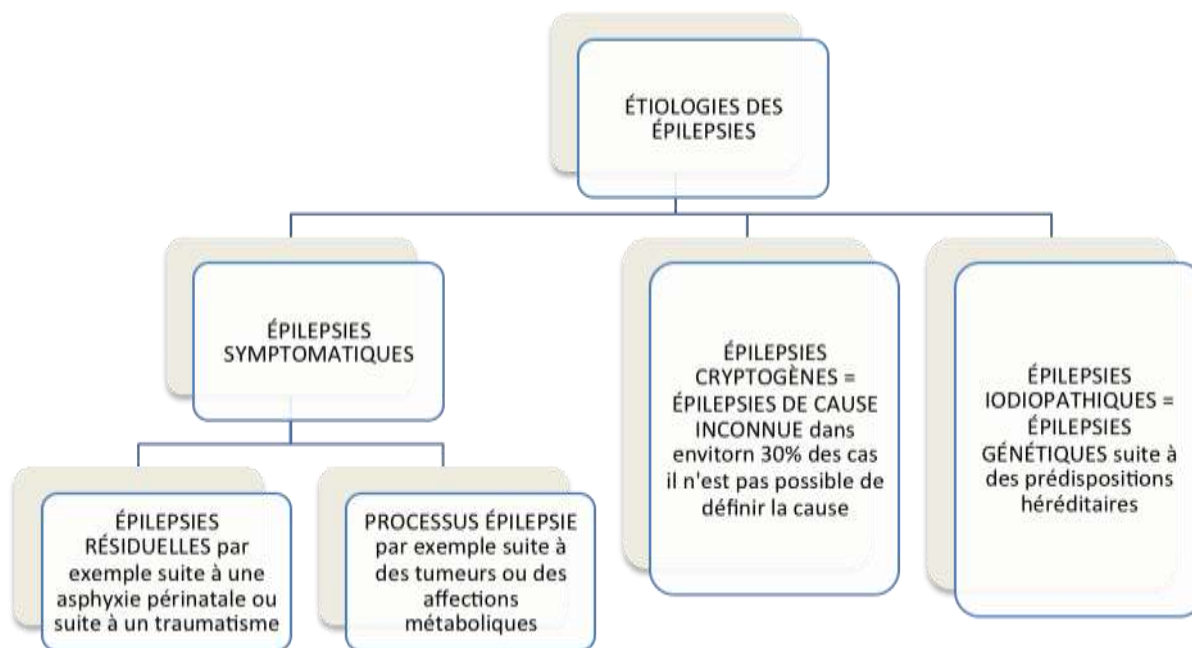
**Biologie :** certaines crises épileptiques sont symptomatiques de troubles métaboliques, d'intoxication exogène chronique ou de maladie infectieuse. Un bilan biologique sanguin et un examen du liquide cébrospinal (LCS) orientés peuvent être nécessaires, parfois complétés par une biopsie de peau ou de muscle.

## e) ÉTIOLOGIES

Les étiologies sont multiples. Elles font intervenir, d'une part, une prédisposition génétique qui constitue sans doute le facteur principal dans les formes dites idiopathiques, et d'autre part les causes dites acquises, prépondérantes dans les épilepsies lésionnelles (ou symptomatiques). En dehors de ces deux étiologies, on trouve les épilepsies cryptogéniques qui sont des épilepsies sans lésion visible avec les différentes techniques d'imagerie médicale (IRM, EEG...). Elles correspondent aux crises pour lesquelles aucun examen ne permet d'attribuer une cause précise à l'épilepsie.

L'évolution des classifications consiste maintenant à simplifier les choses en distinguant simplement les épilepsies idiopathiques et non idiopathiques. Cette dernière catégorie regroupe les épilepsies symptomatiques et cryptogéniques.

Il est nécessaire de connaître la cause de l'épilepsie car l'étiologie conditionne en majeure partie la réponse au traitement et le pronostic de la maladie. (7) (figure 2)



*Figure 2 : étiologie des épilepsies (7)*

## 2. LES TRAITEMENTS (5)

L'épilepsie étant un trouble chronique, dans la majorité des cas elle requiert un traitement à vie. Environ 70% des patients obtiennent une rémission avec l'aide de médicaments anti-épileptiques, leur permettant ainsi de mener une vie normale. Ceci demande une bonne observance du traitement avec une prise régulière du ou des médicaments parfois, plusieurs fois par jour pendant de nombreuses années, voire à vie.

L'objectif du traitement est la stabilisation de l'épilepsie en diminuant au maximum le nombre de crises, voire en les supprimant. Les médicaments antiépileptiques vont aider à prévenir la récurrence des crises en bloquant l'hyper-excitabilité neuronale, soit en renforçant l'activité inhibitrice GABAergique, soit en inhibant l'activité excitatrice du système glutaminergique.

Ceci est possible en respectant certaines règles hygiéno-diététiques qui sont les suivantes : respecter un temps de sommeil minimum avec endormissement à heure fixe, pratiquer un sport en évitant tous les sports pouvant exposer la personne à un danger en cas de crise ; la consommation de boissons alcoolisées et excitantes doit être modérée, éviter le stress et l'anxiété.

Le pronostic de la maladie peut être schématiquement brossé en trois tableaux :

- **Les épilepsies pharmaco-sensibles** : les crises vont diminuer, puis rapidement disparaître sous l'effet d'un traitement correctement suivi. Au bout d'un certain nombre d'années sans crises et après normalisation de l'EEG, il est possible et légitime d'envisager un arrêt du traitement avec un risque mineur de voir réapparaître les crises
- **Les épilepsies pharmaco-dépendantes** : les crises disparaissent assez rapidement sous traitement, mais toute tentative d'arrêt fait réapparaître les crises, quelque fois sous la forme redoutable d'un état de mal.
- **Les épilepsies pharmaco-résistantes** au cours desquelles les crises vont persister malgré la prise correcte et régulière du traitement. Ces formes s'expriment souvent par des crises généralisées

s'intégrant dans le cadre d'une encéphalopathie épileptogène ou de crises partielles dont la forme et l'expression électronique sont souvent des crises partielles complexes. Le pourcentage de ces épilepsies, qui ne peuvent se juger qu'après un certain suivi, s'établit aux environs de 25%.

### a) LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS ANTI ÉPILEPTIQUES

Pendant plusieurs décennies, le traitement de la maladie a reposé sur l'utilisation de quatre molécules principales: phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et valproate de sodium qui ont été mises sur le marché dans la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle. A ces médicaments s'ajoutaient quelques antiépileptiques d'appoint tels que la primidone, l'éthosuximide et les benzodiazépines. Dans les années 1990, dix nouvelles molécules sont arrivées sur le marché (vigabatrin, gabapentine, felbamate, lamotrigine, tiagabine, topiramate, oxcarbazépine, lévétiracétam, prégabaline et zonisamide). Ce sont les antiépileptiques de 3<sup>ème</sup> génération.

*Tableau 3 : historique des antiépileptiques*

	DATES	MOLÉCULES	
<b>1<sup>ère</sup> GÉNÉRATION</b>	1912	Phénobarbital	
	1938	Phénytoïne	
	1952	Primidone	
<b>2<sup>ème</sup> GÉNÉRATION</b>	1960	Ethosuximide, Benzodiazépines	
	1964	Carbamazépine	
		Valproate de sodium	
<b>3<sup>ème</sup> GÉNÉRATION</b>	1991	Vigabatrin	
	1995	Felbamate, Gabapentine, Lamotrigine, Tiagabine,	
		Topiramate	
		2001	Oxcarbazépine, Lévétiracétam, Prégabaline, Zonisamide

### b) LES DIFFÉRENTS MÉCANISMES D'ACTION (8)

Les mécanismes d'action s'exercent sur trois processus électro-physiologiques à l'origine d'une crise épileptique : la stabilisation de la membrane du neurone, la diminution de la tendance aux décharges répétitives au niveau d'un foyer et la réduction de la propagation de la décharge aux structures avoisinantes. Les anti-épileptiques maintiennent la stabilité de la membrane en régularisant l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques ou en modifiant la structure des récepteurs spécifiques aux neurotransmetteurs. (figure 3)

Les antiépileptiques agissent schématiquement par trois principaux mécanismes :

- renforcement de la transmission synaptique GABAergique inhibitrice :
  - en activant le récepteur post-synaptique GABA de type A (benzodiazépines et barbituriques) ;
  - en prolongeant la présence du GABA dans l'espace synaptique, soit par inhibition de sa recapture par les cellules (tiagabine), soit par inhibition de l'enzyme qui catabolise le GABA (vigabatrin). Il



faut noter qu'un excès de stimulation de la voie GABAergique peut entraîner une somnolence et un ralentissement des processus cognitifs.

- atténuation de la transmission synaptique glutaminergique excitatrice. Le felbamate et le valproate agissent en bloquant certains récepteurs post-synaptiques du glutamate (de type NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate). La lamotrigine, elle, inhibe la libération du glutamate.
- atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques du neurone :
  - bloqueurs du canal sodique dépendant du voltage, qui transmet le potentiel d'action le long des axones (phénytoïne, lamotrigine, carbamazépine et oxcarbazépine)
  - bloqueurs de certains types de canaux calciques dépendant du voltage (gabapentine, Ethosuximide, prégabaline).

Pour d'autres molécules (topiramate, zonisamide), les mécanismes semblent multiples ce qui pourrait justifier leur plus large spectre d'efficacité.

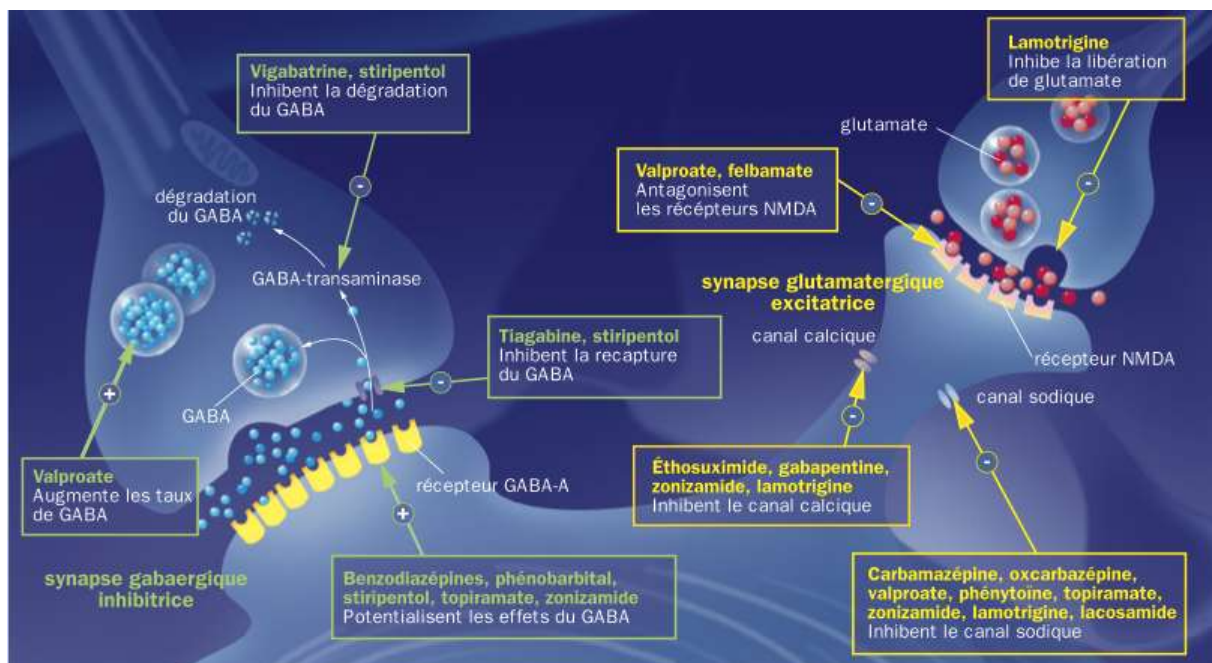


Figure 3 : mécanisme d'action des antiépileptiques (8)

### c) STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ET SURVEILLANCE

L'épilepsie étant une pathologie chronique, son traitement est de très longue durée, souvent à vie. De ce fait, le diagnostic de l'épilepsie et de son type doit être clairement établi avant toute prescription d'un médicament.

Devant les différents syndromes recensés et les nombreux médicaments existants, une grande expérience clinique est nécessaire pour une maîtrise adaptée et judicieuse des traitements.

La mise en route d'un traitement est rarement une urgence mais plutôt progressive. Cette instauration par adaptation thérapeutique peut durer plusieurs mois, voire des années : c'est au cours de cette période que différents essais de doses et de molécules sont réalisés afin de définir la posologie et la molécule adaptée pour la stabilisation de la pathologie. En effet, pour chaque médicament il existe une très grande variation des doses thérapeutiques en raison des variabilités intra- et inter-individuelles. Une fois que la stabilité est atteinte, il ne faut effectuer aucun changement.

Le traitement initial est en règle générale une monothérapie dont on adapte la posologie. En cas d'échec de celle-ci, deux cas de figure sont possibles. Soit le premier médicament est remplacé par un deuxième en les faisant chevaucher pendant quelques jours, soit un deuxième médicament est ajouté au premier. Des études montrent qu'une bithérapie bien choisie peut augmenter l'efficacité du traitement en réduisant parfois les effets indésirables. En effet, chacun des deux médicaments peut alors être utilisé à plus faible dosage, réduisant ainsi les risques d'effets indésirables.

L'arrêt brutal d'un traitement efficace entraîne une reprise majorée des crises d'épilepsie. Si un arrêt de traitement est décidé, il doit être effectué de manière progressive et sous surveillance afin d'éviter toute recrudescence de crises.

## INDICATIONS (10)

*Tableau 4 : Indications des antiépileptiques*

ANTIÉPILEPTIQUES	TYPES DE CRISES	AGE ET TYPE DE TRAITEMENT
<b>Lamotrigine</b>	Généralisées : crises tonico-cloniques, absences typiques Partielles : crises avec ou sans généralisation secondaire	Monothérapie : crises tonico-cloniques adulte et enfant à partir de 13 ans ; absences : enfant de 2 à 12 ans Association : adulte et enfant à partir de 2 ans
<b>Valproate de sodium</b>	Généralisées : absences et crises cloniques tonique, tonico-cloniques, myocloniques, atoniques Partielles : crises avec ou sans généralisation secondaire	Monothérapie et association : adulte, enfant et nourrisson
<b>Carbamazépine</b>	Généralisées : crises tonico-cloniques Partielles : crises avec ou sans généralisation secondaire	Monothérapie et association : adulte et enfant
<b>Oxcarbazépine</b>	Partielles : crises avec ou sans généralisation secondaire	Monothérapie et association : adulte et enfant à partir de 6 ans
<b>Gabapentine</b>	Partielles : crises avec ou sans généralisation secondaire	Monothérapie : adulte et enfant à partir de 12 ans Association : adulte et enfant à partir de 6 ans
<b>Topiramate</b>	Généralisées : crises clonique et tonico-cloniques Partielles : crises avec ou sans généralisation secondaire	Monothérapie et association : adulte et enfant à partir de 2 ans

## PRESCRIPTION EN FONCTION DU TERRAIN (11)

### ➤ Contraception orale :

Lors de la prise concomitante d'une contraception orale, il est préférable de ne pas administrer les antiépileptiques ayant un effet inducteur enzymatique comme le phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine qui diminuent l'effet de la contraception.

L'effet inverse se produit en ce qui concerne la lamotrigine : ce sont alors les oestro-progestatifs qui diminuent sa concentration plasmatique et exposent alors à un risque de récurrence de crise.

### ➤ Grossesse :



Chez les personnes épileptiques, il faut planifier les grossesses plusieurs mois à l'avance afin que le traitement puisse être adapté, réduit au maximum, avec si possible la mise en place d'une monothérapie. Ainsi ce suivi rapproché permet de « ré-analyser » le patient, de dialoguer, d'envisager un arrêt du traitement au moins durant les trois premiers mois de la grossesse (embryogénèse). Après cette période, les adaptations médicamenteuses sont de nouveau possibles.

Habituellement une supplémentation en acide folique, trois mois avant la conception et durant les trois premiers mois de grossesse est mise en place.

Les formes à libération prolongée et la fragmentation des prises sont à privilégier afin de permettre des concentrations régulières et d'éviter des pics plasmatiques élevés qui ont un fort effet tératogène.

Les différents niveaux pharmacocinétiques du médicament peuvent être modifiés chez la femme enceinte. Ainsi l'absorption peut être réduite de moitié par diminution de la motilité gastrique. De plus, des vomissements peuvent survenir au cours du premier trimestre. Le volume de distribution, la clairance rénale et le métabolisme hépatique sont augmentés. Il faut donc considérer tous ces paramètres lors de l'administration d'un traitement antiépileptique durant la grossesse.

Ainsi l'anticonvulsivant qui soulève le moins d'inquiétude chez la femme enceinte à ce jour est la lamotrigine car les données sont très nombreuses concernant les malformations et elles sont rassurantes pour le développement psychomoteur (jusqu'à 3 ans). Viennent ensuite, le lévétiracétam et l'oxcarbazépine.

➤ **Allaitement :**

La lamotrigine est une contre-indication absolue en raison d'une immaturité du système enzymatique hépatique chez le nouveau-né.

Le phénobarbital et les benzodiazépines peuvent engendrer de la somnolence chez le nouveau-né, c'est pourquoi l'allaitement est déconseillé.

Il n'existe pas de vérité absolue concernant la possibilité d'allaitement maternel chez les femmes présentant une épilepsie. La décision est à façonner au cas par cas en prenant en compte les aspects médicamenteux, mais également d'autres aspects : influence du manque de sommeil et de la fatigue sur l'épilepsie, et enfin le vécu et les représentations des parents quant aux bénéfices de l'allaitement.

➤ **Terrain allergique :**

La lamotrigine est contre-indiquée chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité car elle est elle-même allergisante et peut engendrer dans les cas les plus graves un syndrome de Lyell. Il faut aussi noter que ces réactions ont lieu de façon croisée entre médicaments anti-épileptiques dans 80% des cas. Il convient alors d'être très prudent.

➤ **Age :**

Chez le nouveau-né, si les crises néonatales sont dues à une anomalie métabolique (épilepsie dépendante à la pyridoxine par exemple), le valproate de sodium n'est pas conseillé car le système hépatique du nouveau-né n'est pas mature ainsi son élimination sera diminuée.

Chez les personnes âgées, plusieurs précautions sont à prendre car ce sont des patients souvent polymédicamentés. De plus, il faut choisir une molécule ayant le moins d'effets secondaires cognitifs possibles.

➤ **Insuffisance rénale :**

Chez les insuffisants rénaux, les adaptations posologiques sont inévitables. Le degré de métabolisation ainsi que celui de l'élimination rénale du médicament sont deux paramètres primordiaux à prendre en compte.

➤ **Insuffisance hépatique :**

Chez ce type de patient il est recommandé de ne pas prendre de médicament à fort métabolisme hépatique comme la lamotrigine, le felbamate ou le valproate de sodium.

**SURVEILLANCE (9)**

Cette surveillance est avant tout clinique et repose sur l'absence ou la persistance des crises. Cette efficacité ne doit être jugée que lorsque les concentrations du traitement ont atteint un plateau d'équilibre.

Le dosage plasmatique des antiépileptiques contribue à déterminer la posologie optimale. De plus, ce dosage est indispensable pour juger de l'observance thérapeutique, qui est un paramètre essentiel à prendre en compte dans l'évaluation de l'efficacité d'un produit. Il est justifié en cas d'associations médicamenteuses susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques d'un antiépileptique donné. En pratique, la mesure de la concentration plasmatique des antiépileptiques est utile quelques semaines après la mise en route du traitement afin d'évaluer la concentration plasmatique initiale. De plus, le dosage est réalisé une ou deux fois par an afin de vérifier l'observance du traitement par le patient.

La surveillance biologique, en particulier hépatique et hématologique, est obligatoire dans le suivi d'un antiépileptique comme le felbamate. En effet, lors des traitements par ce produit, l'incidence des atteintes hématologiques est élevée. En dehors de ce cas particulier qu'est le felbamate, les examens biologiques de routine ont peu d'utilité en ce qui concerne la surveillance d'un traitement antiépileptique. Par contre, dès le moindre signe clinique d'appel de complication, des examens biologiques appropriés doivent être réalisés.

Une surveillance ophtalmologique régulière est préconisée lors d'un traitement par vigabatrin car des anomalies du champ visuel ont été signalées.

En France, le législateur recommande pour le valproate de sodium un dosage répété du taux de prothrombine pendant les six premiers mois de traitement. Pour la carbamazépine, un hémogramme ainsi qu'un bilan hépatique avant le début du traitement, puis régulièrement au cours du traitement, sont préconisés.

**d) LES INTERACTIONS (11)**

Elles peuvent avoir lieu à quatre niveaux différents, correspondant aux étapes pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisation, élimination, mais elles se font principalement au stade de la métabolisation. Les molécules pourront avoir un effet inducteur enzymatique ou à l'inverse inhibiteur.

Le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne, la carbamazépine augmentent l'activité des cytochromes P450 (enzyme responsable de l'oxydation des molécules au niveau du foie) et celles de l'UGT (enzyme responsable de la conjugaison des métabolites permettant une élimination essentiellement rénale). De ce fait, ils présentent un effet inducteur. Ceci provoque une dégradation accélérée des molécules associées et une diminution de leur efficacité clinique. Le cas le plus significatif est celui de la lamotrigine dont la demi-vie est diminuée de moitié quand elle est donnée en association avec un médicament inducteur enzymatique.

A l'inverse, le valproate de sodium présente un effet inhibiteur enzymatique. L'effet d'un inhibiteur enzymatique est d'engendrer une augmentation de la concentration plasmatique du médicament associé parfois à des signes de surdosages ou des effets secondaires graves. Par exemple, le valproate associé à la lamotrigine peut provoquer l'apparition d'un syndrome de Steven-Johnson<sup>1</sup> ou syndrome de Lyell<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Syndrome de Steven-Johnson : maladie orpheline grave de survenue brutale (15% des cas) et potentiellement létale. Elle est d'origine iatrogène (85%), elle touche la peau et les muqueuses causant un érythème multiforme, et nécessite une hospitalisation.

e) **LES EFFETS INDÉSIRABLES** (11)

On distingue deux types d'effets indésirables : les idiosyncrasiques (dose-dépendants, imprévisibles et aigus) et les non-idiosyncrasiques (dose et temps-dépendants).

**LES EFFETS IDIOSYNCRASIQUES** (tableau 5)

Ces effets secondaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient et nécessiter l'arrêt du traitement.

*Tableau 5 : effets indésirables idiosyncrasiques*

<b>EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>MANIFESTATIONS CLINIQUES</b>	<b>MOLÉCULES EN CAUSE</b>	<b>FRÉQUENCE</b>	<b>REMARQUE</b>
<b>RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ</b>	Etat fébrile avec éruption cutanée Arthralgies Polyadénopathies Syndrome de Lyell, Syndrome de Steven-Johnson	Phénytoïne, Phénobarbital Primidone Carbamazépine Oxcarbazépine et lamotrigine en association au Valproate de sodium	Rare	Instauration du traitement de manière progressive
<b>PERTURBATION DE LA FORMULE SANGUINE</b>	Leucopénie modérée Agranulocytose, Anémie plasmique, thrombopénie Aplasies médullaires irréversibles	Carbamazépine  Felbamate	Rare	Numération formule sanguine à faire tous les 15 jours pendant la durée du traitement
<b>ATTEINTES HÉPATIQUES</b>	Inducteurs enzymatiques : augmentation du taux des gamma GT de deux à trois fois la normale Stéatose microvésiculaire.	Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Primidone  Valproate de sodium	Rare    fréquent	

**LES EFFETS INDÉSIRABLES NON IDIOSYNCRASIQUES** (tableau 6)

Ils peuvent survenir de façon précoce ou au contraire, tardivement et de manière insidieuse.

<sup>2</sup> Syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique : état dermatologique potentiellement léthal souvent d'origine iatrogène. Il s'agit d'une réaction immunitaire causant la nécrose des kératinocytes comme une brûlure thermique ou chimique

Tableau 6 : effets indésirables non idiosyncrasiques

EFFETS INDÉSIRABLES	MANIFESTATIONS CLINIQUES	MOLÉCULES EN CAUSE	FRÉQUENCE	REMARQUE
<b>EFFETS NEUROLOGIQUES</b>	Altération des fonctions cognitives : sédation, asthénie, troubles du comportement et sensations vertigineuses Toxicité neurologique à long terme : polyneuropathie, atrophie cérébelleuse	Phénobarbital Phénytoïne, benzodiazépine	Assez fréquent	Phénytoïne réservée aux épilepsies réfractaires
		Phénytoïne		
<b>POIDS : GAIN OU PERTE</b>	Perte de poids	Topiramate, zonisamide, Felbamate lévétiracétam	Fréquent	Touche essentiellement les personnes avec un IMC* >30
	Prise de poids	vigabatrין gabapentine prégabaline Valproate de sodium	Fréquent	
<b>ALTÉRATION DU CHAMPS VISUEL</b>	Rétrécissement concentrique du champ visuel	Vigabatrין	Fréquent	Lors des traitements prolongés Phénomènes lentement évolutifs et irréversibles Surveillance avec examen du champ visuel tous les 6M pendant les trois 1 <sup>ère</sup> années
<b>GROSSESSE</b>	Effet tératogène	Phénobarbital Phénytoïne Ethosuximide Carbamazépine, Valproate de sodium		Phénobarbital = malformations cardiaques Phénytoïne = malformations du visage Carbamazépine et valproate de sodium = spina bifida
<b>DIVERS</b>	Alopécie	Valproate de sodium Carbamazépine	Rare  Très rare	Bénigne et transitoire Peut nécessiter l'arrêt du traitement dans les cas sévères Phénytoïne a une pharmacocinétique non linéaire à partir d'un certains seuil → apparition des effets secondaires
	Hypertrophie gingivale Hypertrichose	Phénytoïne Phénobarbital		

$$* \text{ Indice de Masse Corporelle} = \frac{\text{poids}}{(\text{taille en cm})^2}$$

## II. LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Lors de la mise au point d'une nouvelle molécule, le laboratoire découvreur dépose un brevet afin d'assurer la protection de son innovation. Ce brevet assure alors l'exclusivité de la molécule au laboratoire, qui sera le seul à pouvoir l'exploiter pendant une période de vingt ans.

Pendant ce temps, les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché sont déposées. Généralement, en raison du temps nécessaire pour développer le médicament et obtenir son AMM, le monopole d'exploitation par le laboratoire découvreur dure environ une dizaine d'années, voire un peu plus. Durant cette période, ce dernier va tenter de rentabiliser les années de recherche et d'investissements financiers qui ont été engagés.

Pour compenser les délais d'attentes nécessaires à l'obtention de l'AMM, un certificat de protection européen complémentaire a été mis en place. Il prolonge la protection de la molécule, de cinq années au maximum, sans qu'il puisse toutefois s'écouler plus de quinze ans après la délivrance de la première AMM. La durée maximale d'exclusivité est alors de vingt-cinq ans.

A l'expiration du brevet, la molécule tombe dans le domaine public et tous les fabricants peuvent l'utiliser pour développer leur propre générique.

### 1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

#### a) DÉFINITION

L'article L. 5121-1 5° du Code de la Santé Publique (12) définit la notion de spécialité générique d'une spécialité de référence comme « une spécialité possédant 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 ». De plus, « les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiates sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif sauf si ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité ». En effet, l'excipient est reconnu pour faciliter l'absorption et la stabilité de la molécule active.

Cependant, d'après une directive européenne, un isomère actif d'un principe actif racémique est considéré comme une nouvelle molécule et permet donc un nouveau brevet pour un médicament qui n'est pourtant pas totalement original. Un générique doit posséder la même quantité de substance active que le médicament de référence, mais peut avoir des excipients différents ou identiques à une concentration différente. De plus, les procédés de fabrication peuvent différer. Pour finir, la spécialité générique ne peut avoir de nouvelles indications thérapeutiques par rapport à la référence, mais peut ne pas prendre toutes les indications du médicament princeps. (13)

Lorsqu'un générique est produit par le laboratoire qui détient l'AMM du médicament princeps, on le nomme auto-générique. Il n'est pas pour autant la stricte copie du princeps, on peut observer les mêmes différences que dans le cas des génériques classiques.

Un médicament générique est défini donc par trois critères indispensables : la même qualité de principe actif, la même forme pharmaceutique et une biodisponibilité équivalente avec le produit de référence. Par contre, l'apparence, la couleur et le goût peuvent différer. (14) (tableau 7)

Tableau 7 : comparaison entre un médicament de référence et un générique

IDENTIQUE	SEMBLABLE	DIFFÉRENT
Principe actif	Bioéquivalence	Nom
Dose unitaire	Forme pharmaceutique	AMM
Voie d'administration	Stabilité	Emballage
Schéma posologique		Prix
Indications		Excipients (peuvent être différents)
Effets secondaires		

La Food and Drug Administration (FDA) désigne un médicament générique comme thérapeutiquement équivalent à la spécialité de référence s'il contient la même quantité de substance active dans une même forme pharmaceutique et s'il répond à des normes équivalentes concernant la dureté, la qualité, la pureté et l'identité. La FDA évalue chaque version générique d'un médicament. Elle approuve un générique si les études indiquent que le médicament princeps et le générique sont bioéquivalents. La FDA s'assure également que le nouveau médicament générique contient la quantité appropriée de substance active et qu'il est fabriqué selon les GMPs (Good Manufacturing Practices). (15)

En France, le médicament générique doit répondre aux mêmes critères de sécurité et de qualité que le médicament de référence et est contrôlé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Le statut du médicament générique est confié au Directeur de l'ANSM. Une fois approuvé, le médicament est publié au Journal Officiel et est inscrit sur le répertoire des groupes génériques. L'agence effectue des inspections des sites de fabrication, des contrôles en laboratoire de médicaments génériques disponibles afin de vérifier leur conformité. De plus, les obligations de pharmacovigilance s'appliquent aux médicaments génériques comme aux médicaments princeps. (2)

### **b) LES EXCIPIENTS**

Selon la Pharmacopée Européenne, les excipients sont les substances auxiliaires du médicament qui sont destinées à servir de vecteur aux principes actifs ou à entrer dans la composition de celui-ci. La propriété commune à tous les excipients est l'inertie vis-à-vis du principe actif, du matériau de conditionnement et de l'organisme.

Ils n'ont pas d'activité thérapeutique notable ni d'activité propre sur l'organisme. Ils facilitent cependant l'administration du principe actif, améliorent son efficacité et assurent sa conservation. Ils contribuent par ailleurs à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil pharmaceutique ainsi que l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. (16)

### **ACTION SUR LE PROFIL BIOPHARMACEUTIQUE**

On entend par profil biopharmaceutique, la vitesse à laquelle le principe actif est libéré de la forme galénique, se dissout dans le milieu gastrique et est absorbé pour parvenir au sang. La modification d'un excipient dans une formule peut changer ce profil et avoir une influence sur la biodisponibilité du principe actif et donc sur l'efficacité du médicament. (17)

### **MODIFICATION DE L'ASPECT**

C'est une des modifications qui perturbe psychologiquement le plus les patients qui ne vont plus reconnaître leur médicament. Cette modification peut toucher le conditionnement primaire (boîte) ou la forme pharmaceutique.

Les patients qui refusent les génériques ne comprennent pas comment ils peuvent retrouver le même effet puisque visuellement ils ne correspondent pas au médicament de référence qui les soigne. De plus, la notion de copie à moindre prix n'est pas toujours bien perçue car elle est le plus souvent synonyme de moindre qualité pour eux.

Les patients polymédicamentés ont cependant du mal à faire le lien entre leur médicament et la pathologie qu'il traite, voire confondent les différents génériques. Les patients ne connaissent pas toujours le nom de leur médicament et se repèrent souvent à la boîte et/ou à la forme pharmaceutique. Ces confusions peuvent entraîner des erreurs de prise avec des risques de sur- et de sous-dosage ainsi qu'une mauvaise prise en charge des pathologies. (18)

Face à l'appréhension du générique, le pharmacien a le rôle d'expliquer la notion de substitution aux patients, de les rassurer et éviter de montrer une éventuelle réticence, car les patients font confiance aux professionnels de santé.

Afin d'éviter ces confusions liées aux génériques, l'article L. 5125-23 du Code de la Santé Publique stipule que lorsque le pharmacien substitue la spécialité pharmaceutique prescrite par une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivré. Il inscrit en règle générale, le nom du princeps sur la boîte du générique et le nom du générique à côté du princeps prescrit sur l'ordonnance. Il est préférable, dans la mesure du possible, de toujours délivrer le même générique au patient afin de s'assurer qu'il garde des repères visuels (1). De plus, la nouvelle convention pharmaceutique répertorie une liste de médicaments fréquents pour lesquels le pharmacien sera évalué sur sa capacité à ne pas changer la marque des génériques délivrés.

#### **MODIFICATION D'EXCIPIENTS À EFFET NOTOIRE (19)**

Selon l'article L. 5121-1-8° du Code de la Santé Publique, un excipient à effet notoire est un excipient dont la présence dans une forme pharmaceutique peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. Ils peuvent ne pas être présents dans le médicament princeps ou être différents dans les spécialités qui lui en sont génériques.

Chez les patients épileptiques le seul excipient nécessitant des précautions d'emploi est l'éthanol à une dose supérieure à 100 mg par voie orale et parentérale, car le seuil épiléptogène est diminué en sa présence. D'autres excipients comme les sucres peuvent jouer sur le transit et donc perturber l'absorption des médicaments antiépileptiques.

Le pharmacien doit alors sécuriser l'acte en questionnant le patient afin de s'assurer de ne pas être dans un cas à risque. Dans la pratique, il délivre le générique qu'il a en stock, car il est tributaire des différentes conditions commerciales proposées par les différents laboratoires génériqueurs et de la politique générique du titulaire.

Il serait judicieux de favoriser les génériques sans excipients à effet notoire ou renfermant ceux du médicament de référence ainsi que les auto-génériques qui sont fabriqués dans les mêmes usines et avec les mêmes matières premières que les princeps. Malgré tout, au sein des groupes génériques cela n'est pas toujours réalisable, et certains auto-génériques comportent parfois des excipients à effet notoire différents du princeps.

Dans le processus de fabrication d'un générique, le laboratoire en charge fait des études sur le princeps correspondant. Sont étudiés, le pourcentage d'actif libéré en fonction du temps et le profil de dissolution dans un milieu avec un volume et une agitation donnés. Le but, lors de la fabrication ultérieure, est d'obtenir un profil de dissolution identique à celui du princeps. Toutes ces méthodes doivent suivre les indications de la pharmacopée européenne et doivent être répétibles et reproductibles. Il s'agit de la phase *in vitro*.

Il faut avoir à l'esprit que les méthodes de fabrication des principes actifs, matières premières dans la fabrication de médicaments princeps comme génériques, diffèrent selon le laboratoire

producteur. Les masses actives que ceux-ci proposent suivent les normes européennes de conformité du produit mais leur prix varie d'un producteur à l'autre.

Pour réaliser les études cliniques, le laboratoire désireux de fabriquer un générique, doit fournir, à l'Agence du médicament, un document expliquant les méthodes de fabrication envisagées assurant la stabilité du générique concerné. Si ce document est accepté, alors les études cliniques peuvent commencer et l'on entre dans la phase *in vivo*.

Les laboratoires fabricants de génériques peuvent alors trier les excipients lorsque ceux du princeps deviennent obsolètes. Par exemple, le colorant rouge de cochenille signalé à plusieurs reprises comme allergisant sera retiré dans la nouvelle formulation du générique.

### **c) LE PRINCIPE DE BIOÉQUIVALENCE**

Selon l'article L 5121-1 du Code de la Santé Publique (1), la bioéquivalence est « l'équivalence des biodisponibilités ». La biodisponibilité quant à elle est définie par « 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 destinés à devenir disponibles au niveau des sites d'action. »

Deux médicaments sont bioéquivalents si les valeurs exprimant la quantité et la vitesse de passage du principe actif au niveau systémique entrent dans l'intervalle [-20% ; +25%] pour conclure à une efficacité et à une sécurité identique. Les paramètres pharmacocinétiques exprimant la quantité et la vitesse de ce passage sont, l'aire sous la courbe (AUC ou SSC) qui est un paramètre mesurant le taux et la vitesse d'absorption, la concentration plasmatique maximale (Cmax) et le temps nécessaire pour atteindre Cmax (Tmax). (20)

## **2. REGLEMENTATION**

### **a) REPERTOIRE DE GROUPES GÉNÉRIQUES**

Le répertoire des groupes génériques est un document établi par l'ANSM qui a pour objet de fournir aux médecins et pharmaciens toutes les informations nécessaires à une prescription en dénomination commune et une substitution dans des conditions de sécurité optimale. (figure 4)

Il est constitué de 2 annexes distinctes : la liste des groupes génériques et la liste des excipients à effet notoire.



**Dénomination commune : OXCARBAZEPINE**

**Voie orale**

Groupe générique : OXCARBAZEPINE 150 mg - TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	TRILEPTAL 150 mg, comprimé pelliculé, NOVARTIS PHARMA SAS, NOVARTIS PHARMA SAS - RUEIL MALMAISON (exploitant).	
G	OXCARBAZEPINE MYLAN 150 mg, comprimé pelliculé, MYLAN SAS, MYLAN SAS - SAINT PRIEST (exploitant).	Lactose.
G	OXCARBAZEPINE QUALIMED 150 mg, comprimé pelliculé, QUALIMED, QUALIMED - SAINT PRIEST (exploitant).	Lactose.
G	OXCARBAZEPINE TEVA 150 mg, comprimé pelliculé, TEVA SANTE.	Jaune orangé S (E110), Lactose.

Groupe générique : OXCARBAZEPINE 300 mg - TRILEPTAL 300 mg, comprimé pelliculé

	<b>Spécialités pharmaceutiques</b>	<b>Excipients à effet notoire</b>
R	TRILEPTAL 300 mg, comprimé pelliculé, NOVARTIS PHARMA SAS, NOVARTIS PHARMA SAS - RUEIL MALMAISON (exploitant).	
G	OXCARBAZEPINE MYLAN 300 mg, comprimé pelliculé, MYLAN SAS, MYLAN SAS - SAINT PRIEST (exploitant).	Lactose.

*Figure 4 : Liste du groupe des génériques oxcarbazépine extraite du répertoire des groupes génériques (19)*

### **LA LISTE DES GROUPES GÉNÉRIQUES (19)**

Suivant l'article R.5121-8 du Code de la Santé Publique, cette liste regroupe l'ensemble des groupes génériques par ordre alphabétique selon la dénomination commune de leur substance active et leur voie d'administration. Le nom du principe actif est précédé de la mention « dénomination commune ».

Pour chaque médicament de référence, le répertoire donne la liste de l'ensemble des spécialités génériques qui ont obtenu une AMM, qui ont été évaluées comme présentant les critères d'efficacité et de sécurité requis. La spécialité de référence est identifiée par la lettre R et ses génériques par la lettre G.

Pour toutes les spécialités du groupe générique, le répertoire précise le nom, le dosage et la forme pharmaceutique ainsi que le nom du titulaire de l'AMM ou à défaut, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament ainsi que les excipients à effet notoire qu'il contient.

Sont surlignées dans le répertoire, à l'attention des prescripteurs, les mentions devant figurer dans les prescriptions libellées en dénomination commune. Selon l'article R.5125-55, ces mentions sont les suivantes : le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, le dosage en substance active, la voie d'administration et la forme pharmaceutique.

Les excipients à effet notoire sont précisés pour guider le pharmacien dans le choix de la spécialité de substitution en fonction du profil du patient.

## **LISTE DES EXCIPIENTS À EFFET NOTOIRE (19)**

Tous les excipients à effet notoire sont listés par ordre alphabétique selon leur dénomination. Pour chacun, le type d'effet et la population concernée sont décrits et la voie d'administration ainsi que le seuil quantitatif à partir duquel l'effet notoire peut se déclarer sont précisés.

Les patients sont prévenus via les médias de ces effets. Ils interrogent légitimement leur pharmacien quant à la présence ou non de tel ou tel excipient ainsi que le risque de survenue d'effets liés à ses excipients à effet notoire.

### **b) PROTECTION DU MÉDICAMENT**

#### **LE BREVET**

Lorsqu'une industrie pharmaceutique produit un nouveau médicament, un brevet le protège légalement des autres industries. Dans l'Union Européenne, le brevet, généralement complété à la phase II des essais cliniques, offre une période d'exclusivité de production et de commercialisation de dix années à l'industrie qui en détient les droits. Le brevet permet à la firme de compenser les coûts de l'innovation et de continuer à inventer. Ainsi durant cette période, une partie des bénéfices est réinvestie dans le développement de nouveaux médicaments. À la fin de cette période, d'autres industries pharmaceutiques peuvent obtenir des licences pour commercialiser les formes pharmaceutiques du produit d'origine. S'il peut être démontré qu'une formulation est essentiellement similaire en termes de composition qualitative et quantitative en substances actives, de forme pharmaceutique et de bioéquivalence par rapport au médicament de référence, alors un essai clinique supplémentaire n'est pas nécessaire. La formulation pourra être commercialisée en tant que médicament générique sans essais cliniques coûteux ce qui induit un prix pour celui-ci bien inférieur à celui du princeps. (21)

#### **LE CERTIFICAT COMPLÉMENTAIRE DE PROTECTION DU MÉDICAMENT**

Afin d'assurer une protection suffisante au développement de spécialités dans un souci de santé publique mais aussi pour encourager la recherche pharmaceutique, le règlement n° 469/2009 du Parlement Européen a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 6 Juillet 2009 (22). Ce règlement concerne la création d'un certificat complémentaire de protection (CCP) des médicaments au niveau communautaire. A l'origine un CCP des médicaments avait été créé au niveau national. En France, il a été introduit en 1990, et dès 1992 il a laissé place au CCP européen pour remédier à la disparité des régimes nationaux.

Le CCP vise à garantir une protection suffisante au développement des médicaments dans l'Union Européenne. Le certificat est délivré si le produit pour lequel il est demandé est protégé par un brevet et a obtenu une AMM, et si celle-ci est la première du produit en tant que médicament. De plus, le certificat s'applique au produit dans les mêmes termes que le brevet dont il bénéficie.

Le certificat ne peut être délivré pour une durée supérieure à cinq ans. La durée de protection offerte par un brevet et par le certificat de manière cumulative ne peut excéder quinze années pour la première AMM.

Environ 10 000 demandes de CCP pour des spécialités pharmaceutiques ont été déposées entre 1991 et 2006 en Europe, dont plus de 10% en France. (23)

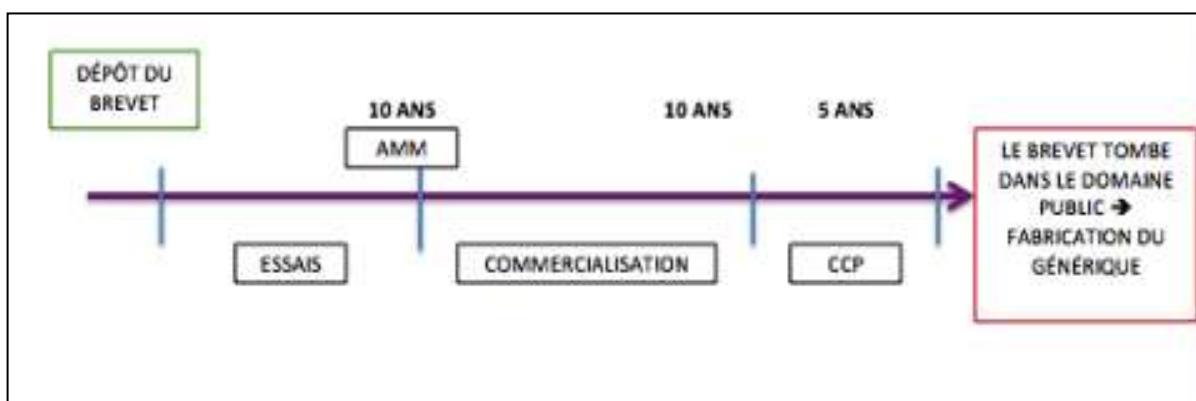
#### **LA DURÉE DE LA PROTECTION DU MÉDICAMENT**

Un brevet a une durée de protection limitée à vingt ans à compter du jour du dépôt. Dans la plupart des secteurs industriels, l'invention brevetée sera généralement disponible sur le marché dans les deux voire trois années suivant le dépôt. Le détenteur du brevet dispose donc de dix-sept

ou dix-huit ans d'exclusivité commerciale. Pour le médicament, la règle est la même, mais il faut compter une période supplémentaire pour une nouvelle molécule. En effet, une entité chimique dont le brevet vient d'être déposé, fera encore l'objet de recherches et d'essais durant une dizaine d'années (24). Dans le but de compenser la durée exceptionnellement longue de sa recherche, la spécialité bénéficie d'un CCP qui, comme expliqué précédemment, prolonge la durée du brevet, au maximum pour cinq années complémentaires.

En pratique, le médicament est en moyenne protégé commercialement pendant environ une quinzaine d'années si l'on compte la durée de validité du brevet au moment de la mise sur le marché additionnée de la durée du CCP.

Aux brevets s'ajoute : la protection des données d'essais cliniques pour une période de huit ans, plus deux ans d'exclusivité marketing, plus une année supplémentaire si une extension d'indication a été retenue au cours des huit premières années. Cette règle garantit au laboratoire princeps que les autorités européennes ou nationales n'accepteront pas de dossier d'enregistrement d'un générique au cours des huit premières années suivant l'AMM du princeps, car les données d'essais cliniques d'origine ne sont pas consultables. (23)



*Figure 5 : axe chronologique : du dépôt du brevet à la fabrication du générique.*

### **c) ENREGISTREMENT DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE**

Selon la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, « aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un état membre sans qu'une autorisation n'ait été délivrée par l'Autorité compétente de cet état membre ou par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ». Cette règle s'applique également au médicament générique. (21)

#### **L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : AMM**

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales qui sont l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA) ou au niveau national pour la France, l'ANSM. Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM qui sera évalué selon les critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. (21)

Une demande d'AMM s'effectue suivant un format spécifique de dossier nommé Common Technical Document (CTD) qui est commun à la plupart des autorités de santé. Ce format CTD se compose de cinq modules :

- **Module 1** : renseignements d'ordre administratif (ce module ne fait pas réellement partie du CTD car il est propre à chaque région) ;
- **Module 2** : résumés des données présentées dans les modules suivants ;
- **Module 3** : module qualité. Il comporte une partie concernant la substance active et une seconde partie concernant le produit fini ;
- **Module 4** : module de sécurité (documentations pharmacologique et toxicologique) ;
- **Module 5** : module efficacité (rapport des études cliniques).

D'après l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique, « l'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans qui peut être renouvelée dans des conditions fixées par un décret en Conseil d'Etat, sauf si l'ANSM décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire, sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ».

Des contraintes réglementaires régissent donc la mise sur le marché des médicaments afin d'assurer leur qualité, leur innocuité et leur efficacité.

D'après l'article L.5121-10 du CSP, une procédure d'enregistrement d'un médicament générique peut être demandée pendant la période de protection du princeps. L'AMM pourra alors être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle de la spécialité de référence. Ceci permet au laboratoire génériqueur de gagner du temps afin d'être au plus tôt sur le marché dès l'échéance du brevet ou du CCP. La France applique ce système avec une variante qui consiste à avertir le détenteur du brevet du dépôt d'une procédure d'enregistrement d'un générique. En effet, lorsque l'ANSM délivre une AMM pour un médicament générique, elle doit en informer le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence. Cependant, la commercialisation du médicament générique ne pourra se faire qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle, sauf accord du titulaire de ces droits. (1)

### **PROCÉDURE D'ENREGISTREMENT ALLÉGÉE**

Selon l'article L.5121-8 du CSP, un médicament générique, au même titre, qu'une spécialité pharmaceutique, « qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Communauté européenne (...) doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution (...) d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ».

Cependant, la constitution du dossier d'AMM d'un générique diffère dans le sens où, par exemple, certains aspects comme la démonstration de l'efficacité peuvent s'appuyer sur des études déjà menées. En effet, l'enregistrement du dossier des génériques se fait à partir d'un dossier dit « allégé » avec dispense des essais toxicologiques, pharmacologiques et cliniques (25). Le dossier clinique (module 5 du dossier AMM) contient une actualisation bibliographique et des études de bioéquivalence. Toutefois, d'après l'article R.5121-9 du CSP, le directeur de l'ANSM, après avis de la commission d'AMM, peut exonérer une spécialité générique des études de biodisponibilité chez l'Homme, tendant à démontrer sa bioéquivalence avec une spécialité de référence dès lors qu'elle satisfait certains critères pour sa fabrication, sa forme pharmaceutique ou son mode d'administration.

### **d) LA DÉNOMINATION D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE**

L'article L.162-17-1 du Code de la Sécurité Sociale (26) énonce les règles de dénomination d'une spécialité générique. Il existe deux types de dénominations pour les génériques :

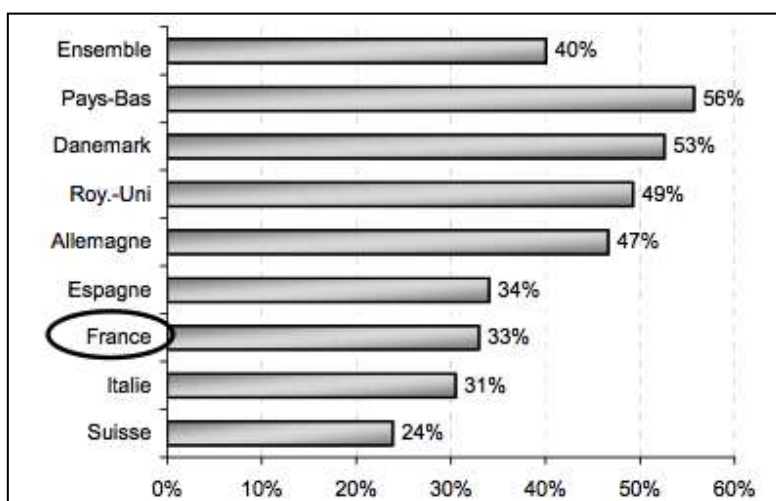
- **Dénomination commune internationale (DCI)** associée au nom du laboratoire ou d'une marque ;
- **Dénomination fantaisie suivie du suffixe Gé** identifiant la nature du générique de la spécialité. Ce suffixe permet de différencier le médicament générique de la spécialité princeps malgré le nom de fantaisie.

La distinction entre les deux appellations est d'ordre économique. En effet, le premier type de dénomination est axé sur le nom d'un laboratoire et la seconde sur une promotion du médicament identique à celle du médicament de référence. Contrairement au nom de fantaisie qui est une marque déposée par un laboratoire qui en sera le seul propriétaire avec les droits d'utilisation qui lui sont attachés, la DCI est une appellation libre de droit que tous les laboratoires peuvent utiliser. Un des avantages de la DCI est son universalité comme le souligne la mention « internationale ». Il sera donc plus simple de se procurer un médicament dans un pays étranger en utilisant la DCI.

### 3. LES GÉNÉRIQUES AU SEIN DU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

La part de marché des médicaments génériques est de plus en plus importante car leur prescription et leur délivrance sont encouragées par les politiques de réduction des frais de santé dans les pays développés.

Dans l'Union Européenne, la part des génériques varie considérablement d'un état membre à l'autre. Ils représentent une part significative du marché global des produits pharmaceutiques dans des pays tels que les Pays-Bas (56%), le Danemark (53%), le Royaume Uni (49%), l'Allemagne (47%) et la Suède (39%). En Italie et en Espagne cette part de marché ne dépasse pas les 35%, ainsi qu'en France où les génériques ne couvrent que 33% du marché en 2009. De tels chiffres sont à comparer avec ceux du marché américain où les génériques représentent 63% des médicaments prescrits en 2007. (27) (figure 5)



*Figure 6 : Part de marché des génériques en volume au sein du marché global en 2009*

*Source données graphique : DSS/6B, données IMS Health (27)*

Les disparités constatables au sein de l'Union Européenne sont le reflet des politiques différentes adoptées par les états membres. Les principaux facteurs susceptibles d'affecter la taille du marché des génériques sont les suivants :

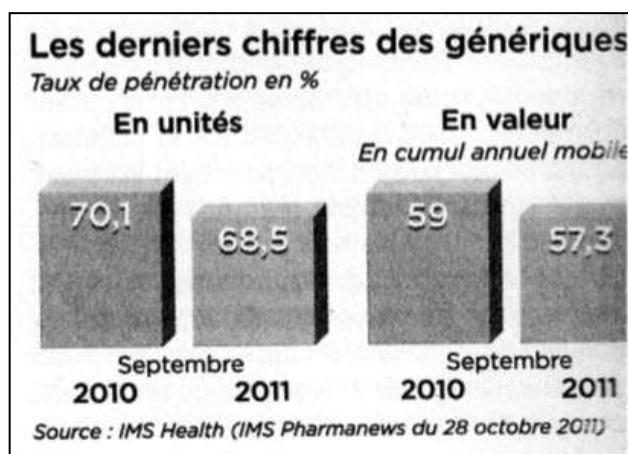
- La place dévolue aux nouveaux médicaments sur le marché ;

- Les modalités de remboursement ;
- Les traditions nationales en matière de prescription et de distribution ;
- La nature des obligations légales ;
- L'existence ou l'absence d'incitations spécifiques visant à encourager l'utilisation de génériques.

Malgré des ventes en valeur et en volume sensiblement inférieurs à d'autres pays européens, le marché français reste attractif. Le répertoire des génériques, géré par l'ANSM, est constitué par les groupes génériques représentant le médicament princeps et ses génériques. En 2009, il représente 3,9 milliards d'euros de chiffre d'affaire soit 20% du marché remboursable. Dans ce chiffre d'affaire, la part des génériques représente 2,3 milliards d'euros. (28) (tableau 8)

*Tableau 8 : évolution du marché des génériques en France (24)*

Année	Répertoire des génériques en % du marché remboursable		Génériques en % du répertoire officiel des génériques <sup>3</sup>	
	En valeur	En volume	En valeur	En volume
1999	9,2	13,7	20,2	27,2
2000	12,6	18,4	21,5	31,0
2001	13,9	20,4	23,0	33,7
2002	14,2	20,9	29,3	40,7
2003	13,2	23,6	40,9	52,5
2004	14,7	23,0	45,5	57,2
2005	17,0	25,2	47,0	59,8
2006	17,2	27,5	50,6	61,1
2007	15,6	26,8	61,5	69,0
2008	15,2	27,3	66,9	74,3
2009	20,4	32,4	58,8	70,8



*Figure 7 : Les derniers chiffres des génériques (31)*

Le marché devrait progresser davantage en 2012 en raison de la chute dans le domaine public de médicaments très prescrits, tels que le Plavix® (clopidogrel) de Sanofi-Aventis et Bristol-

<sup>3</sup> Il faut garder à l'esprit que certaines spécialités commercialisées en DCI sous forme de génériques ne sont pas forcément inscrites au répertoire officiel des génériques. Par exemple : paracétamol est le générique du Doliprane®/ Efferalgan®/Dafalgan®, cependant il ne peut pas substituer ces spécialités car il n'est pas inscrit au répertoire officiel.



Myers Squibb fin 2009 en Europe, le Cozaar® (losartan) de Merck&Co en 2010, ou le Tahor® (atorvastatine) de Pfizer en 2011. Ils représentent à eux plus de 20 milliards de dollars de chiffre d'affaire sur le plan mondial. En France, la majeure partie des molécules hors brevet n'est pas encore générique, les réserves de croissance sont donc encore multiples. (29) (figure 6, 7 et 8)

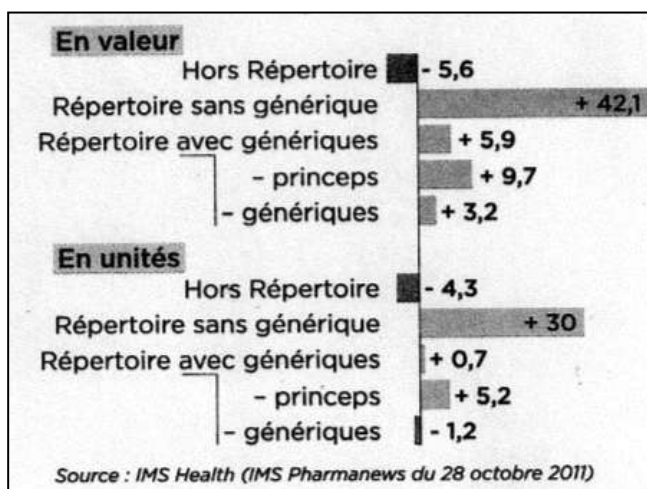


Figure 8 : Médicaments remboursables prescrits en fonction du répertoire (en %) (31)

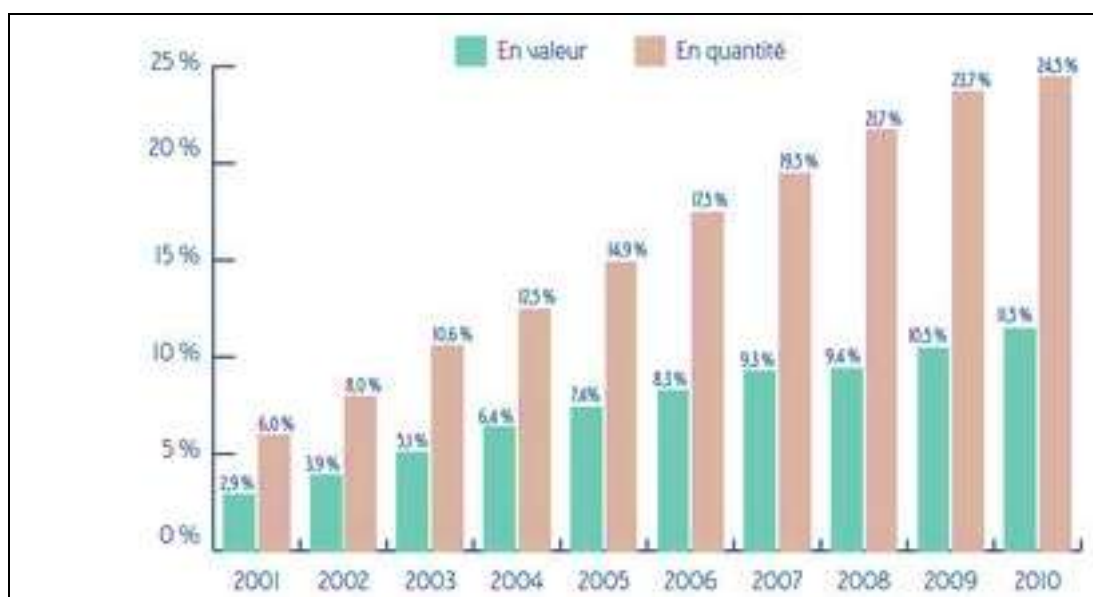


Figure 9 : la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables (30)

Le générique a encore des ressources : le potentiel d'économies attendues grâce à la chute de brevets dans le domaine public jusqu'en 2014 s'élève à 3,5 milliards d'euros (dont 1,5 milliard en 2012). Sachant qu'un marché devient mature lorsqu'il atteint 55 à 70% des ventes en volume, la France a encore du chemin à parcourir. (31)

### III. LES ESSAIS DE BIOÉQUIVALENCE

#### 1. DÉFINITION

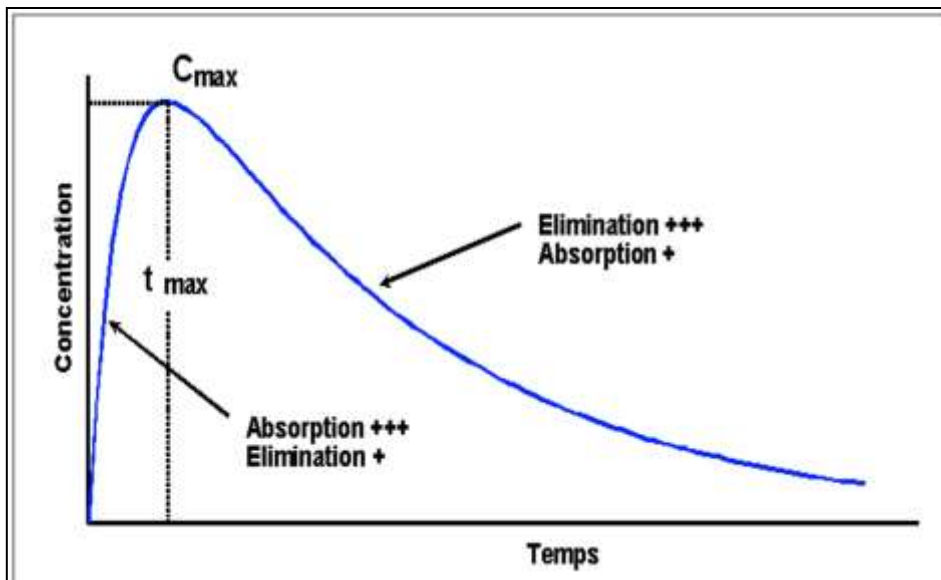
##### a) **BIODISPONIBILITÉ** (20)

Elle est définie par la quantité de principe actif disponible au niveau du site d'action du médicament en tenant compte de la vitesse à laquelle ce site est atteint.

En pratique, on définit la biodisponibilité grâce à la mesure de deux paramètres :

- La surface sous la courbe (SSC ou AUC) représentée par la concentration plasmatique en fonction du temps qui indique la quantité de médicament absorbée, donc qui atteint la circulation générale ;
- Le pic plasmatique du produit représenté par les paramètres  $C_{max}$  et  $T_{max}$  qui donne une indication sur le taux d'absorption du médicament (figure 9).

La mesure de ces paramètres pharmacocinétiques permet de comparer la biodisponibilité de différents produits.



*Figure 10 : évolution des concentrations sanguines du médicament après administration extravasculaire (32)*

Les études de biodisponibilité permettent de vérifier la bioéquivalence de deux médicaments. La comparaison des courbes du médicament de référence et du médicament à l'étude permet de vérifier la bioéquivalence. Cette dernière est établie lorsque l'intervalle de confiance à 90% du ratio « générique/référence » pour les moyennes de la SSC, celles du  $C_{max}$  et du  $T_{max}$  sont compris dans l'intervalle [80% ; 125%].

#### **BIODISPONIBILITÉ ABSOLUE**

La biodisponibilité absolue (F) représente la fraction totale (le pourcentage) du produit en solution qui, après administration, atteint la circulation sanguine. Elle est calculée par rapport à



l'administration directe du principe actif dans le compartiment central. Elle se situe toujours entre 1 (100%) et 0. La biodisponibilité est de 1 (100%) pour la voie intraveineuse.

Idéalement, cette valeur devrait être élevée pour des raisons de reproductibilité dans des conditions physiologiques variables. Plus la biodisponibilité est faible, plus ses variations influent sur la dose reçue par le patient. (25)

### **BIODISPONIBILITÉ RELATIVE**

La biodisponibilité relative ( $F_r$ ) est la biodisponibilité d'une substance par rapport à celle d'une substance de référence administrée par la même voie.

Il s'agit donc de la quantité de médicament qui, après administration, atteint la circulation générale, et la vitesse à laquelle se réalise le processus par comparaison avec un médicament de référence.

Dans le cas d'un médicament générique, sa biodisponibilité sera comparée à celle du médicament princeps de référence administré par la même voie.

### **b) BIOÉQUIVALENCE**

L'équivalence des biodisponibilités de deux produits pharmaceutiquement équivalents (administrés à une dose molaire identique) permet de conclure à leur bioéquivalence en termes d'efficacité et de tolérance. (tableau 9)

Les études de bioéquivalence sont indispensables pour la mise sur le marché de médicaments génériques. Le principe est de vérifier l'absence ou non de différence significative entre la biodisponibilité du produit à étudier et celle du produit de référence.

Une étude de bioéquivalence comparant un générique à un princeps a pour but de mesurer des SSC,  $C_{max}$  et  $T_{max}$  individuels pour chacun des principes actifs de l'étude, et à calculer une SSC, un  $C_{max}$  et  $T_{max}$  moyen pour chacun. Un intervalle de confiance (IC 90) est calculé autour de la moyenne géométrique de ces trois derniers paramètres. Ceci signifie que 90% des résultats doivent se trouver dans l'intervalle désigné ([-20% ; +25%]) (2). Cette définition de bioéquivalence est interprétée de façon erronée dans de nombreuses publications scientifiques médicales. En effet, on peut souvent lire que cet intervalle s'applique au ratio du paramètre pharmacocinétique concerné et non pas de l'IC 90 du ratio des moyennes génériques pour ce paramètre. L'erreur d'interprétation est due à une lecture superficielle de ce à quoi s'applique l'intervalle de confiance.

Les bornes [min ; max] de l'IC 90 du ratio des moyennes générique/princeps des paramètres pharmacocinétiques sont calculés selon les formules suivantes :

- $min = 100 \times e^{\Delta - t(0,05 - ddf)} \times SE_{diff}$
- $max = 100 \times e^{\Delta + t(0,05 - ddf)} \times SE_{diff}$

$\Delta$  est la différence entre les valeurs moyennes du paramètre pharmacocinétique entre générique et princeps

$ddf = n - 2$  est le degré de liberté de l'erreur résiduelle

$t(0,05 - ddf)$  est la valeur de Student pour  $p = 0,05$

$SE_{diff} = s \times \sqrt{2/n}$  (Avec  $s^2$  la variance résiduelle)

*Tableau 9 : résumé schématique de la bioéquivalence (source : [chups.jussieu.fr](http://chups.jussieu.fr))*

	<b>Spécialité</b>	<b>Générique</b>
<b>Principe actif</b>	Référence	Identique
<b>Forme galénique</b>	Référence	Similaire
<b>Dose par unité de prise</b>	Référence	Identique
<b>Excipients</b>	Eventuellement différents	
<b>Biodisponibilité (F) : SSC, Cmax, Tmax</b>	Référence	Similaire ± 20%

L'étendue de l'IC 90 dépend donc de l'écart entre la moyenne des paramètres mesurés pour le générique et le princeps ( $\Delta$ ), du nombre de principes actifs faisant partie de l'étude ( $n$ ) et de la variance résiduelle ( $s^2$ ). Cette étendue est d'autant plus grande que la différence de biodisponibilité et la variance sont importantes et que le nombre de produits étudiés est faible. (20)

## 2. BIOÉQUIVALENCE ET ÉQUIVALENCE THÉRAPEUTIQUE

La bioéquivalence et l'équivalence thérapeutique sont étroitement liées, mais elles diffèrent sur des points importants.

La FDA définit deux médicaments bioéquivalents comme des équivalents pharmaceutiques. Le taux et le degré d'absorption ne sont pas statistiquement différents quand ils sont administrés à une même dose et dans les mêmes conditions. La bioéquivalence implique que le générique et le princeps atteignent des concentrations plasmatiques comparables dans le temps et dépend de l'équivalence de certains paramètres pharmacocinétiques.

L'équivalence thérapeutique suppose que la spécialité de référence et le médicament générique aient le même effet thérapeutique et dépend de certains paramètres pharmacodynamiques tels que l'efficacité et la tolérance. D'après la FDA, un produit considéré comme un équivalent thérapeutique a des effets cliniques équivalents à ceux de référence ainsi que les effets indésirables équivalents. (33)

Tout comme la bioéquivalence, l'équivalence thérapeutique suppose que le princeps et le générique atteignent des concentrations plasmatiques comparables, mais également que les deux médicaments exercent le même effet thérapeutique ou toxique. Dans le cas d'un traitement antiépileptique, l'équivalence thérapeutique signifie que le médicament générique et le princeps sont identiques en ce qui concerne le contrôle des crises d'épilepsie et ont les mêmes effets indésirables. (15)

La démonstration de l'équivalence thérapeutique nécessite en principe la réalisation d'essais cliniques coûteux impliquant de nombreux patients. L'équivalence thérapeutique n'est pas directement testée, mais est présumée car elle est basée sur les essais de bioéquivalence. Il est donc admis qu'une étude de bioéquivalence portant sur les profils plasmatiques constitue une démonstration indirecte de l'équivalence thérapeutique de deux formulations. En outre, la bioéquivalence d'une nouvelle formulation doit être démontrée par rapport à une forme pharmaceutique de référence dont les effets thérapeutiques et indésirables ont été documentés selon la méthodologie des essais cliniques classiques. Ce n'est que dans ces conditions que la bioéquivalence peut être considérée comme un substitut légitime de l'équivalence thérapeutique. (33)

### 3. LES LIMITES DES ESSAIS DE BIOÉQUIVALENCE

Les essais de bioéquivalence sont habituellement réalisés sous la forme d'une administration unique. Chaque sujet reçoit dans un ordre aléatoire chacun des deux médicaments à comparer. Ces études sont menées sur un nombre restreint (24 à 36) de volontaires sains qui sont généralement de jeunes adultes et qui ne reçoivent pas d'autres traitements. Les essais sont effectués de cette manière afin d'éliminer des facteurs qui pourraient provoquer des variations dans les résultats, tels que la présence d'un état pathologique.

On se retrouve donc dans une situation d'évaluation d'un médicament chez des sujets auxquels il n'est pas destiné. Les malades sont souvent plus âgés ou plus jeunes que les volontaires, reçoivent le médicament de manière répétée et ont d'autres traitements en parallèle. Ils présentent également des conditions pathologiques qui modifient les caractéristiques *in vivo* du médicament.

De plus, il faut prendre en considération la variabilité des réponses selon les individus. En effet la bioéquivalence est établie pour des valeurs moyennes. Ainsi, en cas de fortes variabilités interindividuelles, quelques sujets peuvent dépasser les intervalles admis. L'évaluation de la bioéquivalence sur une population de sujets diffère de l'évaluation de la bioéquivalence individuelle, dont le coût serait nettement plus élevé.

Lorsque la bioéquivalence entre le générique et le princeps est établie, il est généralement admis que le générique possède une équivalence thérapeutique lors d'une utilisation clinique, bien que les études de bioéquivalence ne soient conduites que sur des volontaires sains et sur un nombre limité de sujets. La FDA affirme que les méthodes utilisées pour l'approbation des formulations génériques sont suffisamment rigoureuses pour que les patients et les professionnels de santé puissent avoir la certitude que les équivalents génériques approuvés fournissent le même effet thérapeutique que le médicament princeps correspondant.

De plus, la FDA assure qu'une substitution peut être réalisée entre une spécialité de référence et un générique mais également entre deux génériques sans se soucier de l'effet thérapeutique ou de l'augmentation possible de la toxicité, et qu'aucun essai supplémentaire sur des patient ayant subi de telles substitutions n'est nécessaire. Ces recommandations sont valables pour toute classe thérapeutique, aussi bien pour le traitement de pathologies mineures que pour des maladies à haut risque tels que les problèmes cardiaques ou les crises d'épilepsie. Elles sont également valables pour des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire des médicaments pour lesquels l'écart entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible. (15)

A partir du moment où plusieurs médicaments génériques d'une même spécialité de référence sont sur le marché, un patient peut se voir substituer son traitement médicamenteux d'un générique à un autre, et potentiellement d'un générique possédant une biodisponibilité dans la borne supérieure des limites acceptables à un autre dont la biodisponibilité est du côté opposé de l'intervalle, pouvant ainsi entraîner des problèmes cliniques. Le fait que deux génériques soient chacun isolément bioéquivalents à un même princeps ne signifie pas que ces deux médicaments génériques soient bioéquivalents. Les intervalles de confiance sont tels que si, pour chaque médicament générique, un écart de bioéquivalence est accepté par rapport au produit de référence, la différence de bioéquivalence entre deux produits génériques pourrait être plus importante. Leur interchangeabilité peut donc poser problème, en particulier pour des médicaments à marge thérapeutique étroite.

La FDA a procédé à des examens d'études de bioéquivalence entre 1987 et 1997 et elle a montré une différence moyenne entre le produit de référence et le générique de 3,5% pour la SSC et le Cmax dans 224 études menées de 1964 à 1984. Dans 13 d'entre elles, la différence moyenne avoisinait les 10% voire plus. (34)

De plus, pour 127 études de bioéquivalence menées sur des médicaments génériques approuvés en 1997, la différence moyenne entre les formulations de référence et les génériques était de 3,5% pour la SSC et de 4,3% pour la Cmax. La FDA a fait valoir le fait qu'il n'y avait pas de preuves concluantes que des patients aient été sujets à une différence au niveau des effets indésirables lorsque les variations de concentrations plasmatiques des médicaments génériques étaient situées dans les limites fixées pour la bioéquivalence. (15)

D'après la FDA, il y a au maximum 5% de probabilité qu'un produit générique soit approuvé alors qu'il n'est pas réellement équivalent au médicament de référence. Cela montre donc qu'il peut y avoir jusqu'à 5% de médicaments génériques approuvés à l'heure actuelle qui ne sont pas réellement thérapeutiquement équivalents à leur princeps respectif. (33)

Des variabilités au niveau des paramètres pharmacocinétiques entre un princeps et les génériques correspondant sont permises, alors que la variabilité pour un même produit de marque doit être faible. Par exemple, lors de la fabrication du Lamictal®, médicament antiépileptique, l'agence anglaise UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency exige que les quantités d'excipients et de substance active soient contrôlées au milligramme près. Ceci correspond à 0,5% de la dose journalière moyenne. (35)

Suite aux règles mises en place par les autorités pour la variabilité permise lors de la fabrication d'un même produit au sein d'une industrie pharmaceutique, il faut se demander si les variations permises entre un médicament princeps et un générique ne sont pas trop larges.

## IV. LA SUBSTITUTION DES MÉDICAMENTS

En théorie, tout médicament générique considéré comme bioéquivalent à son principe correspondant devrait pouvoir être interchangeable avec ce dernier. Avant 1999, la délivrance d'un médicament générique était sous la seule responsabilité du médecin. En effet, le pharmacien n'avait pas le droit de modifier une prescription médicale. Depuis le 12 Juin 1999, les pharmaciens français ont officiellement le droit de remplacer certains médicaments prescrits par des génériques. Il s'agit du droit à la substitution.

### 1. DROITS DE SUBSTITUTION

#### a) PRINCIPES ET LIMITES

L'émergence du concept de médicament générique s'est accompagnée de l'octroi, au pharmacien d'officine, d'un droit de substitution qui trouve son origine dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999, n°98-1194 du 23 décembre 1998 (36). L'article L. 5125-23 du CSP, qui en découle, réaffirme le principe de base selon lequel un pharmacien ne peut délivrer un médicament autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord préalable du prescripteur, sauf s'il se trouve en situation d'urgence et que l'intérêt du patient le demande. Mais cet article tempère ce principe puisqu'il ajoute que le pharmacien peut délivrer, par substitution à la spécialité prescrite, une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient.

Le droit de substitution peut s'exercer au sein d'un même groupe générique, entre la spécialité de référence et une spécialité générique, ainsi qu'entre deux spécialités génériques. Le pharmacien qui applique son droit de substitution doit reporter sur l'ordonnance le nom du produit qu'il a délivré, conformément à l'article R.5125-53 du CSP. Le prescripteur conserve néanmoins la possibilité d'interdire toute substitution en spécifiant sur l'ordonnance la mention « non substituable » à côté de la dénomination de la spécialité prescrite (article R. 5125-54 du CSP). (1)

Hors contexte d'interdiction de substitution imposée par le prescripteur, le pharmacien ne peut bien évidemment exercer son droit de substitution si le patient s'y oppose formellement. Par contre, selon l'article L. 162-16-7 du CSP, si le patient refuse les génériques, il ne pourra bénéficier du tiers payant.

Lors de la substitution, le pharmacien doit tenir compte de la présence ou non d'excipients à effet notoire (EEN). On entend par EEN tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (article R.5121-1 du CSP). Afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, certaines règles doivent être respectées : (21)

- Pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'EEN, il est recommandé de choisir une spécialité générique dépourvue de tout EEN ;
- Pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs EEN, il est recommandé de choisir une spécialité générique contenant le ou les mêmes EEN ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces EEN.

Toutefois la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs EEN que ne présente pas la spécialité de référence prescrite est possible lorsqu'après interrogation il apparaît que le patient ne présente pas de risque de survenue d'effets liés à ces EEN.

Bien que les systèmes de santé tendent à favoriser l'utilisation de médicaments génériques du fait d'une réduction du coût des traitements, il existe de nombreux inconvénients potentiels à l'utilisation de produits génériques :

- le taux et le degré d'absorption peuvent différer entre les médicaments génériques et leurs princeps ;

- les noms des génériques ne sont pas aussi faciles à retenir, à épeler et à prononcer que les médicaments de marque ;

- les génériques ont souvent des apparences différentes (couleurs, formes...) par rapport au médicament de référence ou à un autre générique. Ceci peut entraîner des confusions et des défauts d'observance (prise concomitante du générique et du princeps, confusion entre les médicaments...) accentués chez les sujets âgés.

En effet, certains patients sont perturbés par la différence d'apparence des médicaments, et les médecins peuvent citer des cas de patients ayant eu un problème de confusion entre les médicaments. Des cas de toxicité suite à la prise concomitante du médicament générique et du princeps ont également été reportés. Ce type d'incident reste rare mais néanmoins sérieux. De plus, même si les médicaments sont fabriqués de manière à se ressembler, ils pourront être conditionnés et étiquetés de manière différente selon le pays de destination. En cas d'importation parallèle par le biais d'un grossiste, ceci pourra conduire à une confusion encore plus grande. (35) ;

- les excipients et les colorants utilisés peuvent être différents. Bien que des agents soient supposés inertes ils peuvent causer des problèmes chez certains patients ;

- si des problèmes apparaissent avec un médicament générique, il peut être difficile de l'identifier une fois le produit délivré, et l'industrie commercialisant le médicament de marque peut recevoir une déclaration de pharmacovigilance plutôt que les fabricants du générique. En effet, différents fabricants commercialisent plusieurs génériques d'un même médicament de référence, il est donc possible que les patients reçoivent un autre générique à chaque renouvellement de prescription. De même, les difficultés d'approvisionnement d'une marque de générique donnée peuvent conduire à des changements fréquents de formulation, aboutissant à un enchaînement de traitements par de multiples marques de génériques.

Les proportions des prescriptions faites en DCI et de délivrance de génériques ont augmenté ces dernières années. Si la prescription est faite sous le nom de marque du médicament, la substitution par le pharmacien est vivement encouragée. Le manque de continuité dans l'approvisionnement est le principal problème de la substitution générique rapporté par les pharmaciens. Quand plusieurs industries pharmaceutiques produisent un générique d'un même princeps, les pharmaciens ont parfois la nécessité de changer leurs fournisseurs pour des raisons de prix ou de rupture de stocks. La continuité dans la délivrance d'un générique spécifique est également compromise si le patient s'approvisionne dans des pharmacies différentes ;

- la polymédication peut également poser des problèmes lors de la substitution d'un médicament. En effet, les études de bioéquivalence sont effectuées sur des personnes en bonne santé qui ne prennent pas d'autre traitement. Ceci n'est donc pas le reflet de la réalité. La polymédication peut amener à des interactions entre deux médicaments, en particulier les interactions qui induisent le métabolisme des médicaments qui peuvent être la cause d'une absence de bioéquivalence.

Il faut toutefois noter que dans de nombreux domaines thérapeutiques, ces inconvénients ne sont pas pertinents et sont mineurs comparés aux bénéfices économiques. (37)

## **b) SUBSTITUTION À L'OFFICINE**

### **CONTEXTE OFFICINAL**

La substitution à l'officine est source d'économie pour la Sécurité Sociale. Pour pousser les pharmaciens à substituer un maximum, la Sécurité Sociale impose des objectifs de substitution, la mesure « tiers payant contre génériques » et des conditions de remboursement.

#### ➤ **Objectifs de substitution :**

Selon l'article L. 162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale, un accord national fixe annuellement les objectifs chiffrés moyens relatifs à la délivrance par les pharmaciens de spécialités génériques figurant dans un groupe générique non soumis au tarif forfaitaire de responsabilité. Cet accord est conclu entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et une ou plusieurs organisations syndicales représentatives des pharmaciens d'officine. Il est soumis à l'approbation des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Ces objectifs peuvent faire l'objet d'une modulation en fonction des spécificités propres à certaines zones géographiques, notamment du niveau constaté de délivrance, et de l'ancienneté d'inscription des spécialités du répertoire. (26)

#### ➤ **Mesure « tiers payant contre génériques » :**

Selon l'article L.162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale, la suppression de la dispense d'avance de frais ou tiers-payant s'applique dans les zones géographiques n'ayant pas atteint, au début d'une année, les objectifs fixés pour l'année précédente par les partenaires conventionnels. Cependant l'accord national peut décider de maintenir la dispense d'avance de frais dans les zones géographiques pour lesquelles les niveaux de substitution sont supérieurs aux objectifs fixés.

Selon l'article D.162-24, la pharmacie transmet à l'organisme d'assurance maladie servant les prestations de base de l'assuré, la demande de paiement du patient ainsi que les documents de facturation permettant la constatation des soins et conditionnant l'ouverture du droit au remboursement. Une dispense totale ou partielle d'avance de frais est consentie aux assurés ainsi qu'aux bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire lors de cette facturation à l'assurance maladie et les règlements de la part garantie par la caisse d'assurance maladie sont effectués directement auprès du centre de santé.

Pour pouvoir bénéficier de cette dispense d'avance de frais, le patient doit accepter qu'on lui délivre tous les génériques de son ordonnance. Le pharmacien ne doit cependant pas lui imposer un générique dont le prix serait supérieur ou égal à celui du princeps, or certains laboratoires princeps s'alignent sur le prix du générique pour ne pas perdre de marché. Par ailleurs, dans les groupes génériques soumis à une limitation du remboursement par le tarif forfaitaire de responsabilité (TFR), le patient peut avoir le princeps mais, dans ce cas, il règlera l'éventuelle différence du prix. Cependant, les médicaments épileptiques ne sont pas soumis à un TFR.

Le prix de remboursement du Tégretol® et du Neurontin® sont identiques à ceux des génériques, donc les patients peuvent refuser le générique et bénéficier tout de même du tiers-payant. Par contre, celui du Lamictal®, du Trileptal®, de l'Epitomax® et de la Dépakine® sont supérieurs à ceux de leur génériques, alors les patients qui refusent la substitution de leur traitement doivent faire l'avance des frais. Or le prix des conditionnements d'antiépileptiques non génériques est compris entre 3,86 et 57,60 euros (22,16 euros en moyenne) et souvent ce sont des polythérapies.

Le tiers-payant est considéré comme un droit par le patient et le fait d'être obligé d'avancer les frais de l'ordonnance lorsqu'ils refusent les génériques est plutôt mal perçu. De plus,

beaucoup de patients n'ont pas les moyens financiers de faire l'avance en frais et se retrouvent contraints à prendre les génériques. (26) Cependant même si le prix est aligné sur celui du princeps, le pharmacien se doit de générer car ces médicaments entrent dans son taux de substitution.

#### ➤ **Conditions de remboursement :**

Selon l'article L.162-16 du Code de la Sécurité Sociale, la délivrance d'une spécialité par le pharmacien ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie, supérieure à la dépense qu'aurait entraîné la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe.

Si ce n'est pas le cas, le pharmacien verse à l'organisme de prise en charge, après qu'il a été mis en mesure de présenter les observations écrites et si, après réception de celles-ci, l'organisme maintient la demande, une somme correspondant à la dépense supplémentaire, qui ne peut toutefois être inférieure à un montant forfaitaire. Ce montant est déterminé par convention ou, à défaut, arrêté par les ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé, de l'économie et du budget. Pour son recouvrement, ce versement est assimilé à une cotisation de sécurité sociale.

Les médicaments antiépileptiques génériques sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables à 65%. L'épilepsie est une pathologie chronique qui peut être prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale dans le cadre de l'affection longue durée (ALD) du groupe 9, « formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathies), épilepsie grave ». Les critères de gravité sont les épilepsies conséquentes d'une atteinte de naissance ou après un accident, le retentissement de la maladie sur la vie du patient (cognitif, psychoaffectif, familial, éducatif, scolaire, professionnel), les handicaps liés à la fréquence, au type et à l'intensité des crises (risque de chute, rupture de contact, état de mal épileptique) ainsi que les effets indésirables ou la pharmacorésistance aux traitements antiépileptiques.

De ce fait, le pharmacien doit donc tout particulièrement veiller à ne pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie.

Dans la pratique, le pharmacien est constamment tiraillé entre la satisfaction du patient et les exigences de la Sécurité Sociale. S'il décide de satisfaire ses patients, il s'expose à des rappels à l'ordre et à des sanctions financières de la Sécurité Sociale. D'un autre côté, s'il satisfait les exigences de cette dernière, il s'expose à une perte de clientèle au profit des pharmaciens concurrents moins respectueux des règles. (26,38)

### **GESTION DES GÉNÉRIQUES ET DE LA SUBSTITUTION À L'OFFICINE**

Les pharmaciens sont tenus de substituer au maximum et doivent avoir en stock en permanence la majorité des génériques.

Le choix des fournisseurs repose avant tout sur leur compétitivité au niveau de leur prix. En sachant que plus la quantité et la diversité de produits prise chez un même laboratoire est importante, plus le pharmacien pourra négocier. C'est la raison pour laquelle des pharmacies se regroupent de plus en plus pour faire leurs achats. Les accords passés par certains laboratoires avec les grossistes pour fournir au coup par coup leurs produits au prix négocié lors de la commande directe entre aussi en compte.

La plupart des officines fonctionnent avec un fournisseur principal pour la majorité des génériques et des fournisseurs secondaires pour ceux que le principal ne peut fournir. Certains laboratoires princeps qui fabriquent des génériques imposent des commandes génériques pour obtenir des conditions commerciales intéressantes sur des médicaments qui tournent. De ce fait, il n'est pas toujours possible d'avoir un seul laboratoire par dénomination générique, hormis pour les patients qui n'aiment pas changer de référence d'un mois sur l'autre.

Dans de nombreuses officines, les médicaments génériques sont en stock sous forme de générique et princeps. Ce mode permet de satisfaire toutes les catégories de patients et



prescriptions mais demande une grande capacité de stockage pour détenir toutes les références. Le pharmacien doit penser à proposer systématiquement le générique.

## 2. PRESCRIPTION ET ÉCONOMIE

### a) L'INCITATION À L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Dans la plupart des pays émergents et développés, l'incitation à l'utilisation des médicaments génériques peut se faire de diverses manières :

- par les médecins en exigeant un taux de prescription minimum de médicaments génériques sous peine de sanctions ;
- par les pharmaciens, par des encouragements financiers ou des sanctions ;
- par les patients dont le remboursement peut être basé sur le tarif des médicaments génériques.

Cette incitation a un but d'économie de la santé et ne repose pas réellement sur un meilleur service médical rendu. (2)

Le mode de rémunération des professionnels de santé influence directement le comportement lors de la prescription. Le paiement médical à l'acte tel qu'il existe en France apparaît ainsi plutôt défavorable aux génériques. En effet, les médecins rémunérés essentiellement à l'acte sont davantage incités à mettre à disposition des patients les traitements les plus nouveaux et les plus efficaces, afin de conserver leur clientèle. Cependant, certains pays ont instauré des incitations financières pour que les médecins privilégient les traitements les moins coûteux. Il s'agit soit de mesures générales relatives au respect de budgets de prescription (Allemagne, Royaume-Uni), soit de rémunérations directement liées à l'atteinte des taux cibles définis (Royaume-Uni, Suède). Pour exemple, en Allemagne, chaque généraliste doit reverser le dépassement de son budget de prescription s'il excède 15% sans justifications. Au Royaume-Uni, les primes accordées en cas de respect des objectifs budgétaires fixés s'accompagnent d'intéressements financiers pour le respect de taux cibles de prescription dans le répertoire.

D'autres pays ont néanmoins amorcé un changement de cap, et commencé à faire de la promotion des génériques, l'un des axes de leur politique de réforme du système de santé. Ainsi, en France, les médecins signataires d'un accord avec la sécurité sociale doivent s'engager à prescrire les médicaments les moins chers, parmi lesquels figure une proportion importante de génériques. (27)

### b) LES ÉCONOMIES LIÉES À LA PRESCRIPTION DE GÉNÉRIQUES (figure 10)

La prescription des génériques est largement encouragée par les autorités pour des raisons économiques. En effet, ces médicaments sont en règle générale moins coûteux. Dispenser des génériques peut rapidement diminuer le budget pharmaceutique. Par exemple, en 2002 au Royaume-Uni, la part des génériques en termes de dispensation de médicaments était de 53%, mais cela représentait seulement 20% du coût total des médicaments.

Le système de santé subit de plus en plus de pression afin de contrôler les coûts des prescriptions de médicaments. Dans le but de réduire les frais de santé, les Etats ou les centres payeurs encouragent fortement ou imposent la substitution des traitements par des génériques (39). Ainsi, les médecins sont encouragés par le système de santé à prescrire les médicaments en DCI, et les systèmes de prescription informatiques convertissent automatiquement les noms de marque en versions génériques. Par conséquent, la proportion d'ordonnances en DCI est en augmentation.

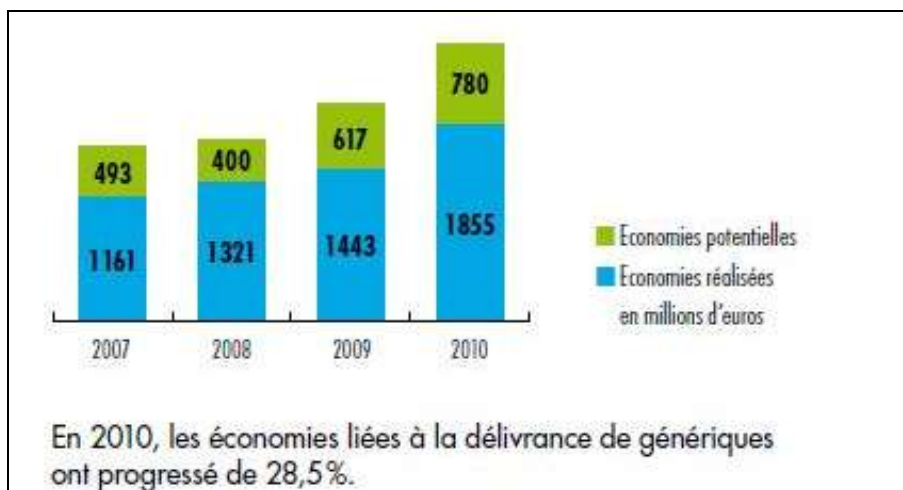


Figure 11 : Evolution des économies liées aux génériques (40)

La substitution par des médicaments génériques est présentée comme une arme importante pour combattre la facture du système de santé, engendrée par la prescription de médicaments. En 2002, la FDA estimait que la substitution par des médicaments génériques permettait de réduire la dette de 56,7 milliards de dollars par an et que chaque augmentation de 1% de l'utilisation de génériques pouvait entraîner une réduction supplémentaire de 1,32 milliards de dollars par an.

D'autre part, la firme productrice d'un médicament générique n'a aucun frais de recherche et de développement. De ce fait, le prix de remboursement du générique est inférieur à celui de la spécialité princeps, ce qui en fait son intérêt. De plus, les génériques font baisser le prix des médicaments de référence par le jeu de la concurrence. Ainsi, de nombreuses spécialités originales voient leur prix aligné sur celui du générique. (15)

### c) UNE ÉCONOMIE LIMITÉE

L'utilisation des génériques permet sans doute de réduire les dépenses en matière de médicaments mais l'industrie pharmaceutique est très règlementée et ne peut pas nécessairement se comporter de manière à garantir des prix bas.

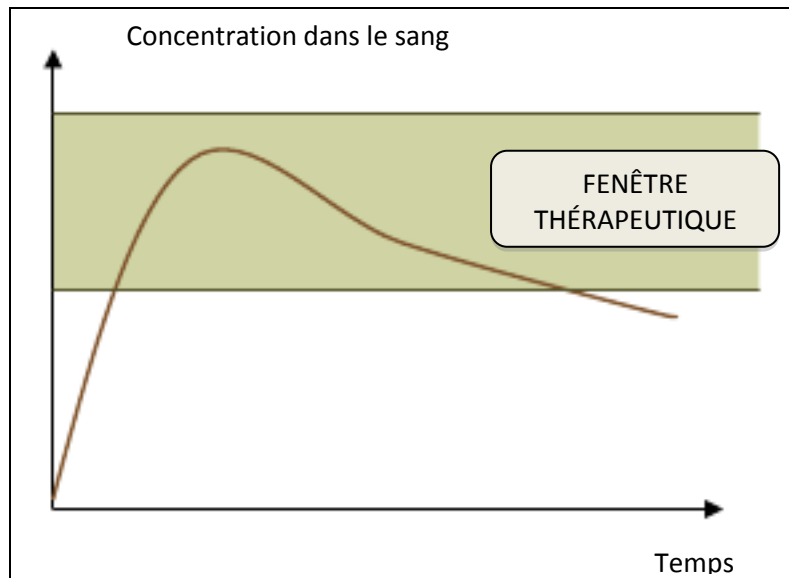
De nombreux coûts associés à l'utilisation des génériques ne sont pas pris en compte dans les budgets. En effet, les rendez-vous supplémentaires chez le médecin et le temps passé à éduquer le patient au sujet des changements de formulation, sont chers. De plus, les effets indésirables, peu fréquents mais sérieux, peuvent entraîner des hospitalisations et peuvent donc s'avérer très coûteux même si les princeps aussi engendrent ces risques d'hospitalisations (35). Il est important de s'assurer que le coût de l'acquisition d'un médicament générique comparé à celui du princeps n'est pas le seul aspect économique considéré. Finalement, il faut garder à l'esprit que le pharmacien a un rôle important auprès du patient dans l'explication du concept de médicament générique et qu'il n'est pas rémunéré pour cet acte chronophage.

Compte tenu de la volonté de faire accepter la substitution par les génériques, il est surprenant qu'il n'y ait pas de données quantitatives en matière de retombées économiques du passage aux marques les moins chères possibles.

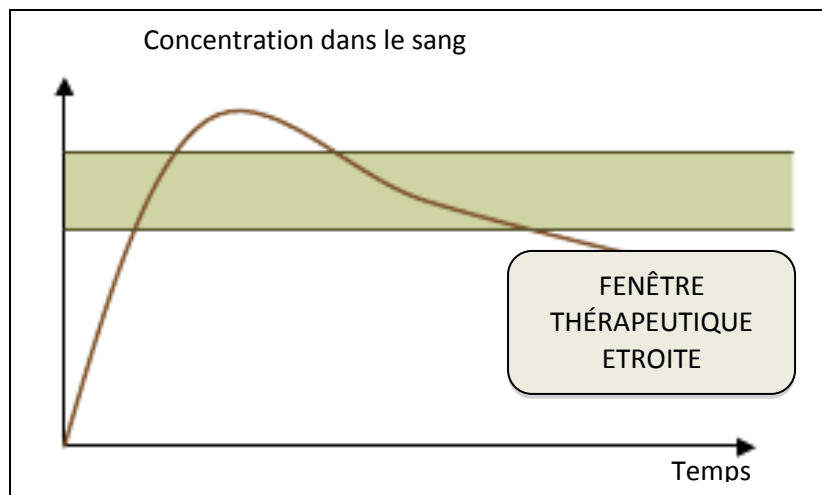
## 3. LA PROBLÉMATIQUE DES MÉDICAMENTS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE

Un médicament à marge thérapeutique étroite est un médicament dont la différence entre la dose conduisant à l'effet thérapeutique et celle conduisant à l'effet toxique est faible. Sa concentration en principe actif doit donc être maintenue à l'intérieur d'une fenêtre

thérapeutique étroite pour être efficace. Des variations d'absorption du médicament, même faibles, peuvent augmenter le risque de résultats négatifs ou néfastes pour la santé du patient. Dans la pratique, un médicament est considéré comme ayant un index thérapeutique étroit s'il existe une différence de moins d'un facteur 2 entre les valeurs de la dose létale 50 ( $DL_{50}$ ) et la dose efficace 50 ( $DE_{50}$ ) ou si la concentration sanguine minimale toxique correspond à moins de deux fois la concentration sanguine minimale efficace.



*Figure 12 : Schéma représentant une fenêtre thérapeutique commune à beaucoup de médicaments*



*Figure 13 : Schéma représentant une fenêtre thérapeutique étroite : cas des antiépileptiques.*

Les médicaments à marge thérapeutique étroite se trouvent principalement dans les classes thérapeutiques suivantes : les antiarythmiques, les antiépileptiques, les anticoagulants oraux, les digitaliques, les immunosuppresseurs, et la théophylline et ses dérivés. Cette liste n'est pas exhaustive.

D'après l'ANSM, dans tous les dossiers de demande d'AMM pour des médicaments génériques autorisés, les bornes de l'intervalle d'équivalence sont parfaitement conformes et

dans la plupart des cas de médicaments à marge thérapeutique étroite, les intervalles d'équivalence sont resserrés et compris entre 90 et 110%.

De nombreux professionnels de santé et patients ne sont à l'heure actuelle pas correctement rassurés par la définition faite des similarités entre génériques et princeps. Le passage à un générique moins cher que le princeps permet de faire des économies mais parfois au détriment des risques éventuels pour la sécurité des patients. Pour le moment, la balance bénéfice-risque n'a pas été réellement évaluée.

## **2<sup>ÈME</sup> PARTIE :**

### **ÉPILEPSIE ET GÉNÉRIQUES**

---

# I. POLÉMIQUE AUTOUR DE LA SUBSTITUTION DES ANTI ÉPILEPTIQUES

L'épilepsie est une maladie critique pour laquelle les symptômes peuvent avoir des conséquences graves. La survenue d'une seule crise d'épilepsie peut déstabiliser la pathologie du patient. La substitution des antiépileptiques est un domaine complexe et controversé. En effet, les crises sont imprévisibles et il est difficile d'établir une relation de cause à effet entre la substitution des médicaments et la recrudescence des crises. (41)

En France, les seuls médicaments antiépileptiques existant actuellement sous forme générique sont le valproate de sodium, la carbamazépine, la gabapentine, le lévétiracétam, la lamotrigine, le topiramate, l'oxcarbazépine et une benzodiazépine, le diazépam.

## 1. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES À PRENDRE

Dans la plupart des domaines thérapeutiques, les économies faites grâce aux génériques l'emportent sur d'éventuels inconvénients. Toutefois, des inquiétudes ont été soulevées sur les risques potentiels de la substitution génériques pour des médicaments dont la posologie est un facteur clé pour limiter la survenue de symptômes (survenue de crises pour les antiépileptiques) et doit être adaptée selon le patient. En première ligne de cette catégorie de médicaments on trouve les antiépileptiques. De nombreux experts recommandent une grande prudence avec la substitution générique concernant cette classe et une grande attention quant à la continuité dans la délivrance d'une marque spécifique du générique pour un patient donné.

Des précautions particulières sont à prendre en ce qui concerne l'épilepsie par rapport à d'autres maladies. En effet, les traitements antiépileptiques ont, pour certains, des marges thérapeutiques étroites. Les règles de prescriptions sont très strictes, avec des changements progressifs et prudents des posologies. La recrudescence des crises et la toxicité peuvent avoir un impact aussi bien pour la santé des patients que sur un plan socioéconomique. (35)

Le but premier d'un traitement antiépileptique est la rémission des crises sans effet secondaire. Les conséquences cliniques potentielles sont à prendre en considération lors de la substitution d'un traitement antiépileptique.

## 2. DIFFICULTÉ À OPTIMISER LE TRAITEMENT

Le passage des médicaments princeps aux génériques concernant les antiépileptiques est de plus en plus préconisé par les Autorités de santé, principalement pour des raisons budgétaires. Toutefois, la plus grande prudence doit être prise car le traitement de l'épilepsie est souvent difficile à optimiser et à stabiliser. Les conséquences de crises incontrôlées peuvent être très graves et le risque d'effets secondaires est relativement élevé, particulièrement lorsque les crises sont difficiles à contrôler que ce soit avec des princeps ou des génériques.

La plupart des publications concernant ces traitements sont focalisés sur les médicaments à marge thérapeutique étroite tels que ceux contenant de la carbamazépine, du valproate de sodium ou de la phénytoïne. Une difficulté supplémentaire réside dans le fait qu'il existe avec tous les antiépileptiques une grande variation interindividuelle de la dose thérapeutique. Afin d'éviter toute toxicité, la posologie est généralement ajustée sur une longue période, suivant la réponse du patient. Même les antiépileptiques à faible toxicité et à large index thérapeutique, tel que la lamotrigine, requièrent une posologie optimale. (42)

Chez les patients épileptiques, obtenir un contrôle des crises sans voir apparaître d'effets indésirables peut être très difficile. Souvent, plusieurs posologies et plusieurs molécules doivent être essayées avant de trouver un traitement à la fois efficace et toléré. Beaucoup de patients ont un régime médicamenteux faisant appel à plusieurs traitements antiépileptiques soigneusement ajustés afin d'obtenir une réponse optimale. De plus, de nombreux antiépileptiques sont des inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 hépatique, entraînant ainsi une augmentation ou une diminution du métabolisme des médicaments concomitants. Ceci complique la posologie à définir pour les patients sous polymédication.

Voici un cas illustrant la difficulté à optimiser un traitement antiépileptique. Un patient de 50 ans traité par de la phénytoïne a vu sa posologie passer de 300 mg à 400 mg par jour ce qui a provoqué une intoxication suivi d'une hospitalisation. La posologie fut diminuée à 350 mg par jour, mais les crises restaient incontrôlées. Deux dosages de la concentration plasmatique ont été effectués en parallèle à cette posologie et ont été obtenus : 9,0 mg/L et 9,5 mg/L. Ensuite, la posologie a été augmentée à 375 mg par jour et la concentration plasmatique en phénytoïne est passée à 15 mg/L. Les crises sans effets indésirables étaient désormais bien contrôlées.

En conclusion, on remarque bien qu'une petite augmentation de la dose journalière de phénytoïne (environ 5%) peut conduire à une forte augmentation de la concentration plasmatique (environ 50%), rendant difficile le retour à la stabilisation. (68)

### 3. PROBLÈME DE LA RECRUDESCENCE DES CRISES

La substitution d'une formulation antiépileptique peut poser des problèmes comme une recrudescence des crises ou l'apparition de nouveaux effets secondaires.

Des études ont montré que la rémission des crises d'épilepsie après des crises récurrentes est un processus qui peut être long. Ces crises à répétition peuvent entraîner une incapacité à travailler, des difficultés à trouver un emploi, voire l'interdiction de conduire un véhicule. Thomson et al. ont rapporté que le risque de décès soudain chez les patients épileptiques sujets à des crises était 30 fois plus important que chez des patients n'ayant jamais eu de crises. (43)

Lorsqu'une soudaine perte de contrôle des crises ou une toxicité du médicament apparaît, les causes généralement considérées sont la mauvaise observance du traitement par le patient, la posologie inappropriée, des interactions médicamenteuses avec de nouveaux traitement instaurés, l'effet d'une maladie influant sur l'absorption ou le métabolisme du médicament, mais rarement la substitution du traitement. Il est important de ne pas négliger la part de la substitution dans la recrudescence des crises, compte-tenu du fait que sa fréquence est souvent sous-estimée.

Les variations permises pour la bioéquivalence entre un médicament princeps et un générique pourraient exposer les patients dont les crises sont bien contrôlées à un risque de recrudescence des crises pouvant entraîner des blessures, un handicap ou même un décès. (34) La substitution d'un traitement antiépileptique doit donc être exercée avec prudence chez des patients bien stabilisés avec leur traitement de routine.

## II. DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE

Après leur mise sur le marché, tous les médicaments sont soumis à la pharmacovigilance, c'est-à-dire au suivi de la sécurité de leur emploi. Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché sont tenus de communiquer tous les effets indésirables probables aux autorités compétentes. De même, les professionnels de santé y sont invités. Les médicaments génériques, comme les médicaments originaux, sont soumis à la pharmacovigilance.

### 1. ÉTUDES MENÉES

#### a) ENQUÊTE AUPRÈS DE NEUROLOGUES

Dans une étude française réalisée par la LFCE (Ligue Française Contre l'Épilepsie) et l'ANLLF (Association des Neurologues Libéraux de Langue Française), 312 neurologues ont répondu à une enquête postale entre décembre 2005 et mars 2006. (3) Le but de cette enquête était de connaître l'avis des neurologues libéraux et épileptologues hospitaliers français concernant l'utilisation des médicaments génériques dans l'épilepsie en termes de tolérance, d'efficacité et d'impact clinique éventuel. Pour ces 312 praticiens, seuls certains prescrivaient des génériques d'antiépileptiques mais seuls quelques autres indiquaient la mention « non substituable ». Un tiers a rapporté avoir observé des récurrences de crises ou de nouveaux effets indésirables à la suite d'une substitution de traitement, et la moitié a observé une augmentation des appels téléphoniques de leurs patients, des demandes de consultations supplémentaires ou des passages aux urgences.

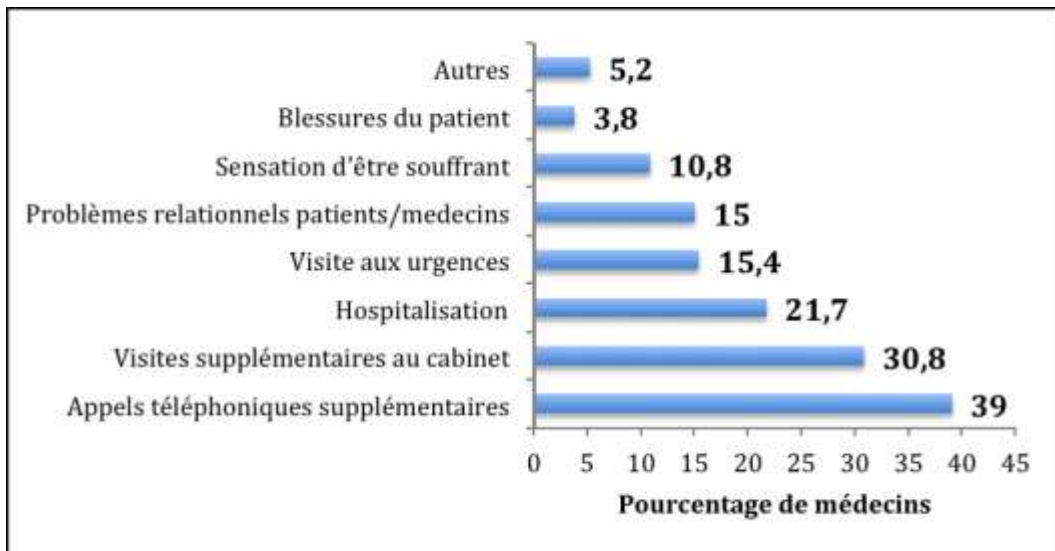
D'après cette enquête, la réticence des prescripteurs face aux médicaments génériques d'antiépileptiques a des causes multiples :

- L'absence d'études contrôlées comparant le médicament générique au princeps correspondant,
- Les substitutions faites à leur insu au gré des marchés pharmaceutiques,
- L'absence d'information suffisante des laboratoires génériqueurs,
- La crainte d'une récurrence de crises potentiellement graves chez un patient épileptique stabilisé.

D'après une autre étude menée chez 301 neurologues en réponse à un questionnaire, 68 % d'entre eux ont observé une recrudescence des crises et 56 % une augmentation des effets indésirables chez leurs patients après substitution d'un médicament antiépileptique de marque par un générique. De plus, 82% de ces praticiens estimaient que les critères de bioéquivalence de la FDA n'étaient pas assez étroits. (44)

Une autre étude menée en Allemagne, en Autriche et en Suisse auprès de 480 médecins, montre que 49 % ont observé des problèmes chez leurs patients après substitution de leur traitement par un générique. (45)





*Figure 14 : Problèmes observés avec des génériques d'antiépileptiques dans l'étude (Experience with generic drugs in epilepsy patients : an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of ILAE de la revue Epilepsia 2007 par Kräemer G. et al.).*

Une étude sur la substitution des génériques des antiépileptiques a été menée aux Etats-Unis chez 150 neurologues. (46) Elle a montré qu'un tiers de ces praticiens a été confronté à au moins un cas de recrudescence de crises ou d'augmentation de la fréquence de celles ci après substitution. 52 cas ont ainsi été rapporté dont 15 concernaient la phénytoïne, 14 l'acide valproïque, 7 la carbamazépine, 8 la gabapentine et 8 le zonisamide. Ces patients étaient auparavant bien contrôlés par leur traitement princeps. D'après les médecins, 96% des patients ayant repris le traitement de départ avec le princeps ont retrouvé le contrôle de leurs crises.

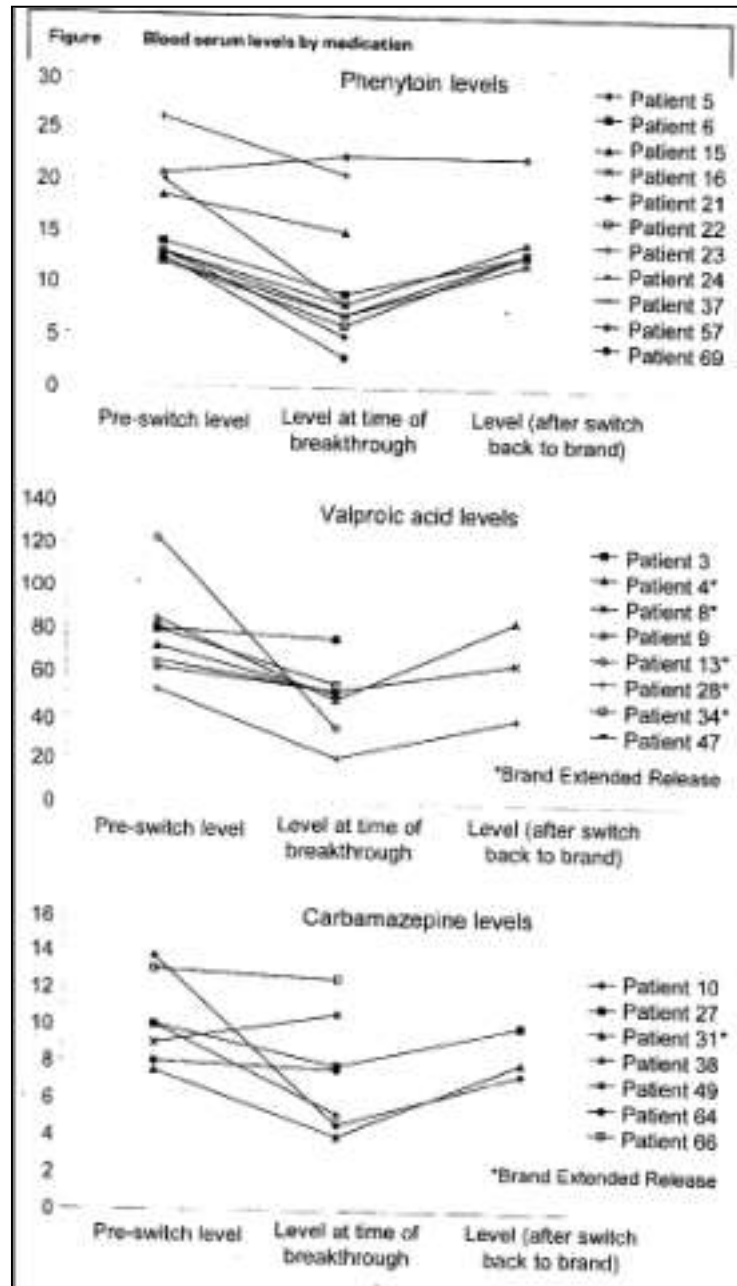
*Tableau 10 : Médicaments antiépileptiques utilisés par les patients dans les cas reportés dans l'étude (Generic substitution in the treatment of epilepsy : case evidence of breakthrough seizures de la revue Neurology 2008 par Berg MJ. Et al.).*

AVANT LA SUBSTITUTION		AU MOMENT DE LA RECRUDESCENCE DES CRISES	
Antiépileptique	n	Antiépileptique	n
Dilantin®	14	Phénytoïne	15
Phenytek®	1	Acide valproïque	14
Depakote®	7	Carbamazépine	7
Depakote ER®	7	Gabapentine	8
Tegretol®	5	Zonisamide	8
Carbatrol®	1		
Tegretol XR®	1		
Neurontin®	8		
Zonegran®	8		

## **b) ÉTUDES SUR LES DOSAGES PLASMATIQUES**

Dans l'étude suscitée menée aux Etats-Unis, le niveau sérique de la molécule antiépileptique a été relevé avant et après substitution ainsi que pendant la recrudescence des crises dans 26 des 52 cas rapportés. Pour 21 des 26 patients, la concentration plasmatique au moment de la

recrudescence était en moyenne 33 % plus faible que lors du traitement avec le princeps. Cette concentration était de plus de 20 % plus faible pour les patients traités par carbamazépine, 40 % pour ceux traités par la phénytoïne et 34 % pour le valproate de sodium par rapport aux concentrations plasmatiques de référence mesurées sous princeps. Aucun cas rapporté pour la gabapentine ni pour le zonisamide n'était accompagné de données à ce sujet. (46)



*Figure 15 : concentrations sériques en antiépileptiques dans les différents cas reportés pour la phénytoïne, l'acide valproïque et la carbamazépine (46).*

### **c) ÉTUDES SUR LES PARAMÈTRES PHARMACO-CINÉTIQUES**

Des différences, même minimes, des paramètres pharmacocinétiques entre deux formulations pourraient provoquer d'importantes différences cliniques en matière d'effets secondaires et de contrôle des crises. Olling et al. (47) ont comparé les paramètres

pharmacocinétiques et les effets indésirables de trois formulations génériques de carbamazépine approuvées aux Pays-Bas avec ceux des médicaments princeps. Ils ont ainsi découvert que l'apparition d'effets indésirables, notamment de vertiges, était associée à des différences de taux d'absorption des différentes spécialités.

De même, Mayer et al. (48) ont comparé des patients recevant un générique de carbamazépine à libération prolongée à des patients à qui avait été administré le médicament princeps.. Ils ont constaté que 9 des 13 sujets ont présenté des effets indésirables avec le générique, accompagnés d'une fluctuation de la SSC acceptable selon les directives de la FDA. Ils ont également apporté le cas d'un patient ayant présenté les effets indésirables associé à une augmentation de la Cmax d'environ 10%. Toutefois, les variations de concentration aboutissant à des symptômes cliniques indésirables dépendent de la concentration plasmatique du médicament. Par exemple, un patient a une Cmax augmentée de 10% après une permutation de formulation est davantage susceptible d'être sujet à des effets indésirables si la concentration initiale est de 12 µg/mL que si elle est deux fois moins importante.

Crawford et al. (49) ont répertorié dans une publication de 2006 des études menées sur les paramètres pharmacocinétiques de différentes formulations génériques de carbamazépine par rapport au médicament princeps. Plusieurs études ont montré des variations dans les caractéristiques pharmacocinétiques des différentes formulations. (tableau 10)

Tableau 11 : Comparaisons des paramètres pharmacocinétiques entre le générique carbamazépine et le princeps TEGRETOL® sur plusieurs études. (49)

<b>TYPES D'ETUDES</b>	<b>CONCLUSIONS</b>
<b>8 volontaires (dose unique) et 5 volontaires (doses multiples) Etude croisée sur 9 volontaires sains. Comparaison de 5 formulations de carbamazépine</b>	Augmentation du taux d'absorption du produit générique Différences moyennes de 7 fois le Tmax et 1,5 fois la Cmax ; pas de différence significative de la biodisponibilité totale. Effets secondaires centraux (vertiges, ataxie) significativement plus fréquents avec des produits montrant une absorption rapide.
<b>Etude sur 10 patients atteints d'épilepsie partielle</b>	Aucune différence des concentrations plasmatiques, des fréquences de crises ou des signes de toxicité
<b>Etude croisée en double aveugle sur 19 enfants pendant 6 semaines</b>	Pas de différence significative dans le contrôle des crises. Significativement plus d'effets secondaires neurologiques bien qu'aucune différence apparente dans les concentrations plasmatiques.
<b>Etudes croisée sur 21 patients. Comparaison de la biodisponibilité avec de multiples doses de formulations à libération prolongée.</b>	Différences significative de biodisponibilité (11% plus importante que le TEGRETOL RETARD®), plus de crises avec le princeps, mais différence non significative
<b>Etude croisée en double aveugle sur 40 patients</b>	Pas de différence significative pour les paramètres pharmacocinétiques ou l'efficacité clinique
<b>Etude croisée sur 10 patients, 3 formulations comparées chez des patients déjà sous monothérapie par carbamazépine</b>	Petites différences dans les moyennes de valeurs des paramètres pharmacocinétiques, mais différences interindividuelles. Pour une formulation, une réduction de la fréquence des crises mais une augmentation de la toxicité a été relevée chez un patient.
<b>Etude croisée sur 18 volontaires sains. Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de 3 formulations par rapport au TEGRETOL®</b>	L'IC 90 pour la Cmax des génériques varie de 111-126% et pour la SSC de 97-108%. Les génériques sont absorbés plus rapidement que le princeps.
<b>Etude croisée sur 21 volontaires. Comparaison de 2 formulations génériques de carbamazépine par rapport au princeps</b>	Pas de différences dans les taux et les mesures de l'absorption
<b>Etude croisée sur 18 patients. Paramètres pharmacocinétiques de 3 formulations comparés à ceux du TEGRETOL®</b>	Un des génériques n'est pas bioéquivalent : IC90 pour la SSC pas dans l'intervalle [80% ; 125%].
<b>Etude sur 18 volontaires sains. Caractéristiques pharmacocinétiques in vitro examinées pour 3 génériques comparés au princeps.</b>	Principal effet secondaire (vertige) lié à la variation du taux d'absorption

#### d) TAUX DE RETOUR AU MÉDICAMENT INITIAL

Une étude menée au Canada entre janvier 2002 et mars 2006 sur des patients dont le traitement princeps a été substitué par un générique, a montré que le taux de retour au médicament original était significativement plus élevé dans le cas des antiépileptiques en comparaison à d'autres classes de médicaments courant, tels que les antidépresseurs ou les hypolipémiants. En effet, sur 1354 patients ayant reçu un générique de la lamotrigine en substitution de leur traitement par LAMICTAL®, environ 13% sont revenus au traitement princeps. Le taux de retour au médicament initial pour d'autres antiépileptiques était d'environ 20%, alors qu'il n'était que de 1,5 à 2,9% pour d'autres classes médicamenteuses. Au cours de cette étude, une analyse des ressources médicales a également été effectuée. Cette analyse a montré que l'utilisation de médicaments génériques pouvait avoir des conséquences cliniques défavorables incluant une durée d'hospitalisation plus importante, une augmentation du nombre de visites de patients en ambulatoire et une augmentation du schéma posologique. (50)

Dans la même lignée, une étude américaine a pour but de décrire les conséquences de la substitution du princeps par son générique le lévétiracétam dans une population de patients épileptiques à travers une étude rétrospective. Sur 760 patients adultes, 260 (34%) se sont vu prescrire le générique pendant la durée de l'étude. 105 (42,9%) de ces 260 patients sont revenus au princeps sur avis de leur médecin. Les raisons de ce retour furent l'augmentation de la fréquence des crises (19,6%) et d'effets secondaires (3,3%) comme asthénie, céphalées ou agressivité. Il a été rapporté également que l'augmentation de la fréquence des crises était majorée dans les cas de patients sous polymédication. (51)

Patient characteristic	Switchback rate (%)
Total	42.9
Gender	
Male	41.2
Female	44.3
Monotherapy versus polytherapy	
Monotherapy	39.1
Polytherapy	44.9
Seizure type	
Idiopathic	33.3
Symptomatic	52.3
Cryptogenic	35.4
Increased adverse effects on generic LEV	
No increased adverse effects on generic	40.9
Increased adverse effects on generic	100
Increased adverse effects on brand LEV	
No increased adverse effects on brand	41.2
Increased adverse effects on brand	100
Increased seizures on generic LEV (rel to brand)	
No increased seizures on generic (decreased or no change)	28.9
Increased seizures on generic	100

*Figure 16 : Données de l'étude concernant les patients retournés au médicament initial (51).*

## **e) CAS RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE**

Le problème de la substitution ne se pose pas seulement dans le cas des génériques d'antiépileptiques. Le même problème est retrouvé lorsqu'un laboratoire ou une industrie pharmaceutique commercialise un médicament et décide de changer sa formulation. Le TRILEPTAL® peut être cité comme exemple. En effet, le laboratoire qui le commercialise en a modifié la formulation ce qui a conduit à l'apparition d'effets secondaires aigus tels que des étourdissements, une diplopie, une dysarthrie et une ataxie chez des patients qui avaient pris ce traitement pendant des années sans aucun effet secondaire. (52) La nouvelle formulation était absorbée beaucoup plus rapidement et donnait lieu à une plus grande biodisponibilité que l'ancienne. Ceci conduisait alors à une forte augmentation de la concentration moyenne en oxcarbazépine, le principe actif. Cette nouvelle formulation n'était vraisemblablement pas bioéquivalente à l'ancienne version.

Un exemple de problèmes liés à la substitution de formulation contenant la carbamazépine peut être cité. Un homme de 54 ans (46 : patient N° 31 de la figure 10) atteint d'épilepsie depuis l'âge de 34 ans avec un historique de crises partielles simples secondairement généralisées était traité initialement par du TEGRETOL®. Grâce à ce traitement, ses concentrations plasmatiques de carbamazépine étaient stables (6-9 µg/mL) et il n'avait pas présenté de crises depuis deux ans. Par manque de disponibilité, son traitement a été substitué par un générique du TEGRETOL®. Il a alors subi plusieurs crises partielles simples cinq mois après la substitution. Au moment de la crise, sa concentration plasmatique en carbamazépine était de 4 µg/mL. Le médecin lui a alors prescrit le TEGRETOL®, sa concentration plasmatique est remontée à 8 µg/mL et ce, sans apparition d'autres crises.

Autre exemple, celui d'une analyse, sortie en mars 2010, de plusieurs publications entre janvier 1984 et août 2009. Ces publications ont été sélectionnées de manière randomisée (*RCTs : Randomized controlled trials*) avec notamment des données concernant l'étude de l'augmentation de crises d'épilepsie lors de substitution d'un traitement par son générique et au moins une version produite par un laboratoire. Il a été identifié 16 articles, dont 9 RCTs, 1 étude prospective et 6 études observationnelles. Il a été conclu que cette analyse ne montre pas d'association entre la perte de contrôle de crises et la substitution par un générique pour au moins trois types de médicaments antiépileptiques. Les études observationnelles suggèrent que la substitution d'un générique peut être associée à un retour au médicament initial et à une augmentation des hospitalisations, mais que celles-ci sont limitées par le manque de mesure scientifiques. (53)

## **2. ENQUÊTE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE**

Une enquête officielle de pharmacovigilance relative aux médicaments génériques des antiépileptiques, mise en place par l'ANSM en 2007, a été coordonnée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes. Elle a fait suite à la publication d'un communiqué de presse de la LFCE en juillet 2007 (54), prenant position contre la substitution des antiépileptiques par les génériques. Cette enquête a couvert la période du 31 octobre 2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30 septembre 2007. Les résultats ont été présentés lors de la Commission d'AMM du 22 novembre 2007 et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 janvier 2008.

Cette étude visait à confirmer ou non l'augmentation relative du nombre de notifications d'effets indésirables, tels que les convulsions, des recrudescences de crises, une inefficacité du traitement, associées aux génériques d'antiépileptiques. (55)

### **a) MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS**

L'enquête a porté sur l'ensemble des cas français enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans les bases de données des laboratoires commercialisant des médicaments princeps et/ou des médicaments génériques d'antiépileptiques.

Les données concernent le valproate de sodium, la carbamazépine, la lamotrigine et la gabapentine ont été analysées. Il faut souligner que les informations disponibles concernant ces résultats sont peu détaillées dans la littérature. (tableau 11)

Tableau 12 : Résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance de 2007 relative aux génériques de antiépileptiques (55).

Médicament	Taux de notification	Caractéristiques des populations traitées (princeps VS génériques)			Réintroduction pour les génériques	Observations graves	Evolution des la reprise du princeps
		Age moyen	Durée du traitement par générique	Stabilisation de la pathologie			
<b>Valproate de sodium</b>	Supérieurs pour tous les génériques sauf pour l'auto-générique Winthrop® pour lequel le taux de notification est comparable à celui du princeps (observations beaucoup plus documentées pour le princeps)	Légèrement supérieur pour le princeps (42 ans VS 37 ans)	≤ 6 mois	Le plus souvent stabilisée depuis plusieurs années avec une monothérapie de princeps avant substitution	/	> 50% pour les cas princeps et 27% pour les cas génériques	Favorable, sans augmentation de doses
<b>Carbamazépine</b>	Identique à celui du princeps Merck-Qualimed® et légèrement plus élevé pour les générique Sandoz-G Gam®		Comparables		Cas de réintroduction positive mais aussi négative pour les génériques	Plus souvent graves pour le princeps	Favorable
<b>Lamotrigine</b>	Très augmenté pour les génériques par rapport au princeps		Comparables		/	/	/
<b>Gabapentine</b>	Taux de notification très faibles pour les princeps et les génériques, donc les données ne sont pas interprétables						



## ***b) CONCLUSIONS ET PROPOSITIONS***

Les conclusions du Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes sont les suivantes : le nombre de notifications spontanées suggère que la substitution pourrait être à l'origine d'un déséquilibre de l'épilepsie. Mais les données sont insuffisantes pour apporter une preuve scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie. De plus, les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport au princeps. (56)

## ***c) COMMISSION D'AMM DE NOVEMBRE 2007***

La commission d'AMM du 22 novembre 2007 a conclu qu'aucun argument objectif ne permettrait d'affirmer que la réduction des bornes de l'intervalle d'équivalence conduirait à une meilleure efficacité des médicaments antiépileptiques. (57) Elle a cependant également conclu qu'il devrait être conseillé de ne pas substituer le traitement antiépileptique chez les patients pour lesquels il a été difficile d'obtenir l'équilibre thérapeutique. La substitution devrait donc être anticipée avec le médecin et n'être envisagée qu'en accord avec le patient. (55)

## ***d) COMITÉ TECHNIQUE DE JANVIER 2008***

Le comité technique a recommandé, par mesure de précaution, l'application d'une restriction de la substitution sur le modèle de ce qui a été fait en Norvège. Dans ce pays, la substitution doit être réalisée de préférence à l'instauration du traitement avec information au prescripteur, et la substitution en cours de traitement doit se faire uniquement après accord du médecin. (55)

## ***e) COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE DE JANVIER 2008***

Suite aux résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance concernant les génériques des antiépileptiques, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a proposé de ne pas restreindre la substitution pour cette classe de médicaments.

La Commission est consciente que des mesures soient susceptibles d'être prises par l'assurance maladie, vis-à-vis des professionnels de santé et des patients en cas de refus de substitution. Elle a donc souhaité, en raison de la spécificité de la pathologie, que ni les patients, ni les professionnels de santé ne soient pénalisés dans ce contexte. (55)

## **3. LES RECOMMANDATIONS EN FRANCE**

### ***a) LES RECOMMANDATION DE LA LIGUE FRANÇAISE CONTRE L'ÉPILEPSIE***

Dans un communiqué de presse du 3 juillet 2007 (54), la LFCE s'est prononcée contre la substitution générique des antiépileptiques. Elle a souligné que les médicaments antiépileptiques appartenaient à une classe particulière rendant problématique leur substitution. Elle recommande de ne pas substituer par des génériques les traitements antiépileptiques sans l'accord du médecin traitant et du patient. De plus, elle recommande en cas de récurrence de crises chez des patients bien équilibrés, de pratiquer systématiquement des dosages sanguins des molécules concernées, et surtout de rapporter chaque cas au centre régional de pharmacovigilance.

## **b) LES PROPOSITIONS DE L'ANSM**

L'ANSM a écrit aux professionnels de santé en juillet 2008. L'une des lettres était adressée aux prescripteurs (médecins généralistes, neurologues, pédiatres, neuropédiatres) (58), et d'autres aux pharmaciens d'officine et aux pharmaciens hospitaliers. Dans ces lettres, l'Agence a tout d'abord rappelé les conclusions de l'enquête officielle de pharmacovigilance de 2007 ainsi que celles de la Commission d'AMM et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. (59)

Elle a ensuite précisé aux prescripteurs la nécessité d'un dialogue avec le patient sur la possibilité d'une substitution afin d'expliquer ce que sont les génériques et de vérifier que leurs utilisation ne suscite pas chez lui une anxiété particulière. Elle a aussi spécifié qu'en cas de réticences ou de craintes du patient, les praticiens pouvaient s'opposer à la substitution en ajoutant sur l'ordonnance la mention « non substituable ». En ce qui concerne les pharmaciens, elle leur a rappelé la nécessité de vérifier que l'ordonnance ne comporte pas une mention de non substitution et de vérifier, avant toute substitution, qu'elle est pleinement acceptée par le patient.

Dans les études citées précédemment, comment être sûr que la recrudescence des crises n'est pas liée à une évolution de la maladie ou à un stress du patient prenant les génériques ?

### III. UNE LÉGISLATION ADAPTÉE

#### 1. LA PHARMACOVIGILANCE

##### a) NOTIONS

Les problèmes associés aux génériques des antiépileptiques sont souvent sous estimés. Un appel a ainsi été lancé aux médecins dans la revue Neurology afin qu'ils déclarent aux autorités compétentes toutes les recrudescences de crises et/ou tous les effets secondaires qui apparaissent après la substitution d'un traitement antiépileptique. (34)

Aux Etats-Unis, les effets indésirables sont notifiés grâce au système MedWatch. La FDA a reçu de nombreuses notifications concernant l'inéquivalence des formulations antiépileptiques, mais elle précise que les cas reportés ne sont pas suffisamment détaillés pour exclure d'autres causes possibles de crises ou d'effets d'indésirables. (15)

MedWatch Online Reporting Form 3500

Reporting Serious Problems to MedWatch Online Reporting Form 3500

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

FDA U.S. Food and Drug Administration

MedWatch Online Voluntary Submission Form 3500

A. PATIENT INFORMATION

1. Patient Identifier:

2. Age (at Time of Event):  or Date of Birth:  (MM/DD/YYYY)

3. Sex:  Female  Male

4. Weight:  lbs. or  kgs.

Clear Section Help Next Section

For product problems with no adverse event, leave this section blank. Javascript MUST be enabled. Please check to see if your Javascript is enabled.

OMB Form No.0910-0291, Expires: 12/31/2011 Privacy Information

Figure 17 : Formulaire de déclaration d'effets indésirables en ligne MedWatch  
(Source : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>)

Si les autorités compétentes telles que l'ANSM ou la FDA ne reçoivent pas régulièrement des notifications liées aux antiépileptiques, il n'est pas surprenant qu'elles concluent à l'absence de problèmes. La faille dans le système est le peu de déclarations de la part des professionnels de santé. (34) Le très faible nombre de notifications de pharmacovigilance empêche de recueillir suffisamment de données scientifiques pour connaître précisément ce qui se passe dans la réalité. Il serait en effet utile que les médecins et les pharmaciens fassent une déclaration de pharmacovigilance lorsqu'ils sont confrontés à un effet indésirable ou à une perte d'efficacité des génériques. (60) Si les problèmes étaient documentés, des actions seraient certainement mises en place.

Une des difficultés majeures dans le suivi des génériques est la traçabilité de la spécialité réellement reçue par le patient. En effet, bien que la prescription en DCI soit possible, les médecins utilisent généralement le nom de spécialité princeps. Le pharmacien, par son droit de substitution, peut délivrer un médicament générique, celui-ci pouvant être différent au cours des

renouvellements. Ainsi, le prescripteur peut ne pas connaître la spécialité délivrée au patient et attribuer un éventuel effet indésirable à la spécialité princeps.

Un bilan de pharmacovigilance sur les cas d'effets indésirables des génériques notifiés au système national de pharmacovigilance a été réalisé et présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance en 2006. (61) Dans la plupart des cas, il s'avère difficile d'établir l'imputabilité en raison du manque d'informations disponibles sur les génériques et du nombre de génériques différents existants pour un princeps. Il existe souvent un manque de valeur informative des notifications spontanées, telle que des bilans d'exploration, des dosages plasmatiques, ou l'évolution de l'effet à l'arrêt du générique, obligeant ainsi à conclure à une imputabilité douteuse. L'argument fort en faveur du rôle du générique dans l'effet indésirable notifié à l'arrêt du générique et sa répartition lors de sa réintroduction, est un bilan approprié montrant le rôle d'une substance donnée (tests allergologiques lors de la survenue d'effets indésirables cutanés, par exemple). (25)

Il est donc important que les professionnels de santé prennent au sérieux les notifications d'effets indésirables et que cela devienne un réflexe pour eux. De plus, il est essentiel de donner un maximum d'informations au sujet du médicament imputable, et en cas de médicament générique, de bien renseigner sa marque.

En outre, une véritable communication entre les médecins et les pharmaciens est nécessaire pour que le professionnel notifiant le cas puisse fournir des données précises et cohérentes.

### ***b) OBLIGATIONS DE PHARMACOVIGILANCE : PROFESSIONNELS DE SANTÉ, ENTREPRISES DU MÉDICAMENT ET INSPECTIONS DE PHARMACOVIGILANCE***

Selon l'article R.5121-151 du Code de la Santé Publique, la pharmacovigilance repose sur le signalement des effets indésirables graves et inattendus par les professionnels de santé et les entreprises du médicament.

Selon l'article R.5121-153, on entend par effet indésirable grave, un effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. L'effet indésirable inattendu est un effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. (62)

- ***Les professionnels de santé*** : (62, 63, 64)

Selon l'article 101 de la directive 2001/83/CE, les Etats membres prennent toutes les mesures pour encourager les médecins et autres professionnels de santé à notifier les effets indésirables présumés à l'autorité compétente. Ils peuvent leur imposer des exigences spécifiques.

Ainsi, les médecins, chirurgiens-dentistes et sages-femmes qui constatent un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit, qu'ils l'aient ou pas prescrit, doivent en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. De même, les pharmaciens qui ont eu connaissance de cet effet indésirable grave ou inattendu concernant un produit ou un médicament qu'ils ont délivré doivent le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

- ***Les entreprises du médicament*** : (62, 63, 64, 65, 66)

Selon l'article 104 de la directive 2004/27/CE et l'article R.5121-171 du Code de la Santé Publique, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament, qu'il soit générique ou princeps, doit enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave ou inattendu qui est portée à son

attention et la notifier sans délai au directeur général de L'ANSM, et au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information. Il est tenu de conserver les rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus dans la Communauté ou dans un pays tiers.

Selon l'article 104 de la directive 2004/27/CE et l'article R.5121-173 du Code de la Santé Publique, les notifications de tout effet indésirable et les informations utiles à l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament sont soumises au directeur général de l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, immédiatement sur demande ou périodiquement. Ce rapport est accompagné d'une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament. Par ailleurs, l'entreprise ou l'organisme doit communiquer toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché.

Selon l'article 104 de la directive 2004/27/CE et l'article R.5121-178 du Code de la Santé Publique, toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament doit par ailleurs disposer en permanence des services d'un pharmacien possédant les qualifications appropriées, responsable en matière de pharmacovigilance. L'identité et la qualité ainsi que les coordonnées de cette personne sont communiquées à l'ANSM dès sa nomination.

Le pharmacien établit et gère le système de pharmacovigilance, garantit le rassemblement et le traitement des informations relatives à tous les effets indésirables présumés qui ont été signalés. Il prépare pour les autorités compétentes les rapports périodiques et leur fournit toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité post-autorisation. Il garantit que toute demande provenant des autorités compétentes, visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et bénéfices que présente un médicament, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament concerné.

- **Inspection de pharmacovigilance** : (64, 65, 66)

Depuis 2007, dans le cadre du renforcement de la surveillance du risque et du bon usage des médicaments, un programme spécifique d'inspection permet de contrôler de manière approfondie les activités de pharmacovigilance mises en œuvre par les responsables de la mise sur le marché en routine et dans le cadre de Plans de Gestion du Risque (PGR). Selon l'article 111 de la directive 2004/27/CE, l'ANSM inspecte les locaux, les archives et les documents relatifs à l'activité de pharmacovigilance. Ces inspections concernent les exploitants de médicaments génériques au même titre que les exploitants des médicaments princeps.

L'ANSM vérifie la mise en œuvre des dispositions de pharmacovigilance à l'occasion d'inspections spécifiques et pour renforcer la qualité des systèmes de pharmacovigilance.

Il en ressort que les établissements spécifiquement orientés dans la mise sur le marché de médicaments génériques doivent poursuivre des efforts d'amélioration en termes tant d'organisation que de ressources dédiées aux systèmes de pharmacovigilance, de maîtrise des prestataires utilisés pour ces activités et de suivi du profil des génériqueurs afin d'améliorer leur système de pharmacovigilance.

## 2. DIFFÉRENCIATION DES MÉDICAMENTS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE

Certains antiépileptiques ont un index thérapeutique étroit, les changements de doses ne devraient donc pas être de plus de 5 à 10% en réponse à des événements cliniques tels que le mauvais contrôle des crises ou des symptômes d'une toxicité. (35) La marge thérapeutique étroite de certains antiépileptiques nécessite une surveillance des concentrations sériques du médicament. (49)

La notion de traçabilité est importante dans le suivi d'un traitement chronique avec des médicaments à marge thérapeutique étroite. Il est préférable pour ces traitements de ne pas multiplier les modifications de marques et de poursuivre le traitement initié avec un princeps ou un générique. Pour ce type de médicaments, pour lesquels de faibles différences de doses ou de concentrations entraînent un risque de différence d'efficacité clinique ou de sécurité, des modifications des critères de bioéquivalence sont parfois proposés. Ainsi, pour une liste de principes actifs (tels que la ciclosporine ou la phénytoïne), des critères de bioéquivalence plus restrictifs sont proposés avec un IC 90 pour le ratio des SSC, Cmax et Tmax devant être compris entre 90 et 111%. (25)

De plus, l'EMA considère qu'il n'est pas possible de fixer des critères permettant de définir une molécule comme ayant un index thérapeutique étroit, et que la nécessité d'utiliser des normes plus sévères (IC 90 compris entre 90 et 111%) doit être évaluée au cas par cas. (67)

Pour des médicaments à index thérapeutique étroit, il est indispensable de distinguer l'initiation d'un traitement avec un médicament générique et le remplacement d'un traitement avec une spécialité originale par un générique. Dans ce dernier cas, une surveillance clinique et un éventuel suivi thérapeutique doivent parfois être appliqués de façon plus étroite durant la période de changement. (12)

### **3. LES PERSONNES À RISQUES**

Des précautions supplémentaires devraient être prises pour les personnes à risques. Parmi ces personnes sont citées les patients recevant des antiépileptiques à fortes doses. En effet, un changement de traitement pourrait inciter les patients à doubler leurs prises par peur de recrudescence de crises, entraînant ainsi un risque de fort surdosage et de toxicité aigüe. (69) Les femmes enceintes ne devraient pas non plus voir leur traitement substitué car la survenue d'une crise d'épilepsie serait préjudiciable à la fois pour la mère et le fœtus. (14) Enfin, des précautions devraient également être prises chez les patients ayant leur pathologie équilibrée depuis longtemps et qui n'ont pas présenté de crises durant une longue période et ceux avec des états de mal épileptique récurrents.

### **4. RESPONSABILITÉ LÉGALE EN CAS DE PROBLÈMES**

La question de la responsabilité légale se pose en cas de recrudescence de crises suite à la substitution d'un traitement antiépileptique considéré par les autorités compétentes comme étant équivalent au traitement initial, et ceci sans le consentement éclairé du patient ou du médecin. Ces préoccupations sont augmentées par les difficultés à toujours obtenir une continuité dans le traitement avec une même formulation générique. (68)

### **5. LE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ**

Il est primordial que les patients épileptiques procèdent avec prudence et comprennent les risques potentiels et les bénéfices de la substitution. Les patients ayant de forts risques de complication, tels que des crises, doivent redoubler de vigilance. De plus, si les patients étaient suffisamment avertis par les professionnels de santé ou d'autres sources d'information médicale, d'éventuels effets indésirables pouvant apparaître suite à la substitution du traitement, ils pourraient être plus attentifs aux changements, et ceci conduirait à une plus grande déclaration d'effets indésirables observés (14). Cependant, ces informations sur les effets secondaires sont toujours à émettre avec des réserves afin de ne pas provoquer la phobie des génériques chez le patient.

Dans une enquête réalisée auprès de patients et de neurologues à travers le Canada, la majorité des deux groupes était mal informée sur les génériques des antiépileptiques. Cette

enquête à montré une méconnaissance significative chez les patients et les médecins du processus de substitution, ce qui implique que le consentement éclairé n'est pas totalement réalisé. (42)

### **3<sup>ÈME</sup> PARTIE :**

## **ENQUÊTES SUR LE RESSENTI DES PHARMACIENS D'OFFICINE, NEUROLOGUES ET PATIENTS**

---



## I. POURQUOI CES QUESTIONNAIRES ?

La substitution des antiépileptiques est un sujet qui tient une place importante dans le contexte officinal. En effet, depuis l'envoi aux professionnels de santé, d'une lettre rédigée par l'ANSM en 2007 concernant les risques de recrudescence de crises liés à la substitution, il était intéressant d'obtenir un regard nouveau sur la délivrance de ces médicaments.

Ces questionnaires ont eu pour but de recueillir le ressenti des personnes intervenant dans la prescription, la délivrance et la prise de ces traitements.

Ainsi, un questionnaire destiné à l'équipe officinale a été mis en place et diffusé au niveau national sur les logiciels d'officine LGPI-Global Services de la société Pharmagest Interactive®, entreprise spécialisée dans le développement et la commercialisation de solutions informatiques globales pour les pharmacies.

Un second questionnaire a été envoyé par courrier à 21 neurologues de la région Lorraine. Les questionnaires remplis m'étaient retournés par courrier.

Le troisième questionnaire était destiné aux patients épileptiques et remplis avec eux à l'officine.

Dans l'attente des réponses, plusieurs questions me sont venues à l'esprit :

- Est-ce une volonté des médecins ou une demande des patients de ne pas choisir les génériques ?
- Y a-t-il une différence ?
- Les effets indésirables ont-ils réellement lieu à cause de la molécule ou sont-ils dus au stress de la prise du générique?

Enfin, il était primordial de confronter trois points de vue différents, sachant que la communication entre ces trois pôles, sur ce sujet, est souvent quasi inexistante.

## II. EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PHARMACIENS

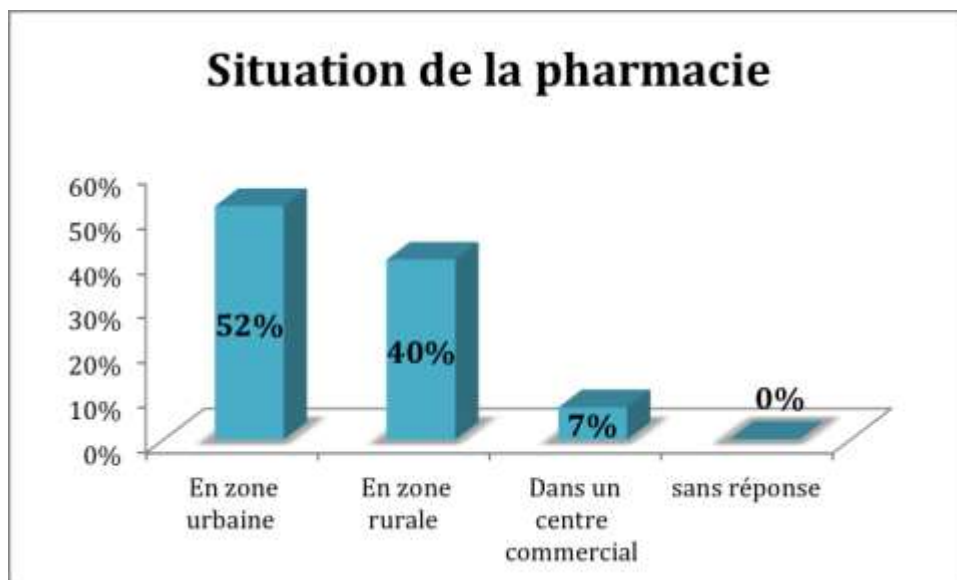
Ce questionnaire (Annexe J) a été mis en place avec la collaboration de Pharmagest Interactive®. Il est apparu en page d'accueil dans toutes les officines de France équipées du logiciel LGPI-Global Services, logiciel de gestion officinale. Les membres de toute l'équipe officinale y avaient accès, ainsi les statistiques recueillies présentent les réponses des pharmaciens titulaires, pharmaciens adjoints, préparateurs et étudiants en pharmacie. Le questionnaire comprend 18 questions à réponses fermées et parfois multiples dont 6 à réponses ouvertes (mentions « autres »).

Il est resté à disposition du 3 janvier au 5 janvier 2012 dans plus de 7000 pharmacies et a permis de recueillir 551 participations ! Suite au franc succès de ce questionnaire, Mme Joëlle GENY, pharmacien responsable contenu chez Pharmagest Interactive®, m'a fait parvenir un tableur Excel® comportant toutes les statistiques (Annexe K).

### 1. IDENTIFICATION

#### *Où est située la pharmacie ?*

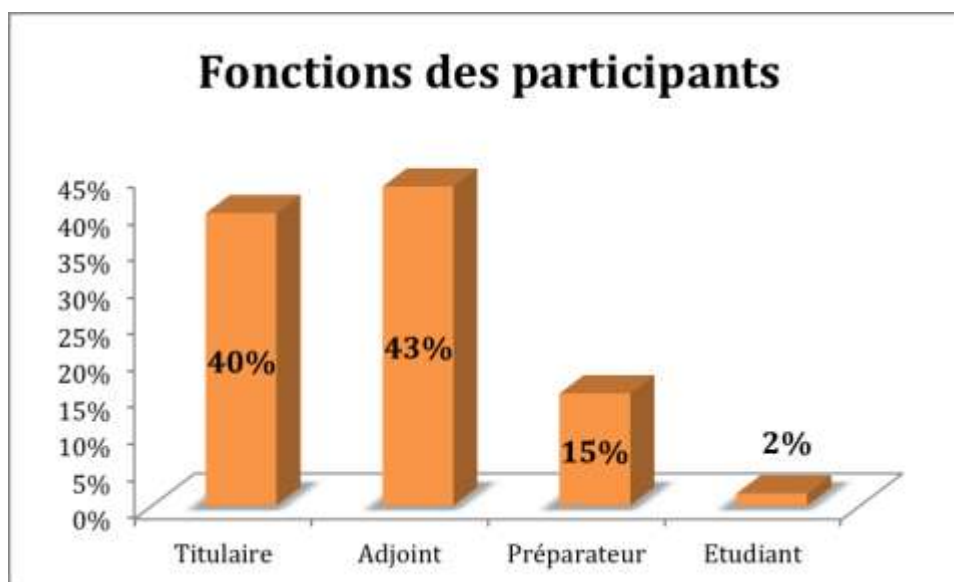
En zone urbaine	52%	288
En zone rurale	40%	222
Dans un centre commercial	7%	40
Sans réponse	0%	1
Total	100%	551



On observe ici que la majorité des officines ayant participé à ce questionnaire sont des officines de villes et des officines rurales. Les officines de ville ont une patientèle plus « de passage » tandis que les officines rurales sont face à une patientèle plus fidélisée.

### Quelle est la fonction des participants ?

Pharmacien titulaire	40%	219
Pharmacien adjoint	43%	239
Préparateur	15%	84
Etudiant	2%	9
Total	100%	551



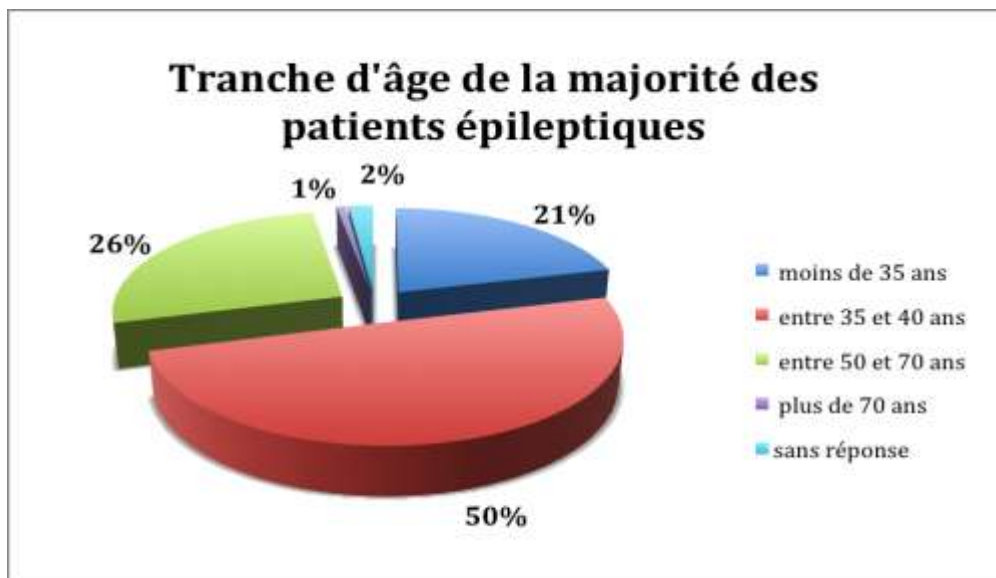
Les membres de l'équipe officinale qui ont le plus participé à ce questionnaire sont les pharmaciens titulaire et adjoints.

### Expérience au sein de l'officine

➤ Question 1 : Dans quelle tranche d'âge situez-vous la majorité de vos patients épileptiques ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Moins de 35 ans	29	64	20	3	116
Entre 35 et 40 ans	106	113	50	5	274
Entre 50 et 70 ans	74	58	13	1	146
Plus de 70 ans	4	0	0	0	4
Sans réponse	6	4	1	0	11

Malheureusement il manque la tranche « entre 40 et 50 ans » qui est le résultat d'une coquille passée inaperçue... Cette erreur ne devrait pas influencer sur l'analyse de ce questionnaire dans le sens où cette question ne reflète pas le ressenti des pharmaciens, objet principal de cette enquête.

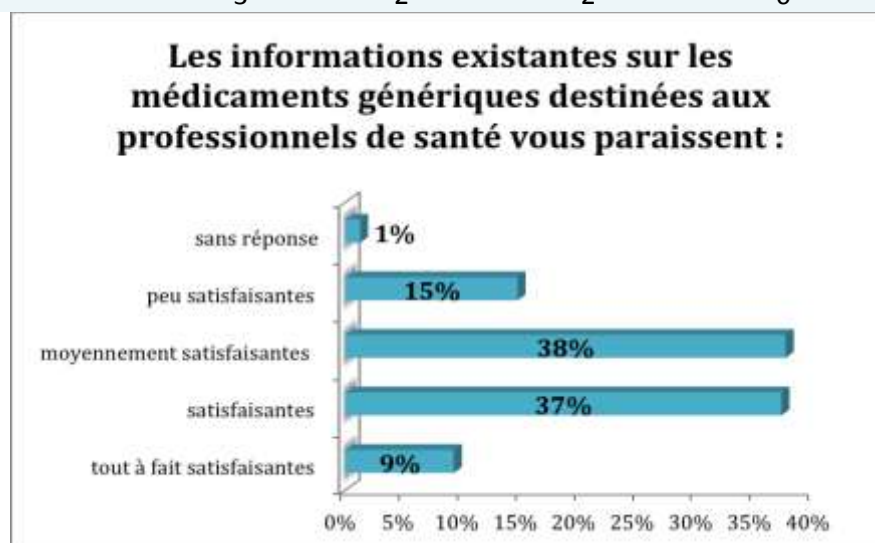


Comme les données l'indiquent l'âge de la majorité des patients épileptiques, toutes officines confondues, se situe entre 35 et 40 ans.

## 2. SOURCES D'INFORMATIONS PRIORITAIRES SUR LES MEDICAMENTS GENERIQUES

➤ Question 2 : Les informations existantes sur les médicaments génériques destinées aux professionnels de santé vous paraissent :

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Tout à fait satisfaisantes	33	10	7	1	51
Satisfaisantes	84	87	31	3	205
Moyennement satisfaisantes	66	104	32	5	207
Peu satisfaisantes	33	36	12	0	81
Sans réponse	3	2	2	0	7



Pour les titulaires, les informations sont souvent satisfaisantes car ils sont en contact direct avec les laboratoires pour choisir les génériques à commercialiser, tandis que les adjoints

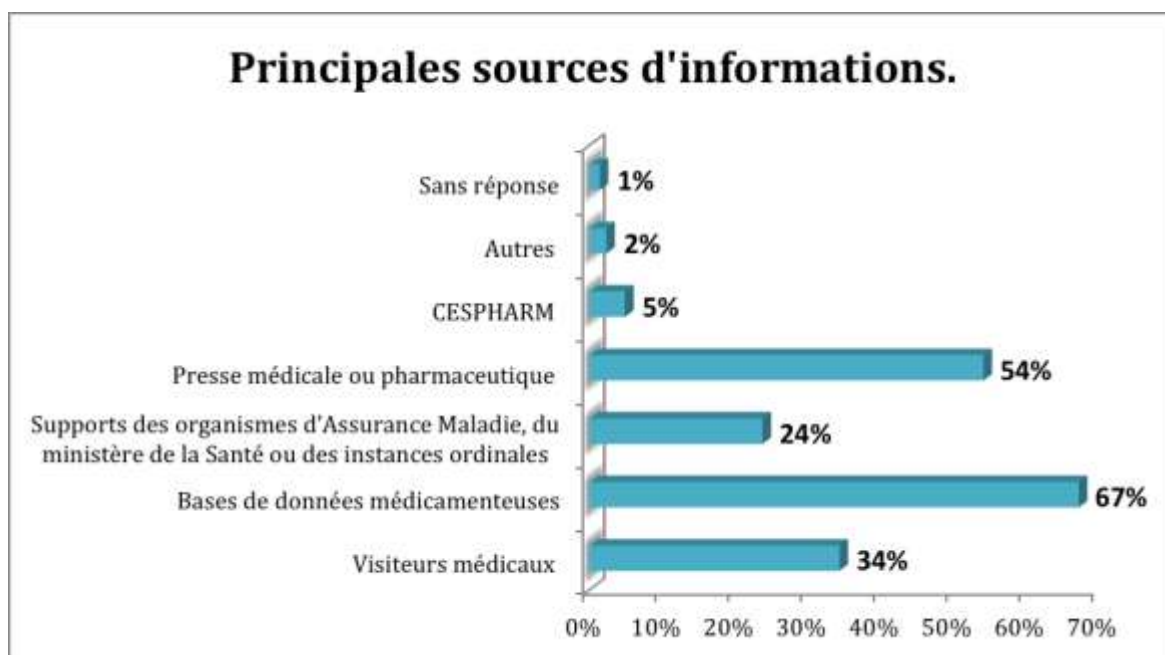
trouvent ces informations moyennement satisfaisantes car ils ont moins d'informations, étant plus souvent au comptoir au contact du malade.

Dans l'ensemble l'équipe officinale considère que les informations à sa disposition sont moyennement satisfaisantes à satisfaisantes.

➤ **Question 3 : D'où proviennent les informations sur les génériques ?**

Cette question était une question ouverte à réponses multiples.

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Visiteurs médicaux	80	78	29	2	189
Bases de données médicamenteuses	138	168	56	8	370
Supports issus de l'Assurance Maladie, du ministère de la Santé ou des instances ordinales	62	51	15	3	131
Presse médicale, pharmaceutique	130	123	42	3	298
CESPHARM	15	10	2	0	27
Sans réponse	4	1	3	0	8
Autres	7	4	2	0	13



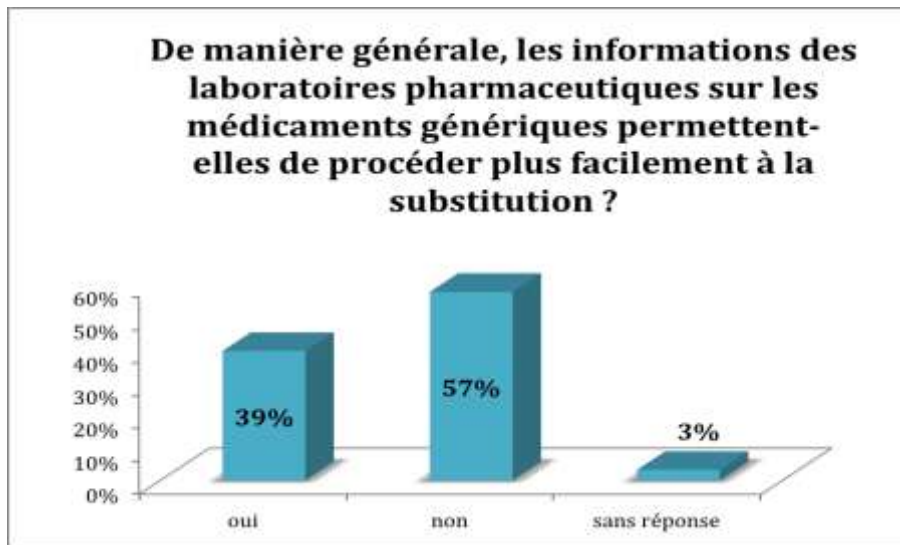
Les principales sources d'informations sont les bases de données médicamenteuses (34%) et la presse médicale ou pharmaceutique (54%).

La mention « autres » a permis de recueillir comme informations les plus redondantes : la revue Prescrire®, le Vidal® (version papier ou internet), les médias et presses quotidiennes...

### 3. RESENTI DU PHARMACIEN

➤ Question 4 : De manière générale, les informations des laboratoires pharmaceutiques sur les médicaments génériques vous permettent-elles de procéder plus facilement à la substitution ?

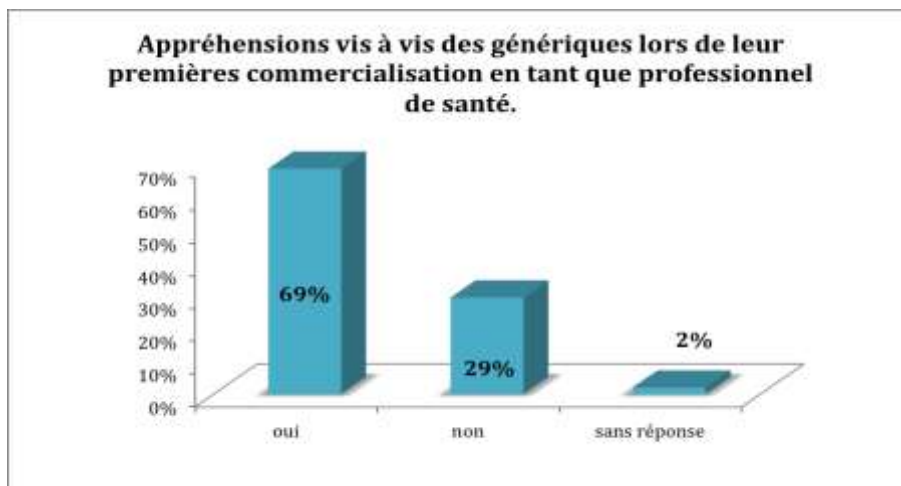
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Oui	95	83	34	5	217
Non	116	149	47	4	316
Sans réponse	8	7	3	0	18



Les informations fournies par les laboratoires sur les génériques ne permettent pas toujours de procéder plus facilement à la substitution. Seuls 39% des participants les ont considérées comme utiles pour la substitution.

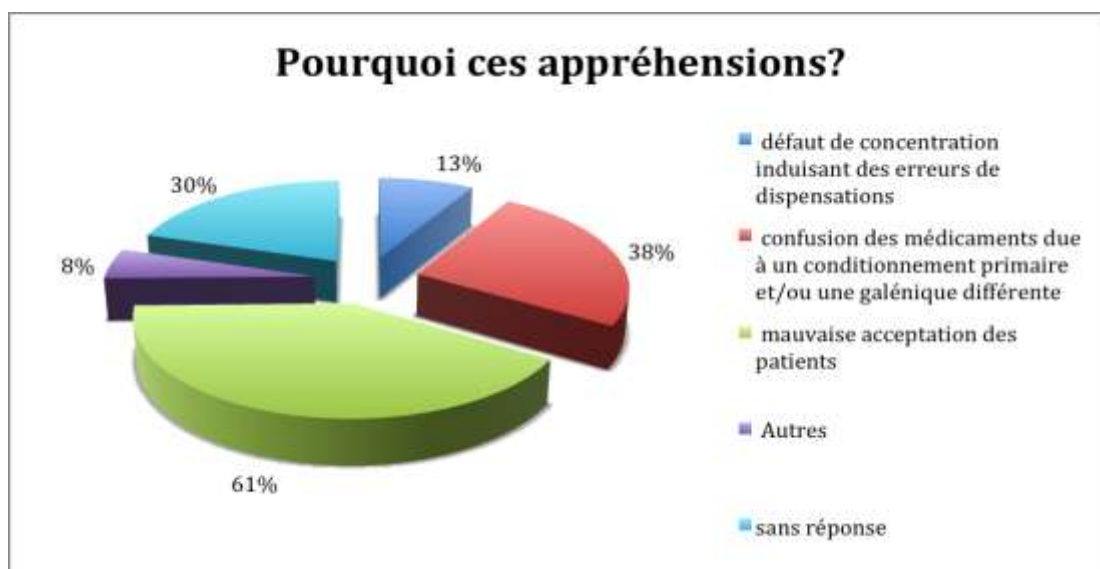
➤ Question 5 : Avez-vous déjà eu, en tant que professionnel de santé, des appréhensions vis à vis des génériques ou certaines de leurs formes lors des premières commercialisations ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Oui	137	173	61	7	378
Non	79	61	20	2	162
Sans réponse	3	5	3	0	11



Si oui, pourquoi ? (Réponses multiples)

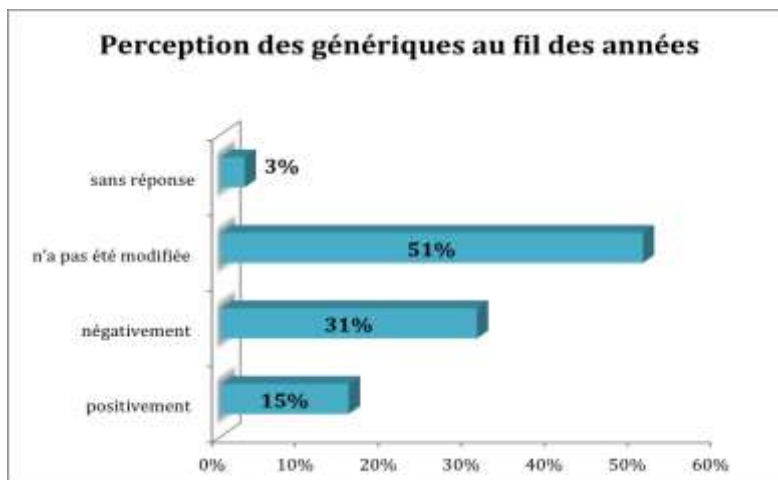
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Défaut de concentration causant des erreurs	18	33	17	1	69
Confusion due à un conditionnement différent	71	97	39	1	208
Mauvaise acceptation du patient	116	158	55	7	336
Autres	15	25	2	0	42
Sans réponse	80	63	21	2	166



69% des participants ont admis avoir eu des appréhensions lors des premières commercialisations des génériques. Les raisons de celles-ci sont principalement la mauvaise acceptation des patients face aux génériques et la confusion que ceux-ci peuvent engendrer par rapport à une forme galénique ou un conditionnement différents (38%).

➤ **Question 6 : A travers les expériences personnelles de certains patients avec les génériques, l'image que vous aviez de ces médicaments a-t-elle été modifiée au fil des années ?**

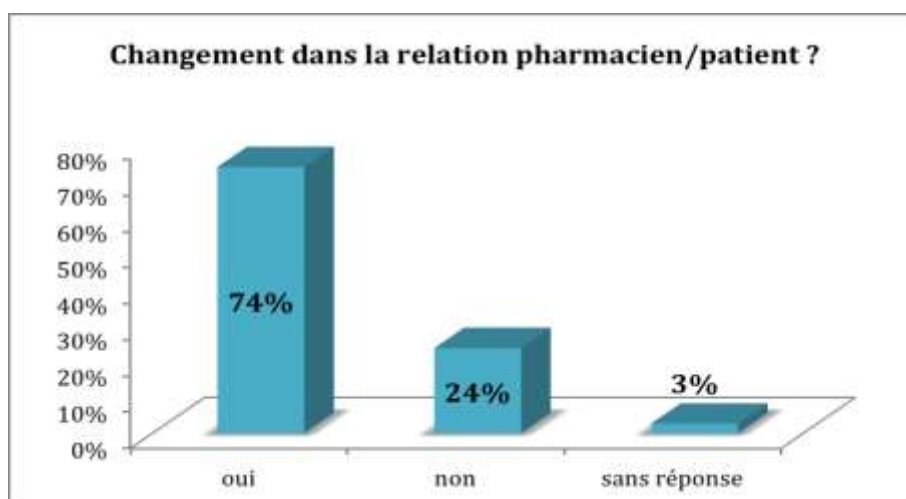
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Positivement	39	29	14	3	85
Négativement	54	83	32	1	170
N'a pas été modifiée	121	120	34	5	280
Sans réponse	5	7	4	0	16



L'image des génériques au fil des années n'a pas été modifiée pour près de la moitié des participants à cette enquête. Cependant, lorsqu'elle l'a été, ce fut pour 31% de manière négative contre 15% de manière positive.

➤ **Question 7 : Pensez-vous que le droit de substitution a apporté un changement dans la relation pharmacien/patient ?**

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Oui	171	167	60	8	406
Non	44	64	21	1	130
Sans réponse	4	8	3	0	15

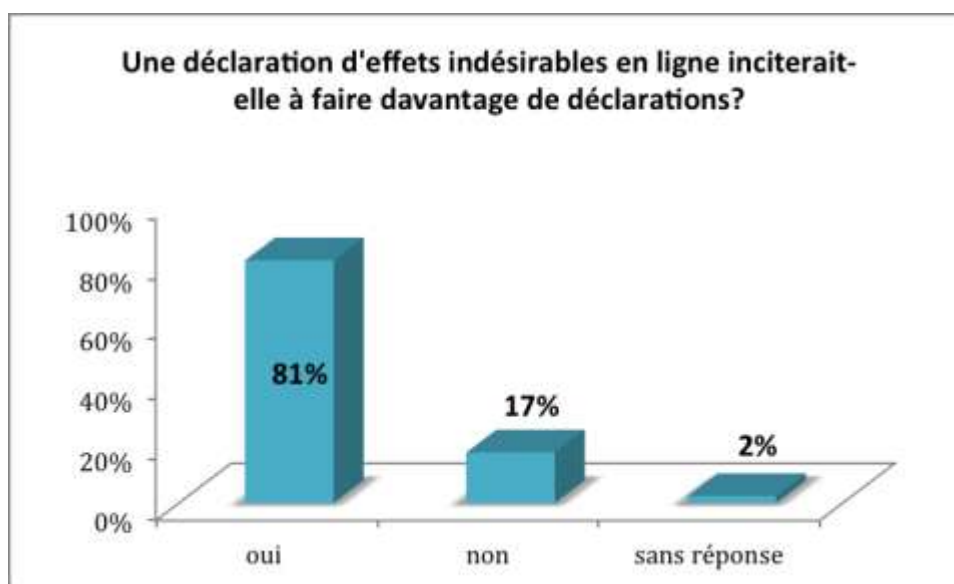


La majorité des participants (74%) estime que le droit de substitution a modifié la relation pharmacien/patient. Cette question reflète, de façon implicite, que depuis la mise sur le marché des génériques, le pharmacien a, du point de vue du patient, le « pouvoir » de modifier la prescription du médecin ainsi les rapports patients/pharmaciens peuvent être changés.



➤ Question 8 : En cas d'effets indésirables rapportés par les patients, un formulaire à remplir en ligne vous inciterait-il plus à faire des déclarations de pharmacovigilance ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Oui	174	194	68	9	<b>445</b>
Non	39	40	14	0	<b>93</b>
Sans réponse	6	5	2	0	<b>13</b>



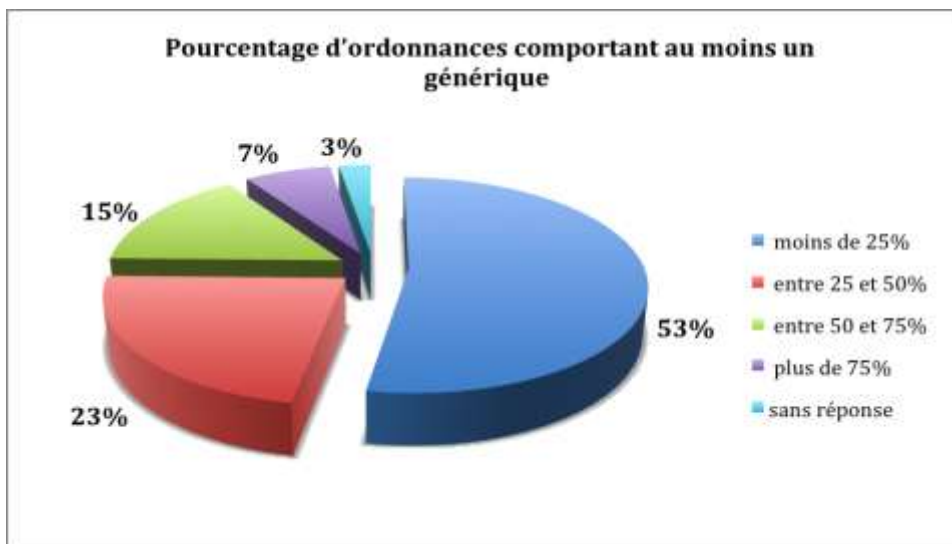
Près de 80% des participants considèrent qu'une version en ligne de déclaration de pharmacovigilance serait souhaitable car moins fastidieuse que la version papier.

Sur ce point, le 10 avril 2012, Isabelle Adenot, présidente de l'Ordre national des pharmaciens, a annoncé le lancement d'un site Internet visant à faciliter les déclarations de vigilances sanitaires des pharmaciens. Ceux-ci déploraient la complexité des fiches de déclarations d'effets indésirables ou suspicions d'effets indésirables. Le site [www.pharmavigilance.fr](http://www.pharmavigilance.fr) leur en facilite l'accès, le remplissage et l'envoi. Voyant le jour un an après les Assises du médicament de mai 2011, ce site cherche à « répondre à des questions simples » telles que : Comment remplir les déclarations ? Où les envoyer ? Quels textes législatifs et réglementaires sont applicables ?

#### 4. DÉLIVRANCE DES GÉNÉRIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES

➤ Question 9 : Parmi vos délivrances de médicaments antiépileptiques, quel est le pourcentage d'ordonnances comportant au moins un générique ?

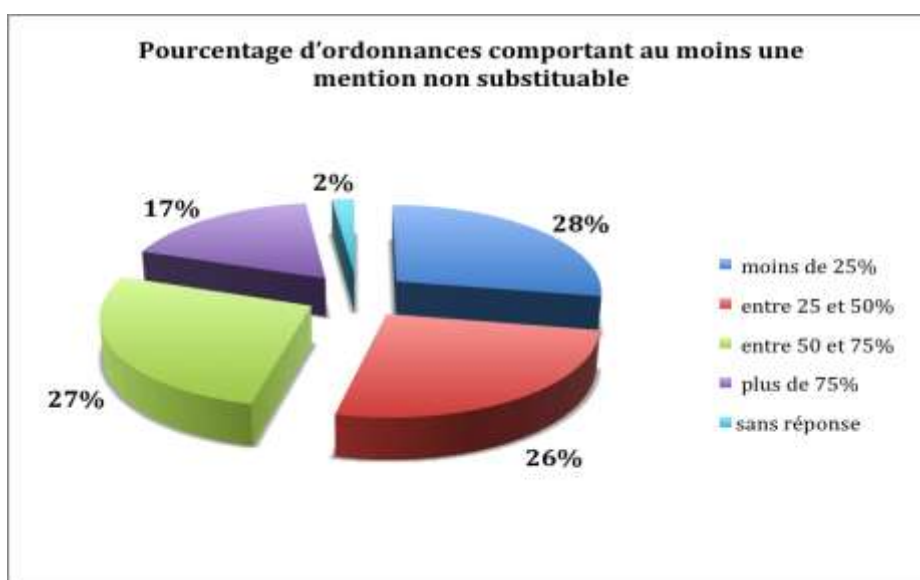
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Moins de 25%	121	123	42	5	<b>291</b>
Entre 25 et 50%	45	56	20	3	<b>124</b>
Entre 50 et 75%	29	38	16	1	<b>84</b>
Plus de 75%	19	17	2	0	<b>38</b>
Sans réponse	5	5	4	0	<b>14</b>



Moins de 25% des ordonnances comportent au moins un générique pour plus de la moitié des participants. Par « au moins un générique », il fallait comprendre, au moins un médicament pouvant être substitué.

➤ **Question 10 : Parmi vos délivrances de médicaments antiépileptiques, quel est le pourcentage d'ordonnances comportant au moins une mention non substituable ?**

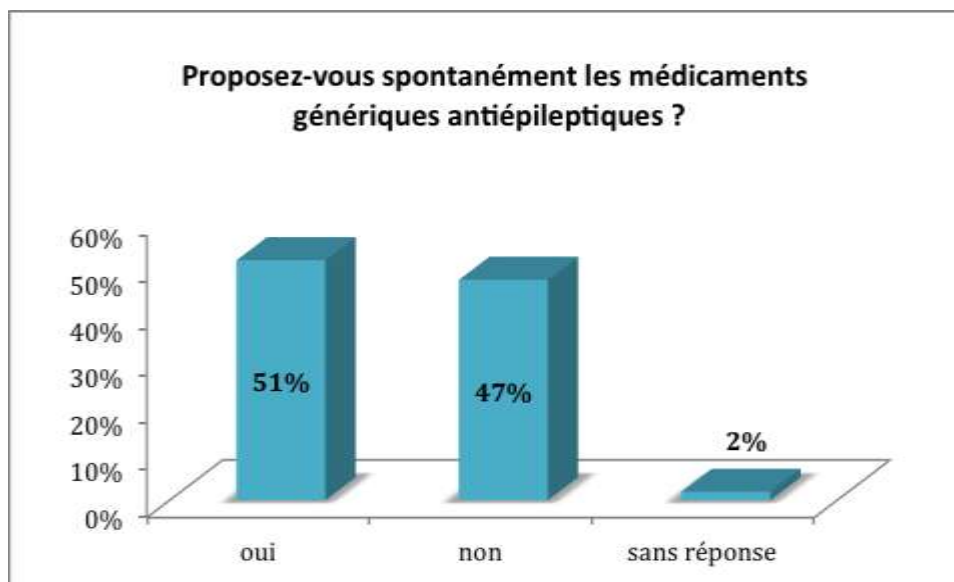
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Moins de 25%	58	64	26	5	<b>153</b>
Entre 25 et 50%	47	74	20	2	<b>143</b>
Entre 50 et 75%	56	67	22	2	<b>147</b>
Plus de 75%	55	29	13	0	<b>97</b>
Sans réponse	3	5	3	0	<b>11</b>



Trois tranches de pourcentages ont obtenu des résultats sensiblement similaires : « moins de 25% », « entre 25 et 50% » et « entre 50 et 75% ». En moyenne, on peut conclure que 50% des prescriptions d'antiépileptiques comportent la mention non substituable.

➤ Question 11 : Proposez-vous spontanément les médicaments génériques antiépileptiques ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Oui	135	99	43	5	<b>282</b>
Non	80	137	38	4	<b>259</b>
Sans réponse	4	3	3	0	<b>10</b>

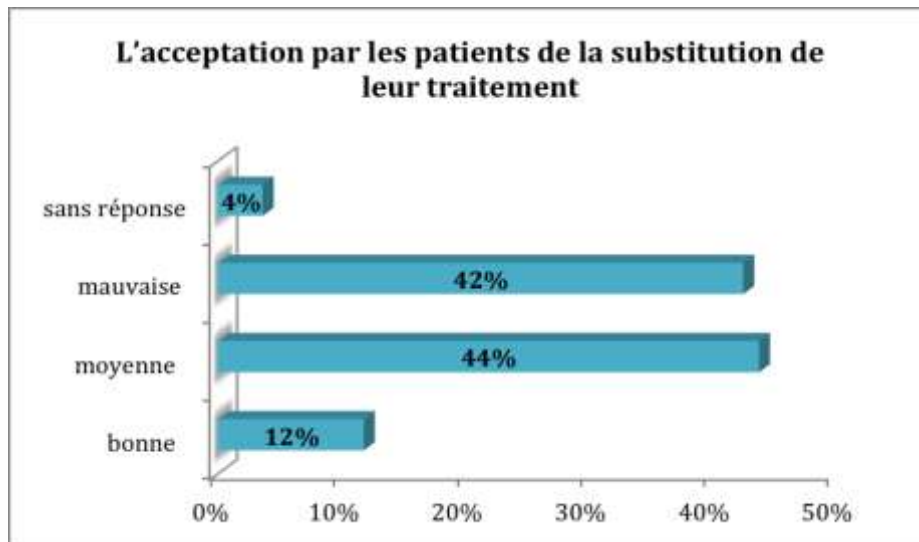


Sur cette question, les avis sont partagés. Les antiépileptiques sont une classe à part et la proposition des génériques de manière spontanée reste délicate. Il est évident que la plupart des professionnels de santé ont été sensibilisés, par diverses sources médicales, concernant les problèmes engendrés par la substitution de ce type de traitement. C'est pourquoi, ce qui ressort est que la proposition des génériques se fait après avoir pris connaissance de l'historique médicamenteux du patient, donc quasiment autant de réponses positives et négatives pour cette question. Cela dépend aussi des politiques de délivrance des pharmacies.

#### 5. ACCEPTATION DES PATIENTS

➤ Question 12 : Comment jugez-vous de manière générale, l'acceptation par les patients, sur la substitution de leur traitement antiépileptique ?

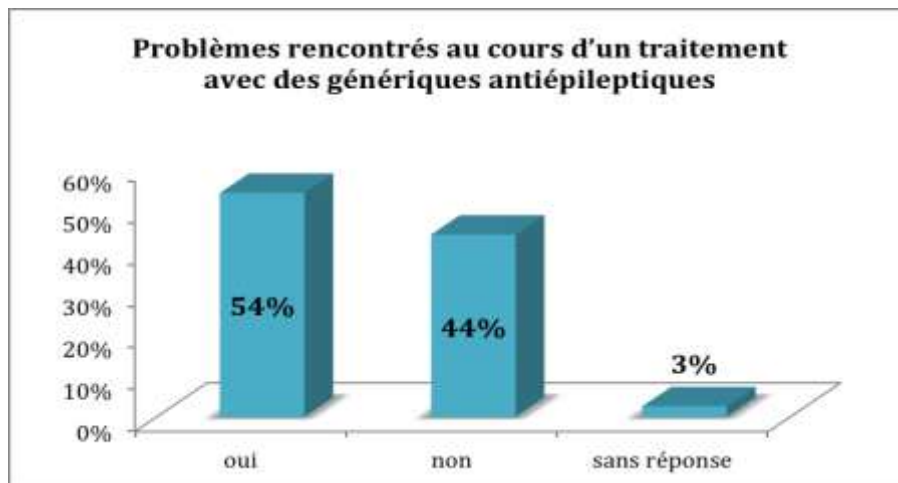
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Bonne	35	25	5	0	<b>65</b>
Moyenne	87	106	41	7	<b>241</b>
Mauvaise	92	105	35	2	<b>234</b>
Sans réponse	5	3	3	9	<b>20</b>



L'acceptation de la substitution par les patients est moyenne voire mauvaise. Du point de vue de ceux-ci, un traitement qui a été long à stabiliser ne devrait pas se voir modifier sous prétexte d'économie, sachant les confusions que cette substitution pourrait engendrer. De plus, de par la manipulation médiatique, les patients sont souvent réticents face aux génériques suite aux polémiques qu'ils ont engendré.

➤ **Question 13 : Avez-vous déjà eu des patients qui ont rapporté des problèmes rencontrés au cours d'un traitement avec des génériques antiépileptiques ?**

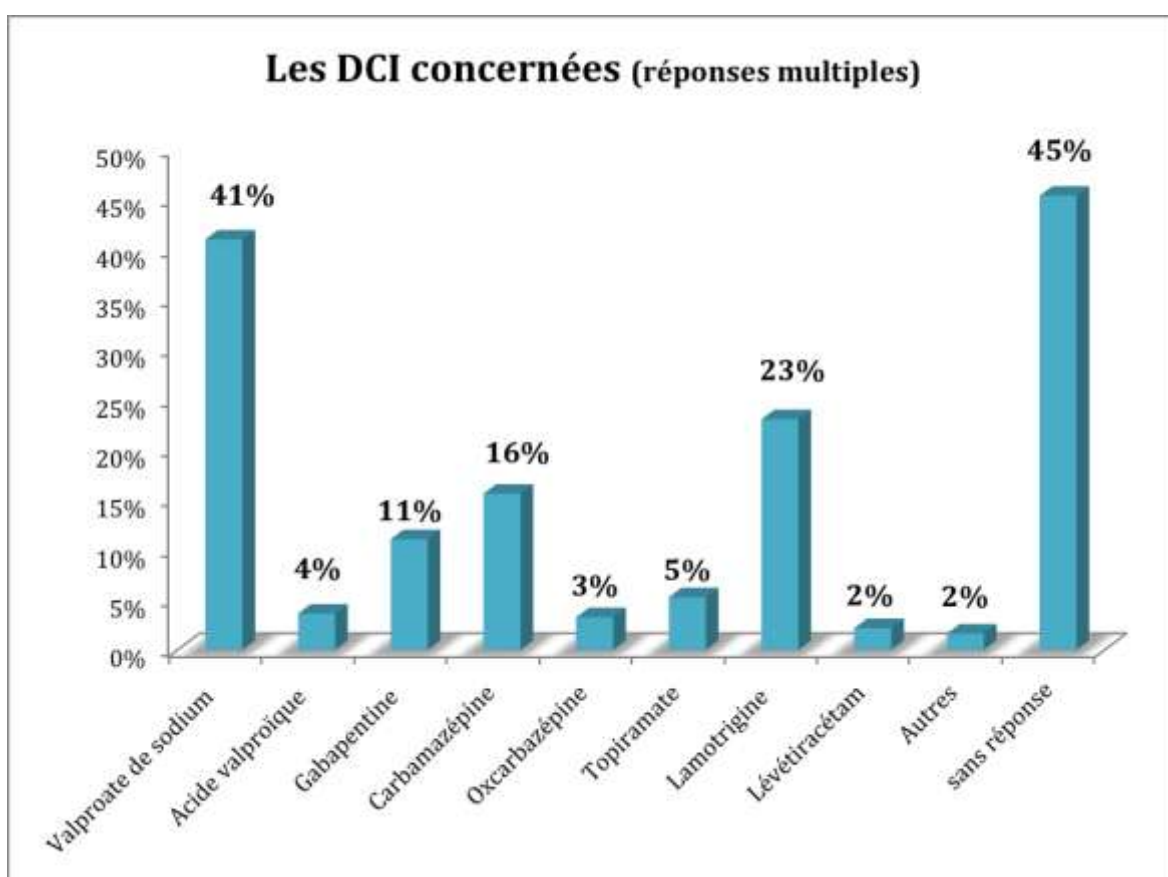
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
<b>Oui</b>	119	124	50	3	<b>296</b>
<b>Non</b>	95	110	30	6	<b>241</b>
<b>Sans réponse</b>	5	5	4	0	<b>14</b>



Une majorité de participants a été confrontée à des patients qui ont rencontré des problèmes suite à une substitution par un (des) générique(s) antiépileptique(s).

Si oui quelles étaient les DCI concernées ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Valproate de sodium	89	96	38	3	<b>226</b>
Acide valproïque	5	10	4	1	<b>20</b>
Gabapentine	28	21	12	0	<b>61</b>
Carbamazépine	29	41	15	1	<b>86</b>
Oxcarbazépine	5	7	6	0	<b>18</b>
Topiramate	11	14	4	0	<b>29</b>
Lamotrigine	52	57	17	1	<b>127</b>
Lévétiracétam	2	8	2	0	<b>12</b>
Autres	1	1	1	6	<b>9</b>
Sans réponse	99	119	32	0	<b>250</b>

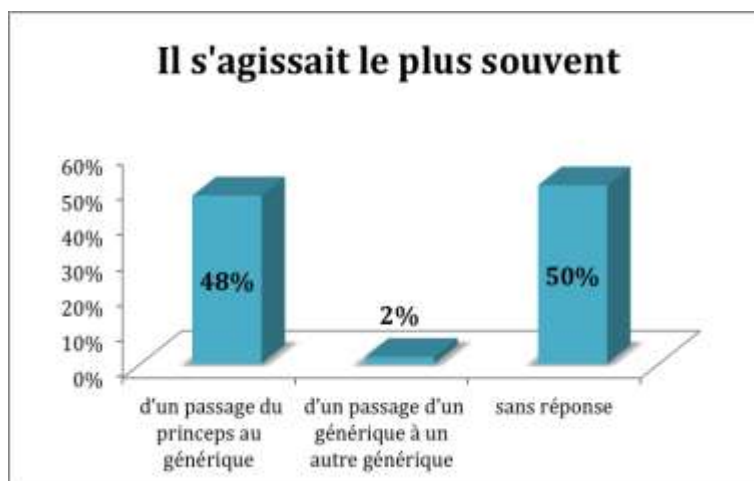


Les principales DCI concernées étaient le valproate de sodium (DEPAKINE®, 41%) et la lamotrigine (LAMICTAL®, 23%). Vu les 45% de « sans réponses », il est évident qu'il n'est pas simple de se souvenir de la molécule qui avait posé problème.

Cependant, pouvons-nous tenir compte de ces pourcentages alors que nous ne pouvons pas les mettre en parallèle avec les habitudes de prescription.

### S'agissait-il le plus souvent ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Passage d'un princeps à un générique	108	113	39	2	<b>262</b>
Passage d'un générique à un autre générique	2	4	4	1	<b>11</b>
Sans réponse	109	122	41	6	<b>278</b>



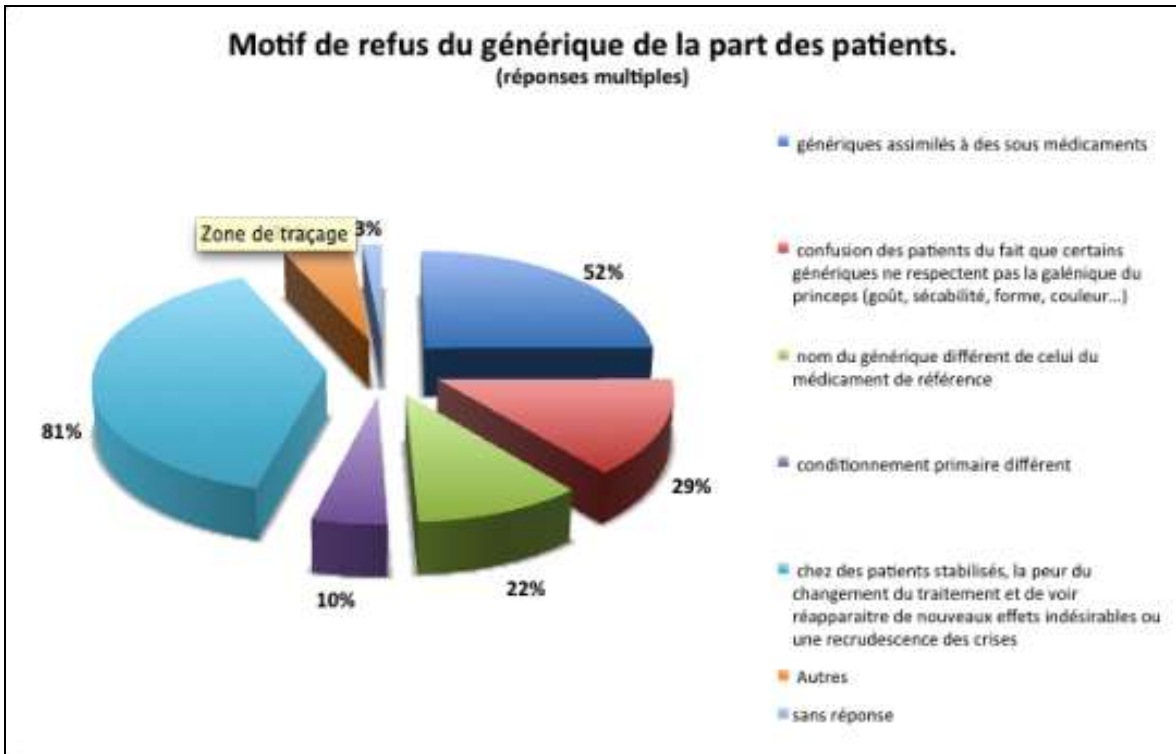
Les problèmes rencontrés après une substitution de traitement antiépileptique se rencontraient principalement lors du passage du princeps à son générique (48%). Ici aussi un pourcentage élevé de « sans réponses » (50%) est à corrélérer avec le pourcentage de « sans réponses » de l'item précédent.

### ➤ Question 14 : Quels sont généralement les motifs de refus des génériques par les patients épileptiques ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Génériques assimilés à des « sous-médicaments »	96	145	40	4	<b>285</b>
Confusion des patients	43	77	33	7	<b>160</b>
Nom du générique différent	34	61	20	4	<b>119</b>
Conditionnement différent	11	32	9	1	<b>53</b>
Peur du changement de traitement	174	205	62	6	<b>447</b>
Autres	32	23	6	0	<b>61</b>
Sans réponse	4	7	6	0	<b>17</b>

Le principal motif est bien évidemment la peur du changement chez les patients stabilisés et de voir apparaître de nouveaux effets indésirables et/ou une recrudescence des crises (81%). Suit le fait que les génériques soient assimilés à des « sous-médicaments » (52%).

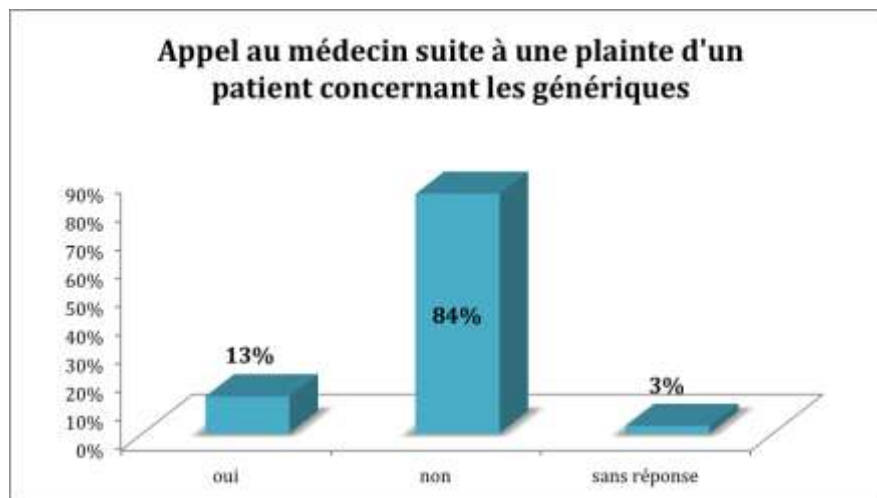
Vivant dans l'ère du low-cost, dans l'esprit de la plupart des personnes, un produit qui coûte moins cher que son équivalent de « gamme » est un produit de moindre qualité.



La rubrique « Autres » a rassemblé les remarques suivantes : « contre avis du prescripteur », « avec ou sans l'accord du patient », « influence négative des médias vis à vis des génériques » principalement.

➤ **Question 15 : Avez-vous déjà dû prévenir les médecins que des patients se plaignaient des génériques ?**

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Oui	28	32	12	0	72
Non	188	200	67	9	464
Sans réponse	3	7	5	0	15

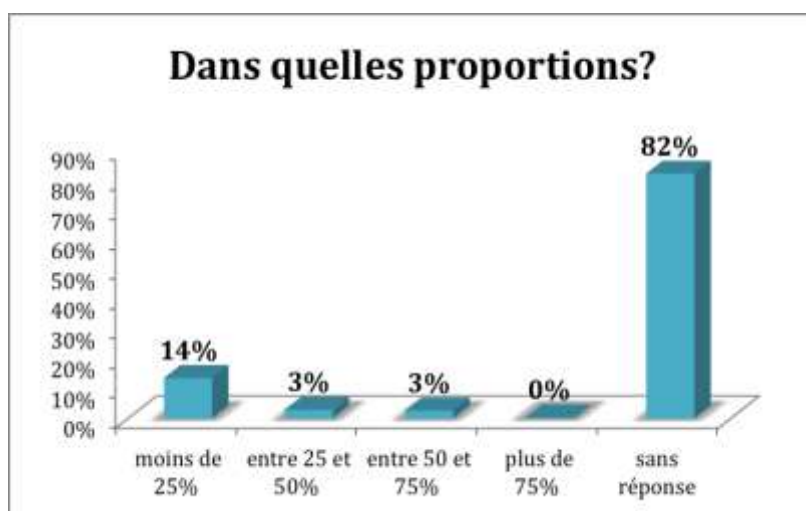


Pour 84% des participants la plainte des patients au sujet des génériques antiépileptiques n'a pas nécessité d'appel au prescripteur.

Dans la majorité des cas, l'équipe officinale conseillera d'en parler au médecin lors du prochain rendez-vous s'il ne s'agit pas d'un effet indésirable vital.

### Dans quelles proportions ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Moins de 25%	30	35	8	2	<b>75</b>
Entre 25 et 50%	3	6	6	1	<b>16</b>
Entre 50 et 75%	3	2	9	1	<b>15</b>
Plus de 75%	0	0	2	0	<b>2</b>
Sans réponse	183	196	67	6	<b>452</b>



Question peu pertinente compte tenu du nombre de « sans réponses » obtenu ! La question sur la fréquence des appels par rapport aux plaintes des patients était mal posée. En effet, l'essentiel était de savoir si oui ou non il fallait contacter le prescripteur.

### Quels genres de problèmes ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Recrudescence des crises	25	22	8	0	<b>55</b>
Effets indésirables plus soutenus	9	14	6	0	<b>29</b>
Nouveaux effets indésirables	15	11	9	0	<b>35</b>
Autres	5	1	2	0	<b>8</b>
Sans réponse	176	201	67	0	<b>444</b>

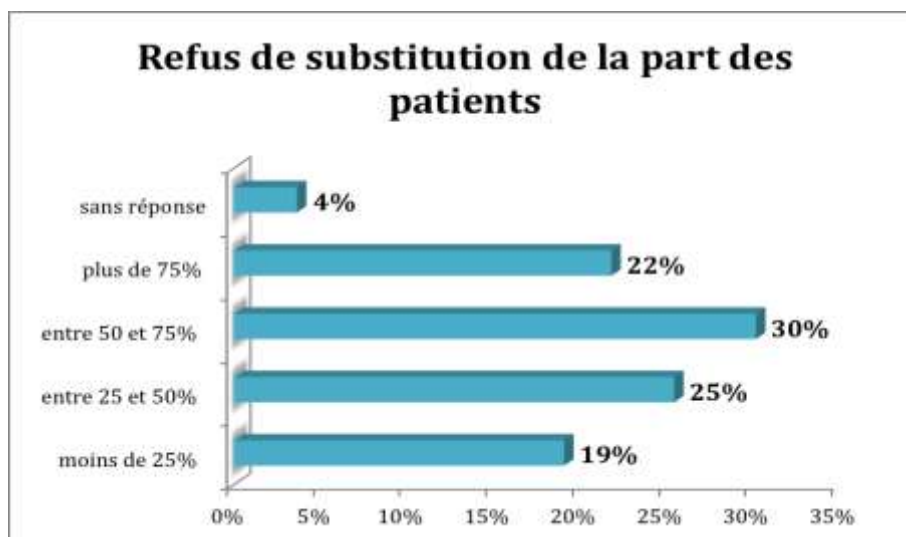
Ici aussi un pourcentage élevé d'abstention. Probablement car cet item recoupe la question n°14.





➤ Question 16 : Quel est le pourcentage de refus de substitution de la part des patients pour un traitement antiépileptique ?

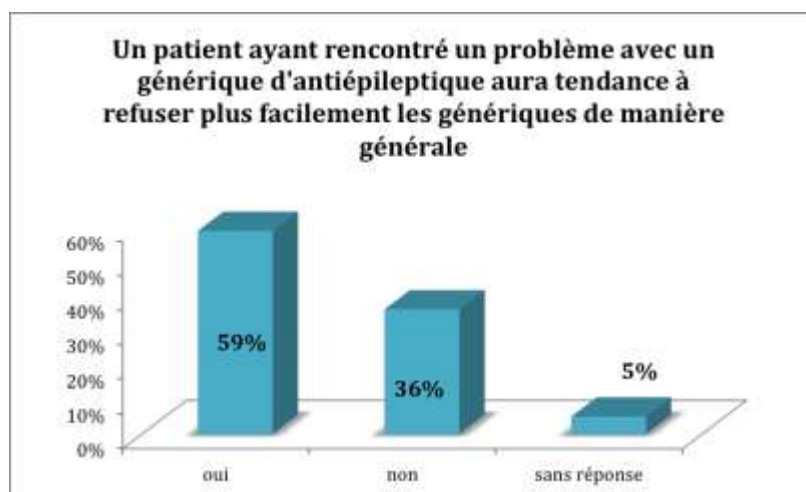
	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Moins de 25%	44	42	18	1	105
Entre 25 et 50%	48	65	23	4	140
Entre 50 et 75%	65	72	25	4	166
Plus de 75%	57	50	13	0	120
Sans réponse	5	10	5	0	20



Dans 30% des cas, les patients refusent la substitution de leur traitement antiépileptique pour plus d'une ordonnance sur deux.

➤ Question 17 : Les patients qui ont rencontré des problèmes avec leur générique antiépileptique, associent-ils ces problèmes à tous les génériques, et par conséquent les refusent-ils plus facilement, voire systématiquement ?

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Oui	128	146	45	5	<b>324</b>
Non	81	80	34	4	<b>199</b>
Sans réponse	10	13	5	0	<b>28</b>

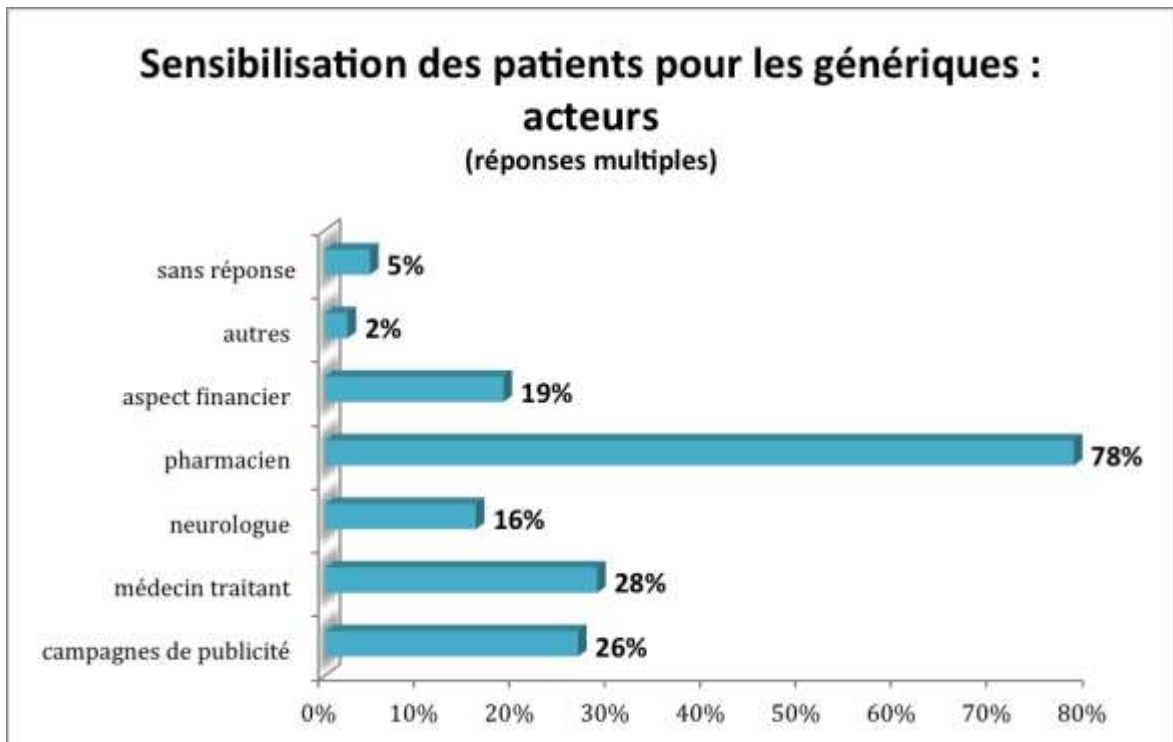


59% des participants estiment qu'un patient ayant rencontré un problème avec les génériques antiépileptiques sera plus sensible à la substitution de manière générale. Tandis que 36% des participants pensent le contraire : c'est, par exemple, le cas de certains patients sous polymédication, tolérant parfaitement les génériques antihypertenseurs, les génériques des statines, ... excepté les antiépileptiques.

➤ Question 18 : Les patients qui ont été sensibilisés aux génériques, l'ont été par :

	TITULAIRES	ADJOINTS	PRÉPARATEURS	ÉTUDIANTS	TOTAL
Campagnes de publicité	64	57	22	3	<b>146</b>
Leur médecin traitant	40	81	34	2	<b>147</b>
Leur neurologue	21	52	12	2	<b>87</b>
Leur pharmacien	184	183	56	9	<b>432</b>
L'aspect financier	32	62	9	0	<b>103</b>
Autre	7	4	2	0	<b>13</b>
Sans réponse	5	13	8	0	<b>26</b>

78% des participants remarquent que les patients ont été sensibilisés aux génériques par leur pharmacien, puis par leur médecin traitant (28%) ainsi que par les campagnes de sensibilisation des institutions de santé. Il est important de retenir que les professionnels de santé sont les premiers acteurs de diffusion des informations concernant les génériques, mais aussi la santé en règle générale.



La rubrique « Autres » a recueilli une donnée intéressante mais contradictoire : en effet les patients sont informés par les autorités de santé et les systèmes de sécurité sociale (courrier de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie par exemple) mais par opposition, les médias diffusent des informations parfois mal formulées semant le doute dans les esprits des patients.

## 6. CONCLUSION

Les réponses à ce questionnaire ont apporté quelques éléments importants.

Tout d'abord, la presse médicale et les bases de données médicamenteuses sont les principales sources d'informations sur les génériques. Les informations émanant des laboratoires sont rares et souvent destinées aux titulaires qui sont en contact direct avec ceux-ci.

La mise sur le marché des génériques a causé des appréhensions auprès de l'équipe officinale, notamment par rapport à la mauvaise acceptation des patients. En effet, *a posteriori*, l'équipe officinale admet que la relation pharmacien/patient a été modifiée depuis le droit de substitution. Du point de vue du patient, le pharmacien a, en substituant, acquis le « pouvoir » de modifier la prescription. Il est donc important pour nous, pharmaciens acteurs de santé, de rassurer et d'informer légitimement les patients sur leurs traitements. D'autant plus lorsque les médias et la presse quotidienne parasitent l'opinion de ces derniers sur les génériques.

Une déclaration d'effets indésirables en ligne est souhaitée pour 81% des équipes officinales. Depuis la création du site [pharmavigilance.fr](http://pharmavigilance.fr), l'accès, le remplissage et l'envoi sont facilités. (Figure 15)



*Figure 18 : le site pharmavigialnce.fr*

Enfin, selon l'équipe officinale, 50% des prescriptions d'antiépileptiques comportent la mention « non substituable ».

Face au nombre important de prescriptions non substituables et aux craintes des patients, le pharmacien reste un acteur de santé important, surtout lorsqu'il est l'intermédiaire entre les prescripteurs et les patients.

### III. EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX NEUROLOGUES

Ce questionnaire (Annexe D) a été envoyé courant janvier 2012 accompagné d'une lettre de présentation expliquant ma démarche (Annexe C). Pour cette enquête ont été sélectionnés 21 neurologues exerçant soit en milieu hospitalier soit en ville. Il leur a été envoyé le 31 janvier 2012 par courrier avec une enveloppe timbrée pour me le retourner.

Sur ces 21 envois, j'ai reçu le retour de 9 courriers. Une relance a été réalisée par téléphone du 13 au 16 mars 2012. Le renvoi étant anonyme, j'ai donc contacté les 21 neurologues. Il était important de savoir s'il avait bien reçu le courrier.

#### RESULTATS DE LA RELANCE

DEMANDE DE RENVOI DU QUESTIONNAIRE	QUESTIONNAIRE EN COURS D'ENVOI	NE SOUHAITE PAS RÉPONDRE AU QUESTIONNAIRE	L'ÉPILEPSIE N'EST PAS MA SPÉCIALITÉ
5	1	3	3

Aucune réponse n'a suivi l'envoi des 5 nouveaux questionnaires.

Il était nécessaire d'un point de vue statistique de laisser libre choix aux neurologues de répondre ou non à cette enquête. C'était l'objet de la question 1 à laquelle 2 médecins ont répondu spontanément ainsi que 3 autres lors de la relance téléphonique mi-mars.

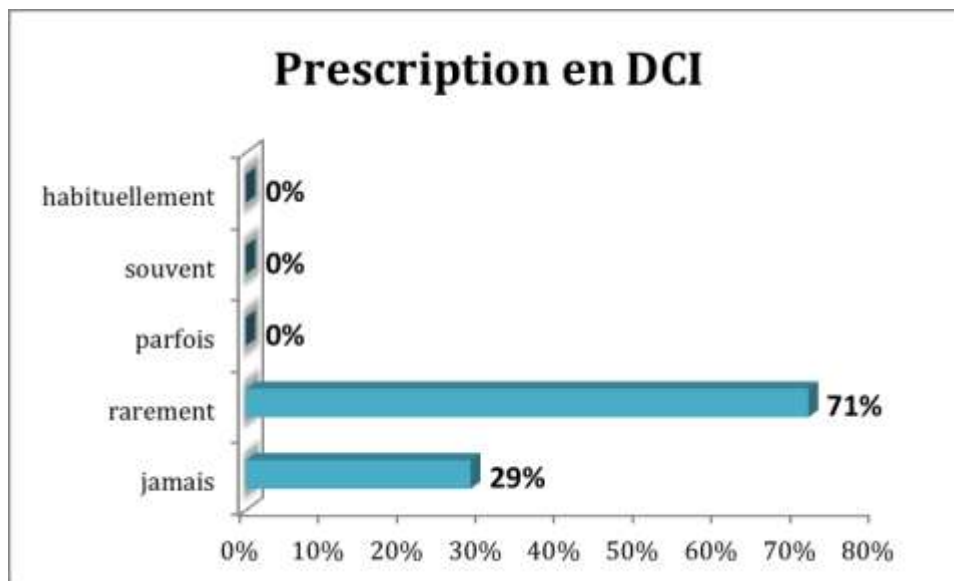
Ainsi 23, 81% n'ont pas souhaité répondre à ce questionnaire.

Les statistiques qui sont utilisées pour l'analyse sont basées sur la participation de 7 neurologues.

#### 1. EXPÉRIENCE MÉDICALE

➤ Question 2 : Prescrivez-vous en DCI (Dénomination Commune Internationale) dans le cas d'un traitement de l'épilepsie ?

	Pourcentages	Effectifs
Jamais	28,50%	2
Rarement	71,50%	5
Parfois	0%	0
Souvent	0%	0
Habituellement	0%	0



D'après les données, plus de la moitié des neurologues prescrivent rarement en DCI. Cette prescription pourrait être facilitée par la mise en place d'un logiciel convertissant le nom du princeps en DCI.

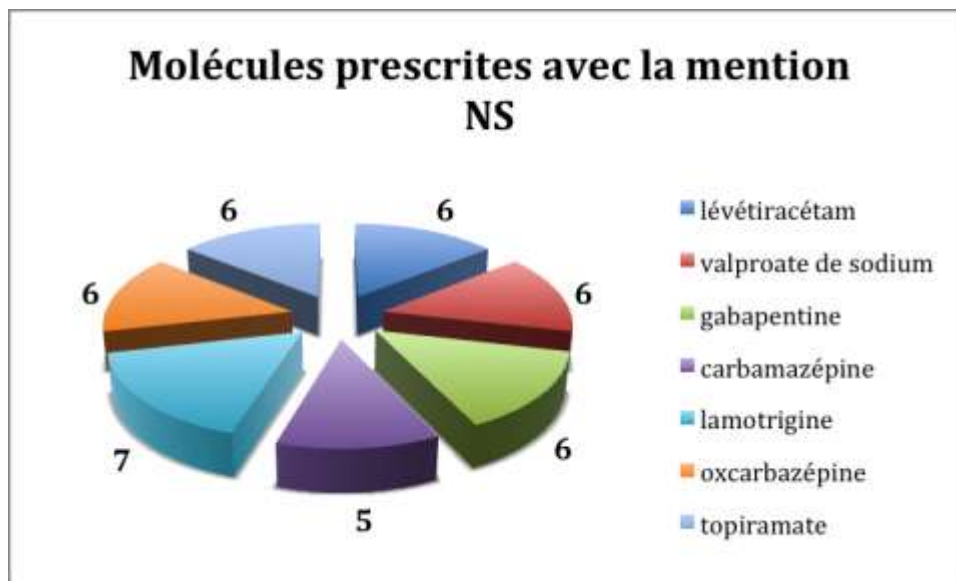
➤ **Question 3 : Spécifiez-vous que vos prescriptions soient non substituables ?**

	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
Oui	100%	7
Non	0%	0

Tous les neurologues ayant participé à ce questionnaire précisent que leurs prescriptions soient « non substituable ».

**Si oui pour quelles molécules ?**

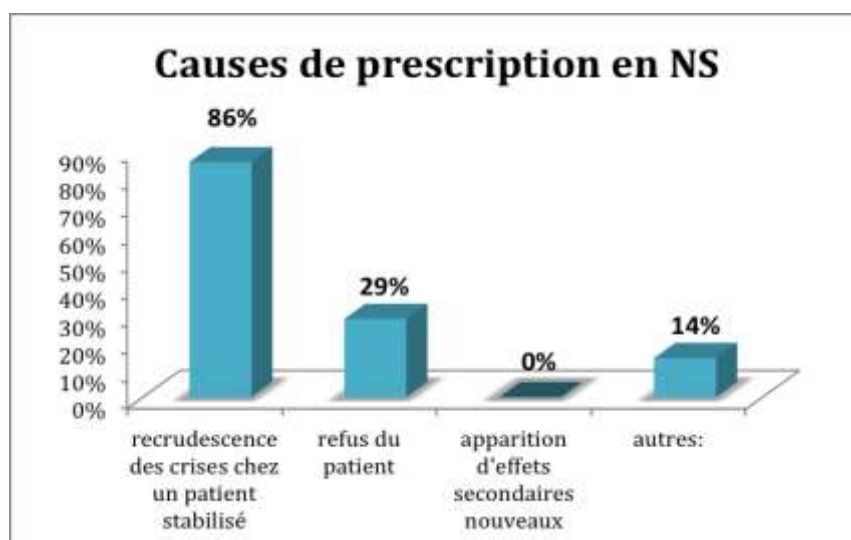
	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
Lévétiracétam	86%	6
Valproate de sodium	86%	6
Gabapentine	86%	6
Carbamazépine	71%	5
Lamotrigine	100%	7
Oxcarbazépine	86%	6
Topiramate	86%	6



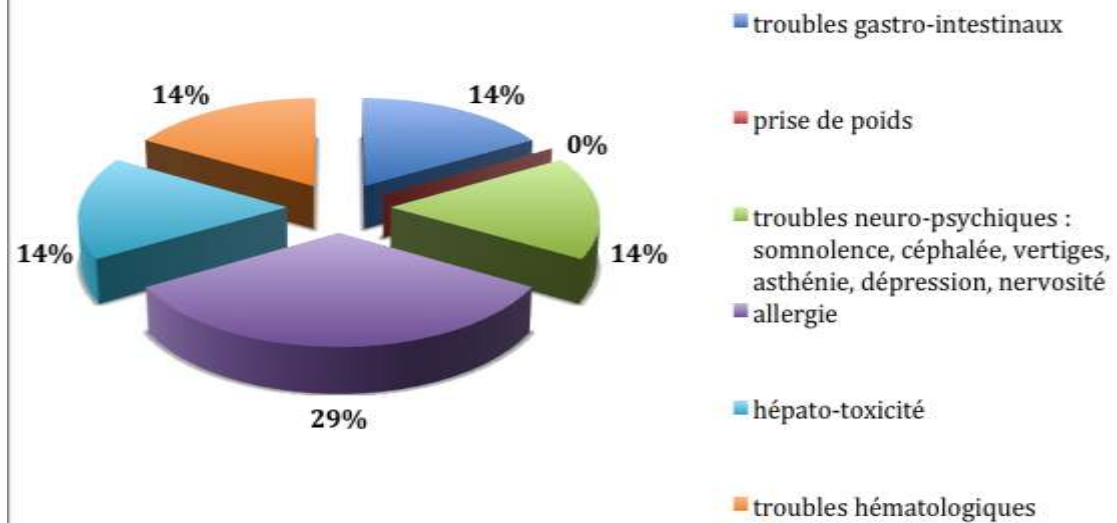
Il n'y a pas vraiment de molécules plus concernées que d'autres, cependant les neurologues de cette enquête sont unanimes concernant la lamotrigine.

**Pour quelles raisons prescrivez-vous certains antiépileptiques avec la mention « non substituable » ?**

	Pourcentages	Effectifs
<b>Recrudescence des crises chez un patient stabilisé</b>	<b>86%</b>	<b>6</b>
<b>Refus du patient</b>	29%	2
<b>Apparition d'effets secondaires nouveaux</b>	0%	0
<b>Autres</b>	14%	1
Troubles gastro-intestinaux	14%	1
Prise de poids	0%	0
Troubles neuro-psychiques (sommolence, céphalée, vertiges, nervosité...)	14%	1
Allergie	29%	2
Hépto-toxicité	14%	1
Troubles hématologiques	14%	1



## Autres causes de prescription en NS



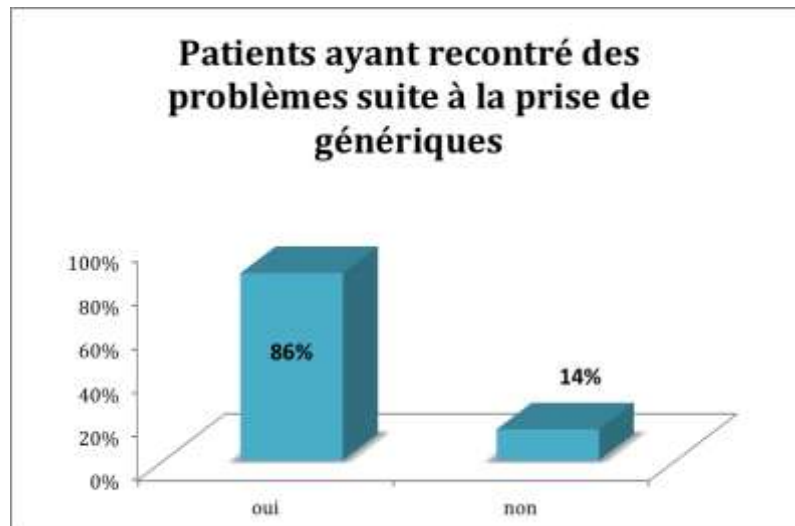
L'apposition de la mention « non substituable » sur les prescriptions d'antiépileptiques est en rapport principalement (86%), avec la recrudescence de crises pouvant survenir suite à la prise de génériques. Dans un second temps, le refus du patient et la survenue d'allergie sont des causes de prescription en « non substituable ».

Estime-t-on que ce sont des cas avérés dus à la substitution ou une mesure préventive afin de ne pas voir de recrudescence de crises ?

➤ **Question 6 : Avez-vous déjà eu des patients qui ont rapporté des problèmes rencontrés au cours d'un traitement avec des génériques antiépileptiques ?**

	Pourcentages	Effectifs
Oui	86%	6
Non	14%	1





Une majorité des neurologues (86%) a suivi des patients qui ont rencontré des problèmes suite à la prise de génériques au cours de leur traitement.

S'agissait-il le plus souvent :

	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
Passage du princeps au générique	100 %	6
Passage d'un générique à un autre générique	0 %	0

Il s'agissait dans tous les cas du passage du princeps à son générique. Un des médecins a spécifié que ces problèmes pouvaient aussi survenir lors d'un changement de marque d'un générique à l'autre ; cependant la fréquence était largement plus faible.

## 2. RESENTI DES NEUROLOGUES VIS À VIS DES GÉNÉRIQUES

➤ **Question 4 : Deux médicaments sont bioéquivalents si les bornes d'acceptation de l'intervalle de confiance à 90% du ratio « médicament générique/princeps » calculées pour la moyenne de plusieurs paramètres pharmacocinétiques clés tels que l'aire sous la courbe (AUC ou SSC), la concentration plasmatique maximale (Cmax) et le temps nécessaire pour atteindre Cmax (Tmax) sont inclus dans l'intervalle [-20% ; +25%].**

Saviez-vous qu'il existait une marge ?

	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
Oui	86%	6
Non	43%	3



Bien que la plupart des neurologues savait qu'il existait une marge, près de 40% l'ignorait.  
**Vous attendiez-vous à une copie conforme ?**

	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
<b>Oui</b>	43%	3
<b>Non</b>	43%	3



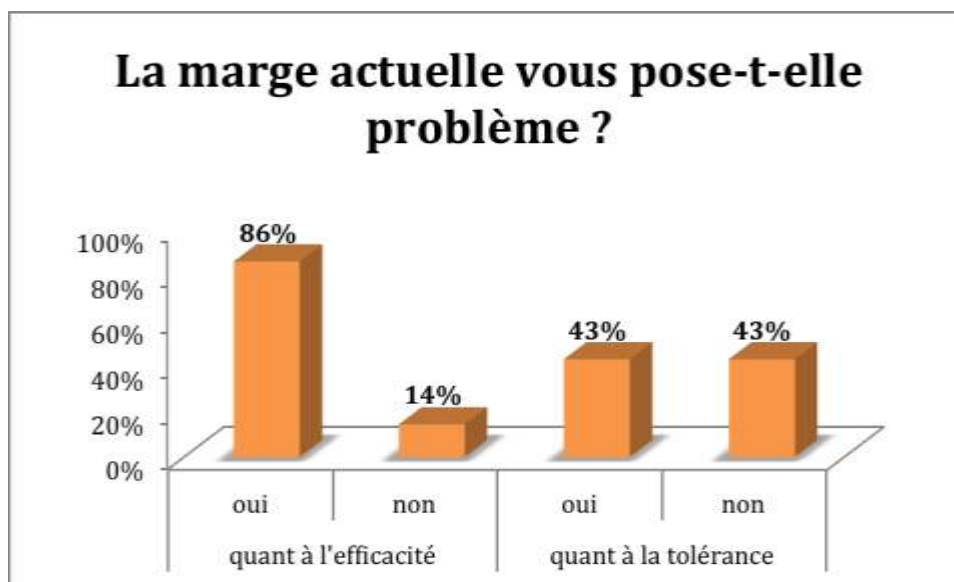
Corrélé à l'item précédent, celui-ci permet-il de conclure que les neurologues manquent d'informations concernant les génériques.

**Selon vous quelle marge vous semblerait « juste » ?**

Sur cette question à réponse ouverte, les avis sont partagés : en effet les réponses oscillent entre l'absence de marge et un intervalle de  $\pm 2\%$ , voire  $\pm 10\%$ .

## La marge fixée vous pose-t-elle problème ?

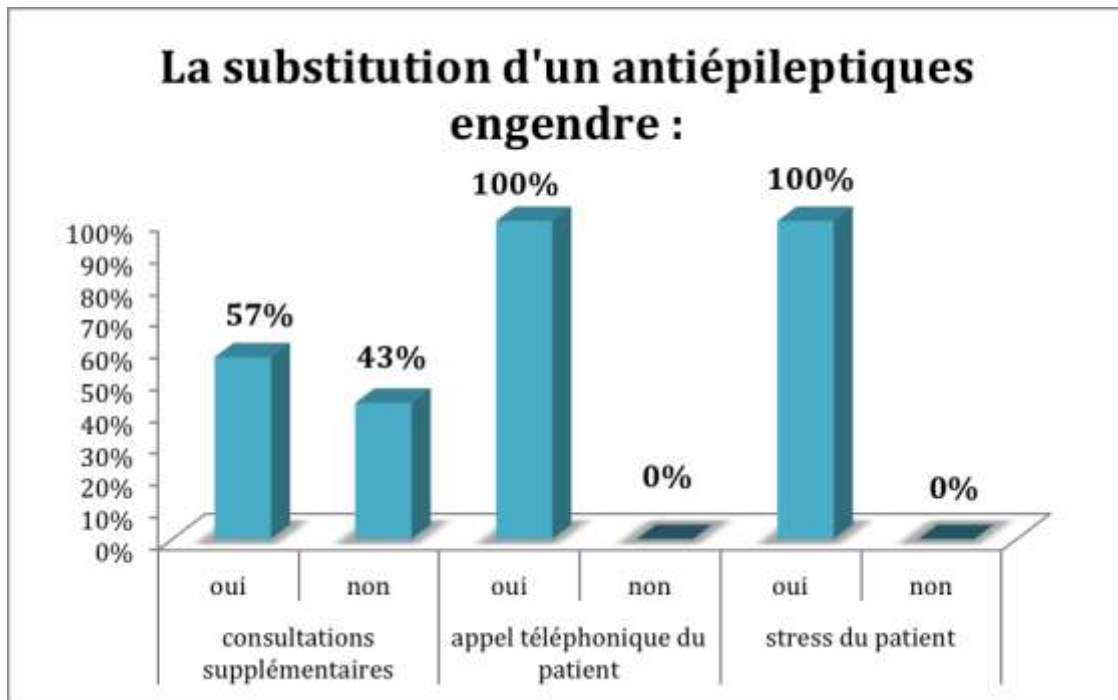
		<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
<b>Quant à l'efficacité</b>	Oui	86%	6
	Non	14%	1
<b>Quant à la tolérance</b>	Oui	43%	3
	Non	43%	3



La marge fixée pose clairement un problème quant à l'efficacité du point de vue des neurologues (86%) contrairement à la tolérance qui divise les avis : autant de neurologues pensent que la marge de bioéquivalence peut poser ou ne pose pas de problèmes (43%).

➤ **Question 5 : Le fait que le pharmacien remplace le médicament de référence par un générique a-t-il été à l'origine de :**

		<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
<b>Consultations supplémentaires</b>	Oui	57,13%	4
	Non	42,84%	3
<b>Appel téléphonique du patient</b>	Oui	100%	7
	Non	0%	0
<b>Stress du patient</b>	Oui	100%	7
	Non	0%	0

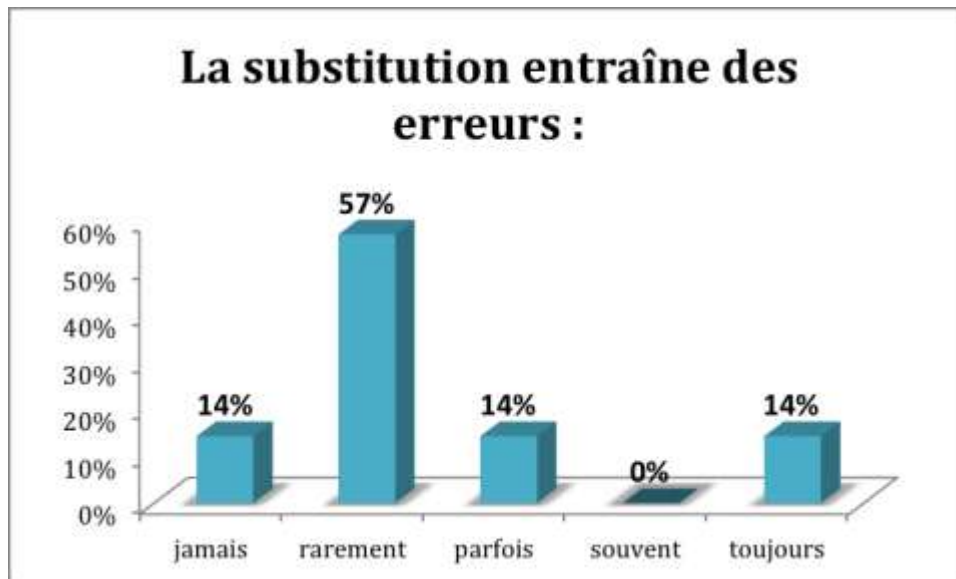


La substitution des antiépileptiques a, pour la totalité des médecins participants à cette enquête, été source d'appels téléphoniques ainsi que de stress du patient. De plus, près de 60% (57%) des neurologues, la substitution d'un traitement a été à l'origine de consultations supplémentaires.

43% des médecins ont admis n'avoir pas eu de consultations supplémentaires. Ce résultat est probablement dû au fait qu'un patient, sous génériques, sera stressé, et son premier recours auprès du prescripteur sera un appel téléphonique.

➤ **Question 7 : Pensez-vous que la substitution d'un princeps par un générique puisse entraîner des erreurs dans la prise du traitement chez vos patients ?**

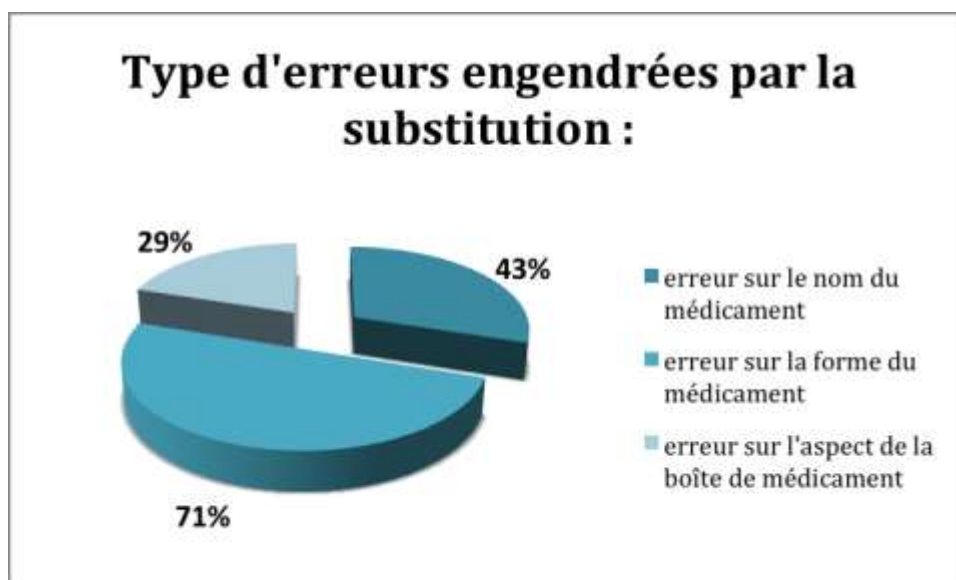
	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
Jamais	14%	1
Rarement	57%	4
Parfois	14%	1
Souvent	0%	0
Toujours	14%	1



Près de 60% (57%) des neurologues considèrent que la substitution d'un princeps par un générique entraîne rarement des erreurs dans la prise des traitements.

**Si oui, de quel type d'erreurs s'agissait-il ? (Réponses multiples)**

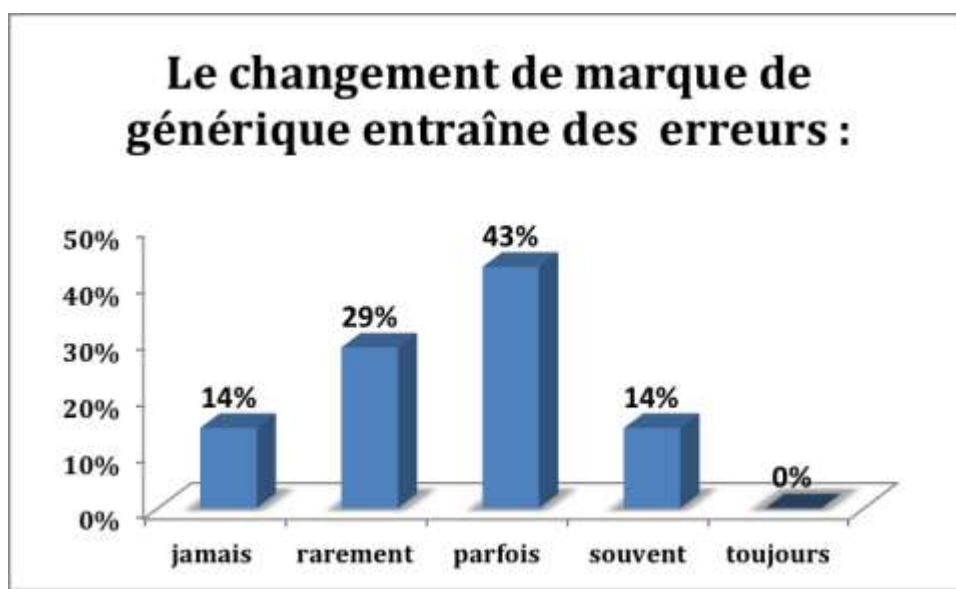
	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
Erreur sur le nom du médicament	43%	3
Erreur sur la forme du médicament	71%	5
Erreur sur l'aspect de la boîte de médicament	29%	2



Le type d'erreurs le plus rapporté engendré par la substitution est l'erreur sur la forme des médicaments. Il est vrai que la plupart des laboratoires s'efforcent de coller au maximum au princeps sur la galénique, cependant il reste des exceptions d'autant plus lorsqu'ils sont sortis de leur conditionnement.

➤ Question 8 : Pensez-vous que le changement de marque d'un générique à l'autre puisse entraîner des erreurs dans la prise du traitement ?

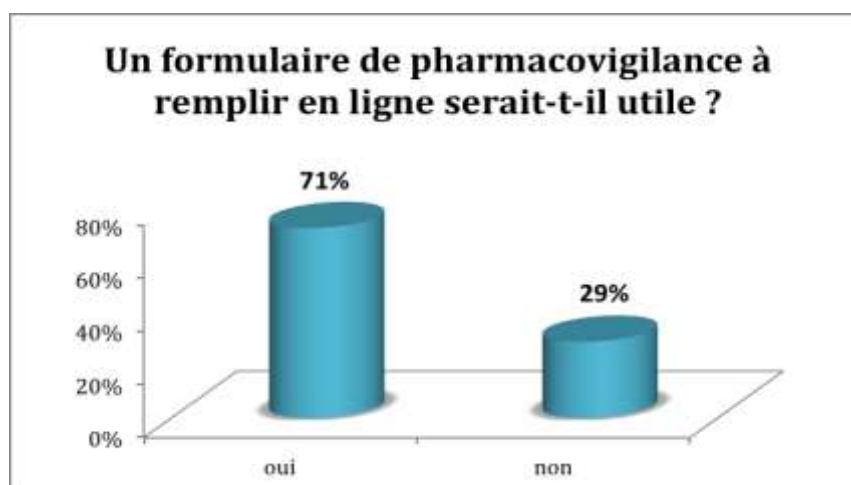
	Pourcentages	Effectifs
Jamais	14%	1
Rarement	29%	2
Parfois	43%	3
Souvent	14%	1
Habituellement	0%	0



Du point de vue des neurologues, le changement de marque d'un générique à l'autre entraîne parfois (43%), voire rarement (29%) des erreurs pour les patients dans la prise des médicaments.

➤ Question 9 : En cas d'effets indésirables rapportés par les patients, un formulaire à remplir en ligne vous inciterait-il davantage à faire des déclarations de pharmacovigilance afin d'optimiser votre pratique clinique ?

	Pourcentages	Effectifs
Oui	71,52%	5
Non	28,55%	2



Pour 71% des neurologues un questionnaire de pharmacovigilance à remplir en ligne les inciterait à faire davantage de déclarations pour optimiser leur pratique clinique.

### 3. CONCLUSION

Tout d'abord, il est important de souligner le nombre de retours obtenus suite à l'envoi des questionnaires : 9 ont été retournés sur 21 envois. Peut-on en déduire un manque d'intérêt pour le sujet ? Un manque de temps pour répondre au questionnaire ?

Une donnée importante ressort : 100% des neurologues admettent prescrire les antiépileptiques avec la mention « non substituable ». L'apposition de cette mention sur les prescriptions est principalement due à la recrudescence de crises pouvant survenir suite à la prise de génériques.

Les questions sur la bioéquivalence entre un générique et son princeps révèlent une problématique : 40% des neurologues ignoraient qu'il existait une marge. Ils proposèrent comme marge « juste », soit un intervalle de  $\pm 2\%$  voire  $\pm 10\%$ , tandis que certains ne souhaitent pas de marge. La marge actuelle pose problème par rapport à l'efficacité du médicament générique dans 86% des cas.

La substitution des antiépileptiques a été, pour la totalité des neurologues participant à l'enquête, source d'un stress du patient et d'appels téléphoniques.

D'après ces résultats, plusieurs questions doivent être posées : estime-t-on que ce sont des cas avérés dus à la substitution ? Est-ce une mesure préventive de la part des prescripteurs ? Y a-t-il une peur du médicament générique ?

## IV. EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PATIENTS

Ce questionnaire (Annexe G) a été rédigé au cours du mois de Janvier 2012. Les questions ont été formulées dans le but d'avoir l'expérience des patients par rapport à leur traitement antiépileptique, mais aussi dans le but de recueillir leur ressenti face à la substitution ou non de leur traitement.

Il a été mis en application au cours de mon stage officinal de 6<sup>ème</sup> année de janvier à juin 2012 dans une officine messine. Trois officines ont eu la gentillesse de sélectionner les patients épileptiques afin de leur soumettre cette enquête : toutes trois sont situées aux environs de Metz.

Pour ma part j'y répondais avec le patient, lorsque qu'il y avait peu de patients à l'officine car cela demandait un peu de temps et de confidentialité. J'utilisais le local d'orthopédie de la pharmacie, un espace où l'on pouvait s'asseoir et à l'écart des comptoirs.

Je proposais le questionnaire à des patients après la délivrance de leurs médicaments.

Au total, 22 réponses ont été obtenues.

### 1. IDENTIFICATION DU PATIENT

#### *Sexe du patient*

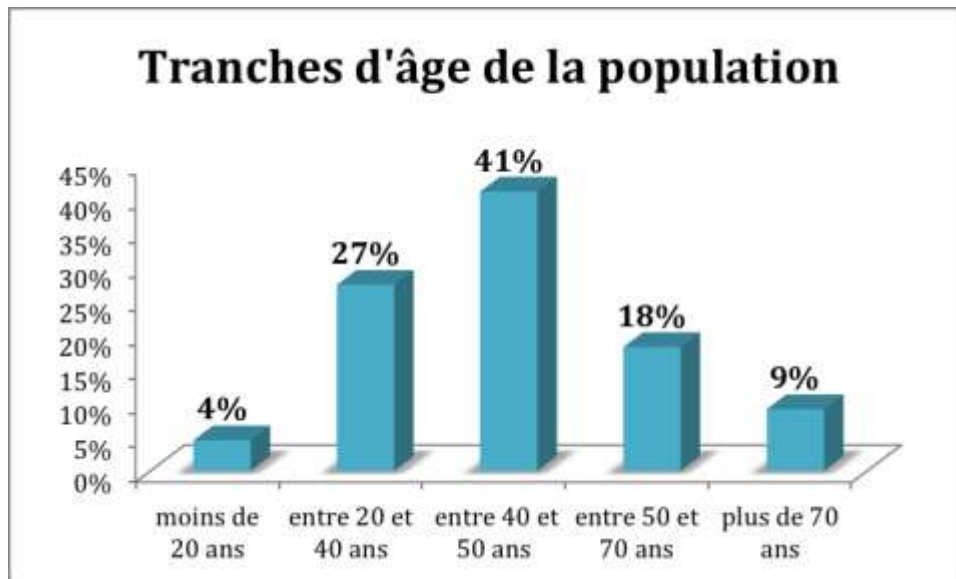
Question 1 : Quel est votre sexe ?		
Féminin	45%	10
Masculin	55%	12

Il apparaît que 45% des patients étaient des femmes contre 55% des hommes. Cette répartition semble coller à la théorie dans le sens où l'épilepsie n'a pas de prévalence pour la femme ni pour l'homme.

#### *Age du patient*

Question 2 : Quelle est votre tranche d'âge?		
Moins de 20 ans	4%	1
Entre 20 et 40 ans	27%	6
Entre 40 et 50 ans	41%	9
Entre 50 et 70 ans	18%	4
Plus de 70 ans	9%	2

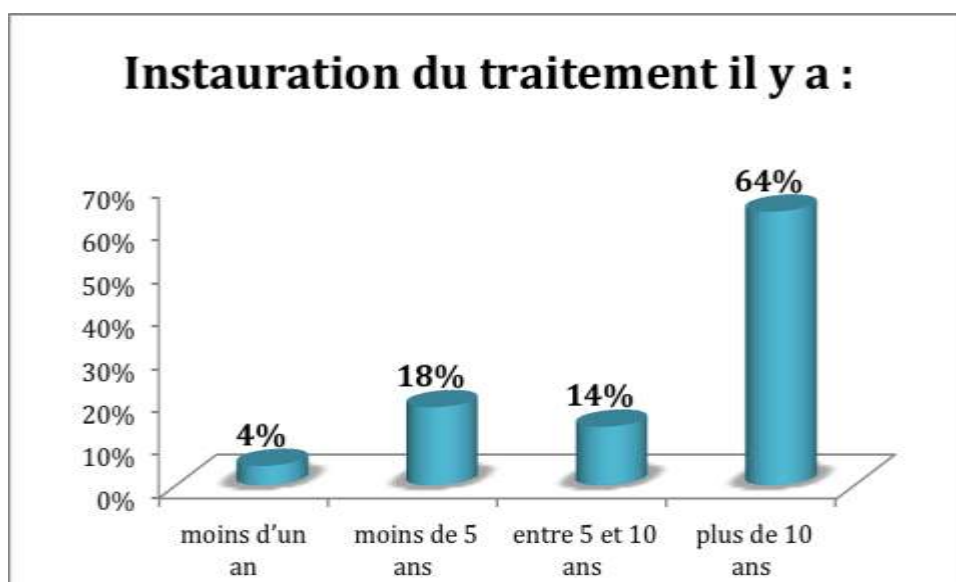




On observe un pic pour la tranche d'âge entre 40 et 50 ans.

#### *Durée du traitement antiépileptique*

Question 3 : Depuis combien de temps êtes vous sous traitement antiépileptique ?		
Moins d'un an	4%	1
Moins de 5 ans	18%	4
Entre 5 et 10 ans	14%	3
Plus de 10 ans	64%	14

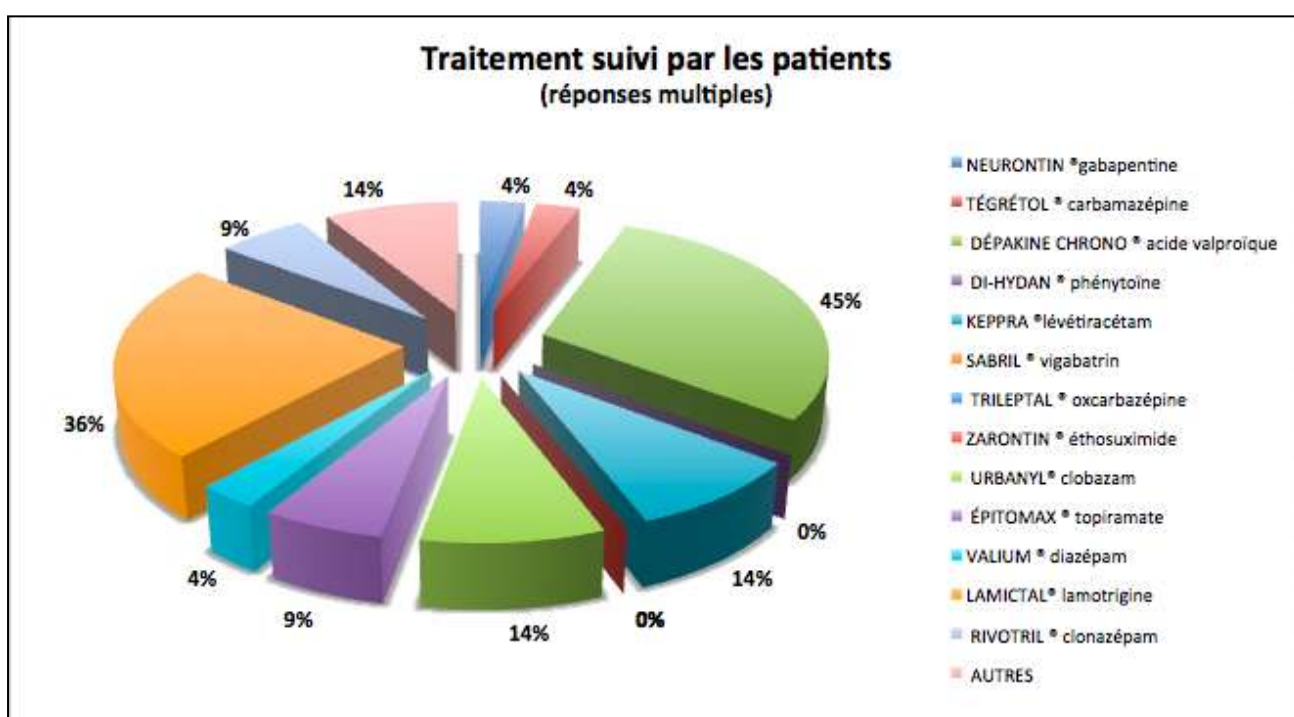


Près de 64% des patients interrogés ont initié leur traitement il y a plus de 10 ans.

## 2. LES GÉNÉRIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES : EXPÉRIENCE ET RESENTI

### ➤ Question 4 : Quel est votre traitement antiépileptique ?

Spécialités	Pourcentages	Effectifs
NEURONTIN® gabapentine	4%	1
TÉGRÉTOL® carbamazépine	4%	1
DÉPAKINE CHRONO® acide valproïque	45%	10
DI-HYDAN® phénytoïne	0%	0
KEPPRA® lévétiracétam	14%	3
SABRIL® vigabatrin	0%	0
TRILEPTAL® oxcarbazépine	0%	0
ZARONTIN® éthosuximide	0%	0
URBANYL® clobazam	14%	3
ÉPITOMAX® topiramate	9%	2
VALIUM® diazépam	4%	1
LAMICTAL® lamotrigine	36%	8
RIVOTRIL® clonazépam	9%	2
AUTRES	14%	3



Les principales molécules prescrites et délivrées aux patients de cette enquête sont l'acide valproïque (DEPAKINE®), antiépileptique de 2<sup>nd</sup>e génération, et la lamotrigine (LAMICTAL®), antiépileptique de dernière génération.

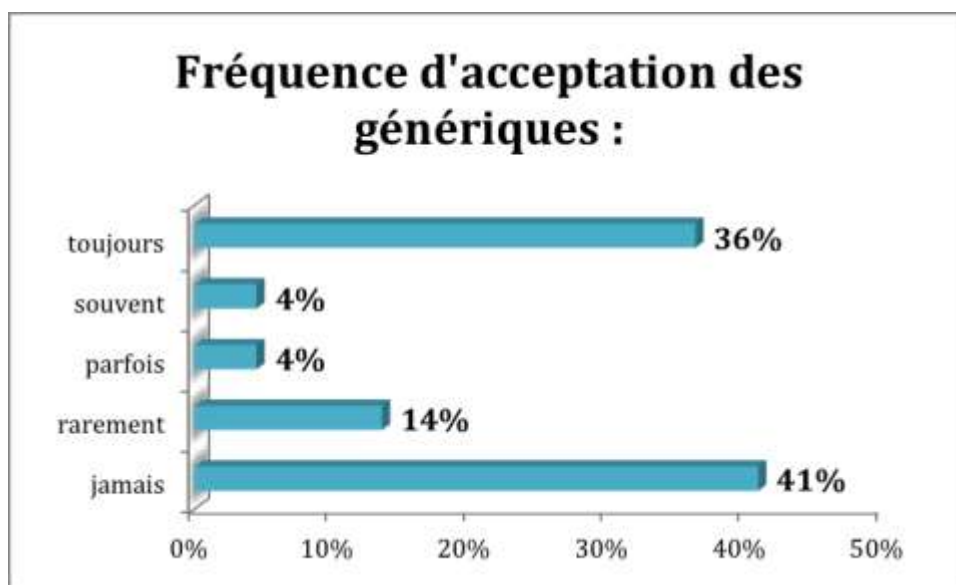
➤ **Question 5 : Votre pharmacien vous propose-t-il les génériques ?**

	Pourcentages	Effectifs
Oui	64%	14
Non	36%	8

Dans 64% des cas, l'équipe officinale propose les génériques face à une prescription d'antiépileptiques tandis que 36% ne les proposent pas. On peut supposer que les génériques ne sont pas proposés spontanément face à des ordonnances portant la mention non substituable. Il aurait fallu ajouter une question : « *Vous ne proposez pas les génériques, pour quelles raisons ?* »

➤ **Question 6 : Vous arrive-il de prendre les génériques dans le cadre de votre traitement contre l'épilepsie ?**

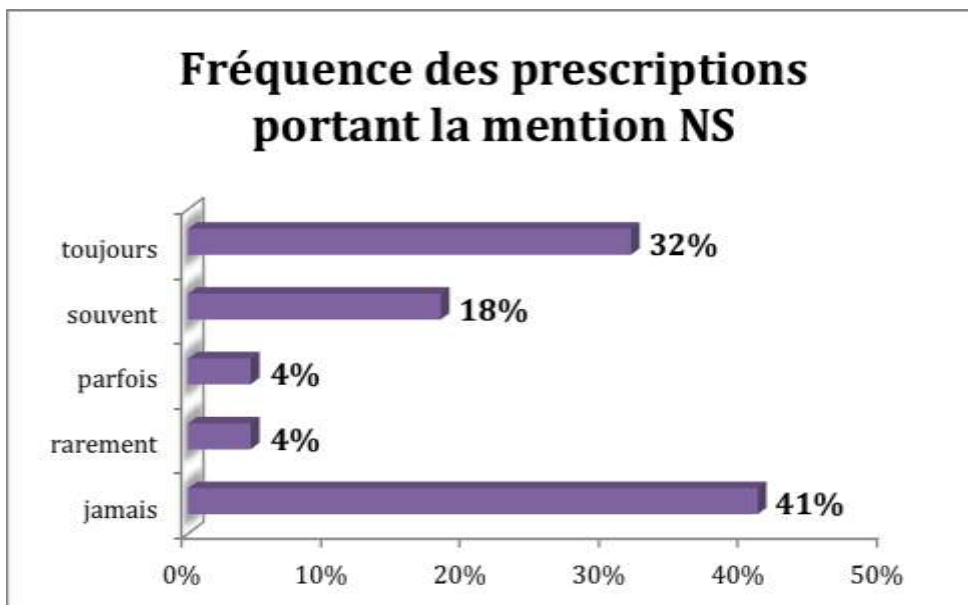
	Pourcentages	Effectifs
Jamais	41%	9
Rarement	14%	3
Parfois	4%	1
Souvent	4%	1
Toujours	36%	8



Les réponses reflètent deux types de patients : ceux qui acceptent « toujours » les génériques et ceux qui n'acceptent « jamais » les génériques. Respectivement, 36,34% contre 40,89%.

➤ **Question 7 : Concernant votre prescription, votre médecin spécifie-t-il que les médicaments prescrits doivent être non substituables (NS) ?**

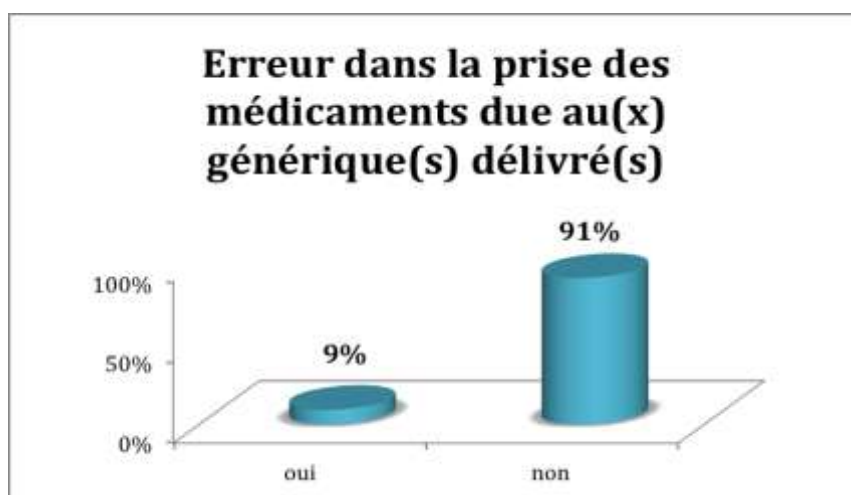
	Pourcentages	Effectifs
Jamais	41%	9
Rarement	4%	1
Parfois	4%	1
Souvent	18%	4
Toujours	32%	7



Les réponses à cette question vont de pair avec les réponses de la question 6. De la même façon, on distingue les deux mêmes types de patients avec des proportions quasi similaires.

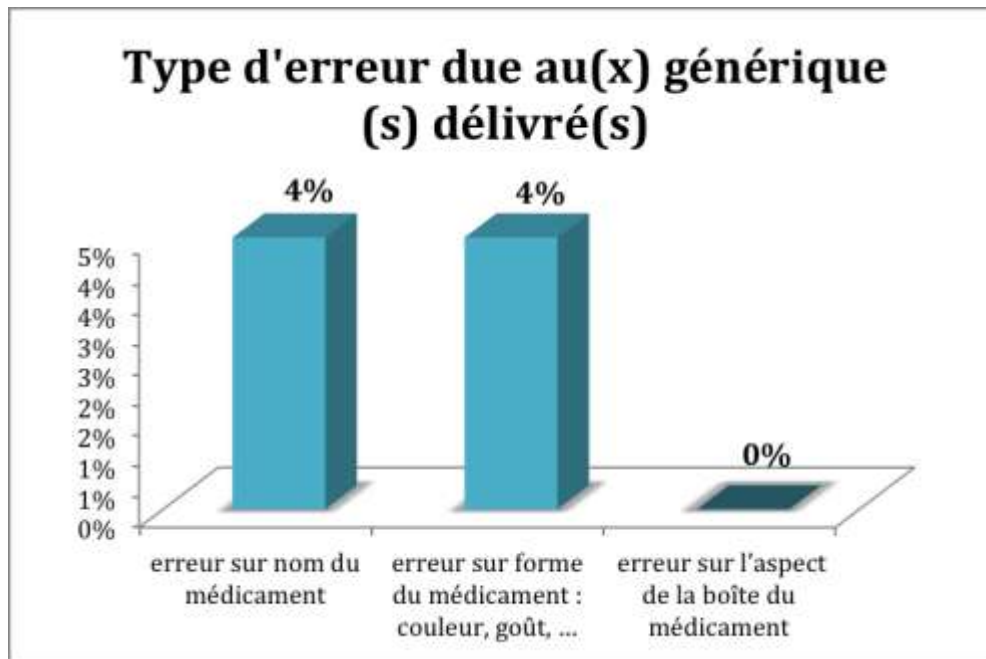
➤ **Question 8 : Après une délivrance de médicaments génériques vous est-il déjà arrivé d'avoir fait des erreurs dans la prise des médicaments ?**

	Pourcentages	Effectifs
Oui	9%	2
Non	91%	20



Si oui, de quel type d'erreur s'agissait-il ?

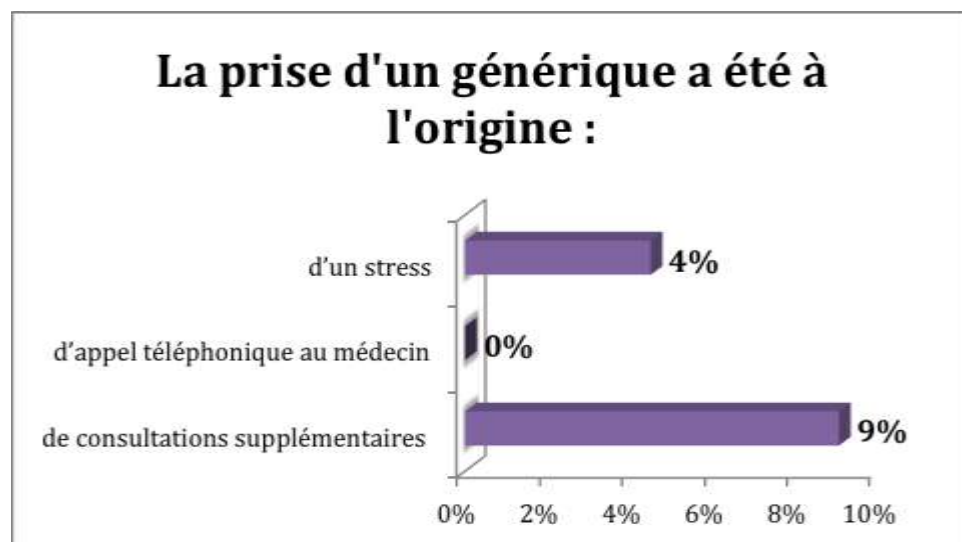
	Pourcentages	Effectifs
Erreur sur le nom du médicament	4,49 %	1
Erreur sur la forme du médicament : couleur, goût...	4,49%	1
Erreur sur l'aspect de la boîte du médicament	0%	0



Seulement 2 personnes ont admis s'être trompées suite à la délivrance de génériques. L'une sur le nom du médicament, l'autre sur la forme du médicament.

➤ Question 9 : La prise d'un générique a-t-il été à l'origine de :

	Pourcentages	Effectifs
Consultations supplémentaires	9 %	2
Appels téléphoniques au médecin	0%	0
Stress	4%	1



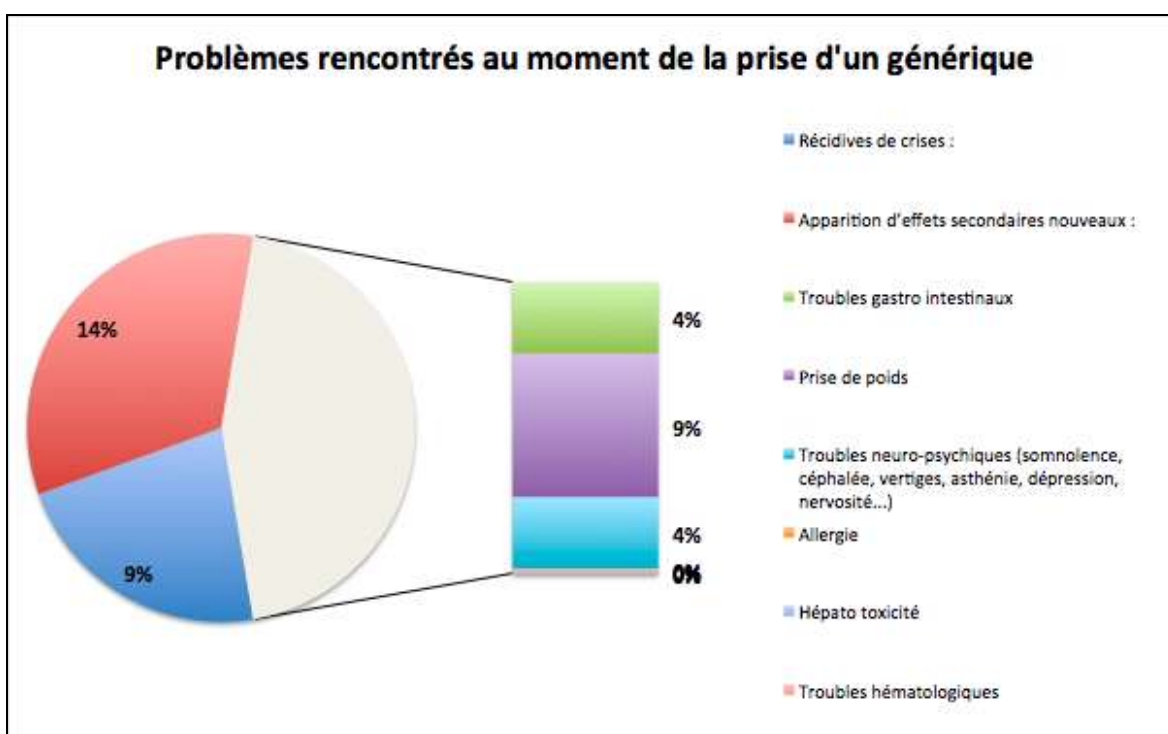
Si oui, était-ce lors :

	Pourcentages	Effectifs
Du passage d'un médicament de marque à un générique	9%	2
Du passage d'un générique d'un laboratoire à un d'un autre laboratoire	0%	0

La prise d'un générique a été à l'origine de consultations supplémentaires dans 9% des cas et d'un stress dans 4% des cas.

➤ **Question 10 : Au moment de la prise de ce générique, avez vous déjà rencontré :**

	<i>Pourcentages</i>	<i>Effectifs</i>
<b>Des récurrences de crises :</b>	9%	2
<b>L'apparition d'effets secondaires nouveaux :</b>	<b>14%</b>	<b>3</b>
Troubles gastro-intestinaux	4%	1
Prise de poids	<b>9%</b>	<b>2</b>
Troubles neuro-psychiques (somnolence, céphalée, vertiges...)	4%	1
Allergie	0%	0
Hépatotoxicité	0%	0
Troubles hématologiques	0%	0



14% des patients ont été victimes d'apparition d'effets secondaires nouveaux suite à la prise d'un générique dans le cadre de leur traitement antiépileptique. Principalement, une prise de poids (4%), des troubles gastro-intestinaux (9%) ou des allergies (4%).

Il faut préciser pour cette question que souvent les patients ont fait un amalgame entre les effets secondaires de la molécule et ceux réellement dus au générique.

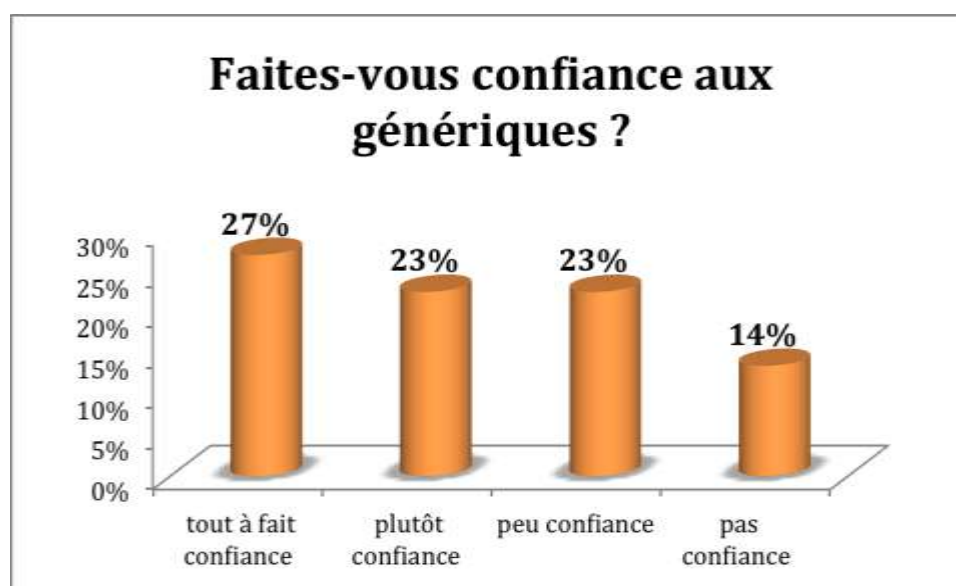
➤ **Question 11 : Depuis que vous êtes suivi(e) pour votre épilepsie, avez-vous déjà été confronté(e), lors d'un changement de marque d'un générique à :**

	<b>Pourcentages</b>	<b>Effectifs</b>
<b>Des récurrences de crises</b>	0 %	0
<b>L'apparition d'effets secondaires nouveaux</b>	0 %	0

Le changement de marque d'un générique à l'autre n'a pas engendré de perturbations cliniques chez les patients qui ont participé à ce questionnaire.

➤ **Question 12 : Aujourd'hui, en parlant des médicaments génériques, vous diriez que vous leur faites :**

	Pourcentages	Effectifs
<b>Tout à fait confiance</b>	<b>27%</b>	<b>6</b>
<b>Plutôt confiance</b>	23%	5
<b>Peu confiance</b>	23%	5
<b>Pas confiance</b>	14%	3



Finalement, cette question montre le ressenti des patients face aux génériques, et permet de conclure qu'environ un patient sur 2 fait plutôt confiance aux génériques.

### 3. CONCLUSION

Pour ce questionnaire, deux profils se dessinent : un pour et un contre les génériques. On retrouve les patients qui acceptent « toujours » les génériques et ceux qui ne les acceptent « jamais », et respectivement dans des proportions quasi similaires. Les patients acceptant le médicament générique n'ont « jamais » d'ordonnances avec la mention « non substituable » contrairement aux patients refusant les génériques qui eux, ont des prescriptions « toujours » non substituables. Mais est-ce à la demande du patient ou suivant l'avis du neurologue ?

Concernant les effets indésirables pouvant apparaître suite à la prise d'un générique antiépileptique, les réponses obtenues doivent être considérées avec précautions car souvent les patients font un amalgame entre les effets dus à la molécule et ceux dus réellement au médicament générique. Il est toujours difficile d'évaluer les effets indésirables dus aux génériques.

Enfin, les patients qui prennent les médicaments génériques pour traiter leur épilepsie n'ont pas plus de problèmes et en sont satisfaits.



## V. TIERS PAYANT CONTRE GÉNÉRIQUES

En période économiquement difficile, l'évolution des dépenses de santé, et les déficits sociaux qui en découlent, constituent une source majeure de préoccupation pour les décideurs comme pour les professionnels de santé et les assurés sociaux. C'est pourquoi, dans l'intérêt des patients, les ressources disponibles doivent être gérées au plus juste.

Depuis plus de dix ans, les pharmaciens ont contribué aux gains d'efficacité, à la fois au travers des lois de financement de la sécurité sociale et aux efforts demandés, mais également en favorisant le développement des médicaments génériques qui ont permis d'économiser environ 1,5 milliards d'euros en 2011. Or, le taux de substitution a reculé pour se situer aujourd'hui à un niveau inférieur à 72% dans le répertoire. Il est donc indispensable d'inverser cette tendance négative pour garantir aux patients l'accès aux nouveaux traitements, mais aussi pour permettre à l'officine de conserver un équilibre économique en 2012.

Depuis début juillet 2012, a été lancée par la CPAM, l'opération « Tiers payant contre générique », dans le respect des dispositions de l'avenant n°6 à l'accord national du 6 janvier 2006 relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. Une campagne d'information régionale a été mise en place par l'envoi à chaque officine d'affiches et de flyers destinés aux patients (Annexes L). Parallèlement s'est déroulé le 10 juillet 2012 une réunion programmée avec les médecins et les pharmaciens à la CPAM de Metz pour recadrer la bonne utilisation de la mention « non substituable ». Enfin, le 17 juillet 2012 a été organisée une conférence de presse avec les médias régionaux, la sécurité sociale et différents représentants des syndicats de pharmaciens de Lorraine.

La règle « tiers payant contre générique », comme le stipule la convention nationale pharmaceutique, est une facilité accordée au patient et en aucun cas une obligation. Chaque patient est libre de son choix et il importe de respecter la mention « non substituable » portée sur l'ordonnance en dispensant le princeps et bénéficie donc du tiers payant.

Le champ d'application est le suivant : chaque fois qu'un pharmacien délivre un princeps alors que sa substitution par un médicament générique est possible, il doit appliquer le dispositif « tiers payant contre générique » et ne pas accorder au patient le bénéfice de la dispense d'avance des frais pharmaceutiques, dès lors que celui-ci refuse la délivrance du médicament générique. En revanche, ce dispositif est applicable aux assurés sociaux bénéficiaires de la couverture maladie universelle (CMU-C) qui ne font l'objet, en application de l'article L. 162-16-7 du Code de la Sécurité Sociale, d'aucun traitement particulier.

Les CPAM sont chargées de suivre le renforcement de cette mesure et d'intervenir auprès des pharmaciens qui présenteraient un taux de facturation en tiers-payant élevé assorti d'un taux de substitution faible, permettant de présumer le non-respect des dispositions de l'article L. 162-16-7 du Code de la sécurité sociale 2012. En ce cas, les pharmaciens encourent des sanctions dès le mois de septembre par des indus nécessitant des refacturations aux patients qui devront retourner à l'officine pour les régler. Il ne faut pas oublier qu'en cas de taux de substitution insuffisant, des TFR s'appliqueront sur les groupes génériques, engendrant une baisse de 60% de la marge du pharmacien.

À chaque règle existe sa ou ses exception(s) : ici, l'exception concerne 4 DCI sur lesquelles la mesure « tiers payant contre génériques » ne peut s'appliquer de manière stricte : buprénorphine, lévothyroxine, fentanyl et les antiépileptiques.

Sachant que la perception des génériques par les patients est souvent négative, je suis restée dubitative lorsqu'une patiente m'a donné un dépliant (Annexe M) qui lui avait été remis au CHU de Nancy dans lequel elle était suivie après sa greffe de rein. Ce prospectus émane de l'Association fédérative française des sportifs transplantés et dialysés, Trans-forme®. Celle-ci prône le libre choix du patient ainsi que les précautions à prendre face aux génériques des médicaments « sensibles » tels que les immunosuppresseurs, et dépeint les pharmaciens comme des professionnels de santé plus préoccupés par la marge obtenue par la substitution que par la



santé des patients. Il est d'autant plus difficile d'informer des patients qui auront été influencés par des organismes extérieurs aux services de santé.

Les patients finissent par se perdre, entre les informations négatives sur les médicaments génériques diffusées par les médias ces derniers mois, les informations données par des associations comme celle sus-citée et les informations des acteurs de santé.

## CONCLUSION

---

L'épilepsie est une pathologie neurologique qui touche près de 500 000 patients en France. Elle se caractérise par des crises, manifestations neurologiques dues à une hyper-synchronisation ou une hyper-activation soudaine et transitoire d'un groupe de neurones. Les manifestations de cette maladie sont très variées : crises partielles, crises généralisées myocloniques, cloniques, tonico-cloniques, etc. La survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences graves pour le malade.

Un générique est un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en principe actif et, dans la majeure partie des cas, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence. Une marge est établie pour la biodisponibilité d'un générique par rapport à sa spécialité de référence. C'est un intervalle de confiance à 90% qui revient à placer les paramètres de biodisponibilité entre 80 et 125%. Cette marge de bioéquivalence pourrait-elle poser problème dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite comme les antiépileptiques ?

Ces dernières années, la substitution des antiépileptiques fait débat. Une enquête officielle de pharmacovigilance relative aux médicaments génériques des antiépileptiques, mise en place par l'ANSM en 2007, a été coordonnée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes. Elle a fait suite à la publication d'un communiqué de presse de la LFCE en juillet 2007, prenant position contre la substitution des antiépileptiques par les génériques. Cette étude visait à confirmer ou non l'augmentation relative du nombre de notifications d'effets indésirables, tels que les convulsions, des recrudescences de crises, une inefficacité du traitement, associées aux génériques d'antiépileptiques.

Lors des recherches bibliographiques, j'ai pris connaissance d'une trentaine de publications portant sur la substitution des antiépileptiques et les effets cliniques d'un passage de princeps à générique chez des patients stabilisés.

L'objet de cette thèse était avant tout de mettre en parallèle trois ressentis différents émanant de trois domaines complémentaires: les personnes intervenant dans la prescription, la délivrance et la prise de ces traitements.

Le questionnaire destiné aux pharmaciens est resté à disposition durant deux jours et a permis de recueillir 551 participations. Les réponses obtenues reflètent alors une analyse quantitative, car réalisée à l'échelle nationale, du ressenti des pharmaciens, et ont apporté quelques éléments importants.

Il ressort que la presse médicale et les bases de données médicamenteuses sont les principales sources d'informations sur les génériques pour l'équipe officinale (67%). Les informations émanant des laboratoires sont rares et souvent destinées aux titulaires qui sont en contact direct avec ceux-ci.

La mise sur le marché des génériques a créé des appréhensions auprès de l'équipe officinale, notamment par rapport à la mauvaise acceptation des patients, dans 61% des cas. En effet, *a posteriori*, l'équipe officinale admet que la relation pharmacien/patient a pu être modifiée depuis le droit de substitution (74%). Du point de vue du patient, le pharmacien a, en substituant, acquis le « pouvoir » de modifier la prescription. Il est donc important pour nous, acteurs de santé, de rassurer et d'informer légitimement les patients sur leurs traitements. D'autant plus, lorsque les médias et presses quotidiennes parasitent l'opinion de ces derniers sur les génériques.

Une déclaration d'effets indésirables en ligne est souhaitée pour 81% des équipes officinales. Depuis la création du site [pharmavigilance.fr](http://pharmavigilance.fr), l'accès, le remplissage et l'envoi est facilité.

Enfin, selon l'équipe officinale, 50% des prescriptions d'antiépileptiques comportent la mention « non substituable » et la proposition spontanée des médicaments génériques

antiépileptiques est partagée. En effet, cette proposition se fait suite à la consultation de l'historique médicamenteux du patient et dépend des politiques de délivrance des officines.

Un point positif est que 78% des patients ont été sensibilisés aux médicaments génériques par leur pharmacien puis par leur médecin traitant (28%) mais aussi par des campagnes de publicité (26%) qui viennent au troisième rang et diffusent des informations parfois mal formulées et qui sèment le doute dans l'esprit des patients.

Le questionnaire (anonyme) destiné aux neurologues a été communiqué à 21 neurologues dont j'ai reçu le retour de 9 sur une période de 6 mois de janvier à juin 2012. Une relance a été réalisée par téléphone courant mars.

Face à cette faible participation, peut-on supposer un manque d'intérêt pour le sujet ? Un manque de temps pour répondre à l'enquête ?

De toute évidence, une donnée ressort : 100% des neurologues admettent prescrire les antiépileptiques avec la mention « non substituable » et cela sans préférence pour une molécule particulière. L'apposition de cette mention sur les prescriptions est principalement due à la recrudescence de crises pouvant survenir suite à la prise de génériques (85,71%) suivie du refus du patient (28,55%).

Les items sur la bioéquivalence entre un générique et son princeps révèlent une problématique : 40% des neurologues ignoraient qu'il existait une marge. Ils proposèrent comme marge « juste » soit un intervalle de  $\pm 2\%$  voire  $\pm 10\%$ , tandis que certains ne souhaitent pas de marge. La marge actuelle pose problème par rapport à l'efficacité du médicament générique dans 86% des cas.

La substitution des antiépileptiques a été, pour la totalité des neurologues participant à l'enquête, source d'un stress du patient et d'appels téléphoniques. Cependant la substitution d'un princeps par un générique entraîne rarement des erreurs dans la prise du traitement (56%) tandis que le changement de marque de générique entraîne parfois des erreurs (43%). Si une erreur a lieu elle sera causée par une forme de médicament différente et d'autant plus, lorsqu'il est sorti de son conditionnement, par exemple lors de la réalisation de pilulier.

D'après les résultats obtenus, plusieurs questions restent en suspens : estime-t-on que l'apparition d'effets indésirables suite à la prise de médicaments génériques, soit avérées et due à la substitution ? Est-ce une mesure préventive de la part des prescripteurs ? Y a-t-il une peur du médicament générique ? Si oui, cette peur émane-t-elle du patient ou du neurologue ?

Enfin, le questionnaire destiné aux patients épileptiques a été rédigé avec l'optique de recueillir l'expérience des patients par rapport à leur traitement mais aussi leur ressenti face à la substitution ou non de leur traitement. Au total, 22 réponses ont été obtenues.

Les principaux traitements suivis sont l'acide valproïque DEPAKINE CHRONO® et la lamotrigine LAMICTAL®.

Deux profils de patients se dessinent : ceux pour et ceux contre les génériques. On retrouve les patients qui acceptent « toujours » les génériques et ceux qui ne les acceptent « jamais », et respectivement dans des proportions quasi similaires. Les patients acceptant le médicament générique n'ont « jamais » d'ordonnances avec la mention « non substituable » contrairement aux patients refusant les génériques qui eux, ont des prescriptions « toujours » non substituables. Mais ici encore, est-ce à la demande du patient ou l'avis du prescripteur ?

Concernant les effets indésirables pouvant apparaître suite à la prise d'un générique antiépileptique, les réponses obtenues doivent être considérées avec précautions car souvent, les patients font un amalgame entre les effets dus à la molécule et ceux dus réellement au médicament générique. Il est évident qu'il est difficile d'évaluer les effets indésirables dus aux génériques.

Comme les neurologues, les patients considèrent la prise de médicaments génériques comme une source de stress et de consultations supplémentaires.

Enfin, les patients qui acceptent les médicaments génériques pour traiter leur épilepsie n'ont pas plus de problèmes que les autres et en sont satisfaits.

L'analyse globale de ces résultats a permis de constater la concordance de certains items. Notamment l'information sur laquelle tous les participants à ces enquêtes sont unanimes est le fait que la substitution d'un traitement antiépileptique engendre un stress chez les patients, d'où une mauvaise acceptation des médicaments génériques.

Or, aucune donnée ne nous permet de savoir si les recrudescences de crises, lorsqu'elles ont lieu et l'apparition d'effets indésirables, sont réellement dues à la substitution ou causées par l'anxiété anticipatoire de celle-ci.

Ce travail m'a permis d'approfondir mes connaissances concernant les génériques du point de vue législatif et industriel, mais surtout de recueillir 3 visions, parfois différentes mais parfois semblables sur la substitution des antiépileptiques. Il m'a conforté dans l'idée que l'information du patient est une priorité pour le pharmacien acteur de santé et que, vivant dans l'ère du low-cost, il est difficile de convaincre les patients que les génériques ne soient pas des sous-médicaments du fait de leur différence de prix.

Cependant je ne peux m'empêcher de relever une contradiction majeure : pourquoi commercialiser des génériques de médicaments dits « sensibles », traitant des pathologies difficiles à stabiliser, qui pourraient engendrer des variations de dosage donc une déstabilisation de la pathologie, du fait d'une marge de bioéquivalence oscillant de -20% à +25% ? Est-ce prendre un risque en connaissance de cause ?

La mesure « tiers payant contre générique » récemment relancée va-t-elle influencer les prescriptions futures ? Il serait intéressant d'évaluer l'évolution des prescriptions d'antiépileptiques suite à l'application de cette mesure ; quelque soient les résultats une réévaluation du statut des antiépileptiques est à opérer. Cette mesure permettrait éventuellement de relancer des études afin de compléter les données statistiques déjà existantes.

Finalement où s'arrête la limite de la bioéquivalence entre un princeps et son médicament générique sachant que même les princeps peuvent changer de formulation au cours de leur commercialisation ?

## ANNEXES

---

- Annexe A : Lettre émise par l'ANSM destinée aux pharmaciens d'officine et hospitaliers concernant la substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie
- Annexe B : Publication d'A. Biraben : Utilisation des médicaments génériques des antiépileptiques en France : résultats d'une enquête auprès de neurologues et revue de littérature
- Annexe C : Lettre destinée aux neurologues pour présenter le questionnaire
- Annexe D : Questionnaire destiné aux neurologues
- Annexe E : Poster destinés aux neurologues avec les résultats de l'enquête
- Annexe F : Lettre destinée aux patients pour présenter le questionnaire
- Annexe G : Questionnaire destiné aux patients
- Annexe H : Exemple de questionnaire rempli par un patient
- Annexe I : Poster destinés aux patients avec les résultats de l'enquête
- Annexe J : Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine
- Annexe K : Tableur des résultats de l'enquête auprès des pharmaciens fourni par Pharmagest®
- Annexe L : Flyer et poster distribués par l'assurance maladie dans le cadre de la mesure « Tiers payant contre générique »
- Annexe M : Prospectus distribué aux patients greffés rénaux

## ANNEXE A :



REPUBLIQUE FRANÇAISE

Le Directeur Général

juillet 2008

### Lettres aux professionnels de santé

#### Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie

*Information destinée aux pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers*

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite porter à votre connaissance des informations sur la substitution des médicaments antiépileptiques.

L'Afssaps a engagé en Avril 2007, une démarche d'évaluation sur les effets de la substitution des médicaments antiépileptiques prenant en compte les préoccupations exprimées ces dernières années au sein de la communauté des soignants qui prennent en charge cette maladie chronique.

Les groupes de travail de la Commission d'AMM en charge des aspects cliniques concernés et des médicaments génériques ont débattu de ce sujet sur la base des données nationales et internationales disponibles.

En outre, une enquête nationale officielle de pharmacovigilance coordonnée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes a été mise en place par l'Afssaps en septembre 2007. Cette enquête a couvert la période du 31 octobre 2000 (date de commercialisation du premier générique d'antiépileptique en France) au 30 septembre 2007. Elle a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance ou dans les bases de données des laboratoires commercialisant les médicaments princeps et/ou génériques.

A la suite des discussions en Commission d'AMM et de l'examen par la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 29 janvier 2008 des résultats de l'enquête officielle, les conclusions sont les suivantes :

- La responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les données disponibles ne permettent pas d'apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. De plus les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.
- Par ailleurs, la variabilité intra et interindividuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments dont celles des génériques ne permet pas de remettre en cause les règles d'enregistrement des médicaments génériques d'antiépileptiques.

En conclusion l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause. Pour autant, l'Agence souligne l'importance primordiale du dialogue entre le prescripteur et le patient sur la possibilité d'une substitution, compte tenu de la nature même de la maladie épileptique.

Comme vous le savez 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 eux 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.

Dans ce contexte, compte tenu des caractéristiques de la survenue des crises d'épilepsie et du rôle potentiellement favorisant des situations anxiogènes, l'Afssaps a rappelé aux prescripteurs, la nécessité d'un dialogue entre le médecin et son patient sur la possibilité d'une substitution, afin d'expliquer au patient ce que sont les génériques et de vérifier que leur utilisation ne suscite pas d'anxiété particulière. Si le médecin estime que le patient a des réticences ou a fortiori des craintes, le médecin peut s'opposer à la substitution en portant la mention « non substituable » sur l'ordonnance (que ce soit pour un princeps ou pour un générique).

L'Afssaps rappelle aux pharmaciens la nécessité de vérifier que l'ordonnance ne comporte pas une mention de « non substitution » et, avant toute substitution, de vérifier qu'elle est pleinement acceptée par le patient. Dans le cas où le patient exprimerait des réticences ou des craintes vis-à-vis de la substitution, le pharmacien peut s'abstenir de substituer le traitement prescrit.

Les extraits de compte rendus de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché n° 431 du 22 Novembre 2007 et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 31 Janvier 2008 sont disponibles sur le site de l'Afssaps.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.



Jean MARIMBERT



## Mémoire

# Utilisation des médicaments génériques des anti-épileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de la littérature

A. Biraben<sup>1</sup>, B. De Toffol<sup>2</sup>, F. Semah<sup>3</sup>, T. Rouaud<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU de Rennes, service de Neurologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes.

<sup>2</sup> CHU de Tours, service de Neurologie, Hôpital Bretonneau, Tours.

<sup>3</sup> SHFJ/CEA, Orsay et service de neurologie, hôpital Sainte Anne, Paris.

Reçu le : 29/06/2006 ; Reçu en révision le : 27/10/2006 ; Accepté le : 21/12/2006.

### RÉSUMÉ

**Introduction.** L'utilisation des médicaments génériques en épileptologie connaît un véritable essor mais reste controversée. **Objectifs et méthode.** Le but de cette enquête fut de connaître l'avis des neurologues libéraux et des épileptologues hospitaliers français concernant l'utilisation des médicaments génériques dans l'épilepsie en terme de tolérance, d'efficacité et d'impact clinique éventuel. Un questionnaire simple leur fut adressé et toutes les réponses collectées de décembre 2005 à mars 2006. **Résultats.** 312 neurologues ont répondu au questionnaire. Peu ont prescrit des médicaments génériques mais peu ont mentionné que leur prescription soit non substituée. En majorité, les patients ont été informés par une prescription substituée sans leur accord par le pharmacien, un tiers a rapporté des récurrences de crises ou des effets secondaires nouveaux après substitution et 70 p. 100 des appels téléphoniques supplémentaires de leurs patients. **Discussion.** La réticence des prescripteurs face aux médicaments génériques antiépileptiques a des causes multiples : absence d'étude contrôlée comparant médicament générique et produit princeps, substitutions faites à leur insu au gré des marchés, absence d'information suffisante des laboratoires pharmaceutiques, dimension symbolique du traitement de la maladie chronique et, surtout, crainte d'une récurrence de crises potentiellement graves chez un épileptique contrôlé. **Conclusion.** Une évaluation rigoureuse des conséquences de la substitution dans l'épilepsie doit être menée.

**Mots-clés :** Médicaments génériques • Antiépileptiques

### SUMMARY

**Use of generic anti-epilepsy drugs in France: survey of neurologists and review of the literature**

A. Biraben, B. De Toffol, F. Semah, T. Rouaud, Rev Neurol (Paris) 2007; 163: 4, 455-461

**Introduction.** The use of generic substitution for antiepileptic drugs is more and more frequent but remains controversial. **Purpose and methods.** This survey aimed to assess physicians' feelings towards effectiveness, tolerability and clinical impact of generic substitution of antiepileptic drugs on their patients. A questionnaire was sent to all French private neurologists and hospital specialists in epilepsy. Their responses were recorded from December 2005 to March 2006. **Results.** A total of 312 neurologists responded. A few prescribed generic antiepileptic drugs; but a few as well indicated not to switch their prescription. Most of them felt discomfort by generic substitution. One third reported breakthrough seizures or new adverse events after generic substitution and 70p.cent extra phone consultation. **Discussion.** Neurologists' reluctance with prescribing generic AEDs may be explained by several different facts: no controlled study about the safety and efficacy of generic AEDs as compared with brand name drugs, substitutions by pharmacists without their agreement, lack of medical information about generic AEDs, symbolic dimension of the treatment, and, most of all, the fear of breakthrough seizures in patients good controlled. **Conclusion.** A prospective controlled evaluation of the safety and efficacy of generic substitution in epilepsy needs to be performed.

**Keywords:** Generic • Antiepileptic drug

### INTRODUCTION

Un médicament générique est la stricte copie d'un médicament original dont le brevet de commercialisation exclusive par un laboratoire pharmaceutique (20 ans) a expiré et

appartient au domaine public. Le médicament générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique. Sa bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études de biodisponibilité

**Correspondance :** A. BIRABEN, Unité d'épileptologie, service de Neurologie, Hôpital Pontchaillou, 2, rue H. le Guilloux, 35033 Rennes cedex. E-mail : arnaud.biraben@univ-rennes1.fr

A. BIRABEN et coll.



« appropriées » (directive européenne 2004/27) et doit être comprise entre 80 p. 100 et 125 p. 100 (loi du 23 décembre 1998 relative au financement de la sécurité sociale, en accord avec la ligne directrice d'un consensus scientifique de l'EMA). L'intérêt de la substitution d'une molécule princeps par son médicament générique est lié au moindre coût de ce dernier. L'encouragement à la prescription de médicaments génériques est variable selon le système de santé. En France, c'est l'incitation financière des pharmaciens qui a réellement lancé leur utilisation. Le décret du 12 juin 1999 octroie en effet aux pharmaciens un droit de substitution favorisé par une rémunération incitative. Il est prévu que les médecins puissent s'opposer à cette substitution en le précisant sur la prescription. Ce phénomène récent prend de l'ampleur en épiléptologie avec l'arrivée d'un nombre croissant d'antiépileptiques « génériques » : carbamazépine, valproate, gabapentine, lamotrigine.

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) accorde l'AMM à un médicament générique sur des critères d'efficacité et de sécurité. Ces critères reposent essentiellement sur la démonstration de la bioéquivalence du médicament générique à la spécialité de référence. L'AFSSAPS effectue des inspections des sites de fabrication, des contrôles en laboratoire des médicaments génériques disponibles pour vérifier leur conformité. Les obligations de pharmacovigilance s'appliquent aux médicaments princeps et génériques.

Les épilepsies sont fréquentes (0,8 à 1 p. 100 de la population soit environ 500 000 personnes en France). Le traitement est en règle donné pendant plusieurs années en dehors de quelques syndromes épileptiques bénins dont le pronostic est connu et la guérison constante. Environ deux tiers des patients sont équilibrés par un traitement bien observé tandis que pour le dernier tiers les crises persistent en dépit du traitement (pharmacorésistance). L'anxiété anticipatoire est une des caractéristiques de l'épilepsie : une crise est brève, mais sa survenue est aléatoire et sa menace permanente ; ce qui contribue au caractère chronique et handicapant de la condition clinique. La survenue d'une seule crise chez des patients contrôlés peut être lourde de conséquences potentiellement dramatiques : accident, perte d'emploi, suspension du permis de conduire. De nombreux facteurs favorisants peuvent provoquer une crise, fragilisant l'équilibre du patient. Toute prescription médicamenteuse s'accompagne donc de recommandations hygiéno-diététiques (abstinence alcoolique, durée de sommeil suffisante, bonne observance...). Le retentissement médico-social de l'épilepsie rend compte de la dimension spécifique de la prescription et de ses modalités. Traiter un patient épileptique, c'est, plus que dans toute autre pathologie, prendre en charge une personne globale : le choix du médicament antiépileptique (MAE) par le prescripteur ne fait pas seulement appel à la classification du syndrome épileptique et aux considérations médico-économiques mais aussi à des données d'efficacité, de tolérance, d'interactions, de terrain, de compliance et des modalités de surveillance, qui s'apprécient au cas par cas. Le médicament, surtout s'il est efficace,

acquiert de ce fait une valeur symbolique particulière. La prescription de médicaments génériques n'est, pour ces raisons, pas toujours simple. Certaines publications font remarquer des récurrences de crises ou l'apparition d'effets secondaires nouveaux après substitution (Koch G et al., 1978 ; MacDonald, 1987 ; Sachdeo et al., 1987 ; Welty et al., 1992 ; Gillman et al., 1993 ; Sherwood-Brown et al., 1998).

Pour toutes ces raisons, la Ligue Française contre l'Épilepsie (LFCE) en association avec l'Association des Neurologues Libéraux de Langue Française (ANLLF) a souhaité interroger les neurologues prescripteurs sur leur perception subjective de la substitution d'antiépileptiques princeps par des médicaments génériques en terme d'efficacité et de tolérance et sur leur impact clinique éventuel.

## MÉTHODES

Notre questionnaire est inspiré et adapté de celui de Wilner, (Wilner, 2004). Il a été envoyé à tous les membres de l'ANLLF et aux épiléptologues hospitaliers (environ 60 neurologues). Le questionnaire répondait aux caractéristiques suivantes : simple à renseigner, ne demandant aucune recherche d'information, ne donnant lieu à aucune indemnisation, fondé sur des impressions subjectives. Le questionnaire comportait 8 questions subdivisées dans certains cas en sous questions (Tableau I). Les réponses ont été collectées de décembre 2005 à mars 2006.

## RÉSULTATS

265 neurologues libéraux et 47 neurologues hospitaliers ont répondu à l'enquête. La répartition géographique de ces neurologues est présentée dans le tableau II. Les résultats sont détaillés dans le tableau III.

Peu de neurologues prescrivent spontanément des médicaments génériques, mais peu indiquent que les prescriptions ne sont pas substituables. La majorité est gênée par la substitution par le pharmacien du traitement qu'ils ont prescrit. Soixante-dix pour cent considèrent que la substitution d'un antiépileptique a été à l'origine d'appels téléphoniques et d'inquiétude de leurs patients et un tiers que la substitution s'est accompagnée de consultations supplémentaires. Un tiers des neurologues signale avoir eu des problèmes lors de la substitution à une ou plusieurs reprises, soit du fait de récurrence de crises (70 neurologues), soit du fait d'apparition d'effets secondaires nouveaux (75 neurologues). Un peu plus d'un neurologue sur deux pense que le changement de présentation (de la boîte, de la forme ou de la couleur du comprimé, de la sécabilité) peut être à l'origine d'erreurs potentiellement délétères. Les différences entre les réponses des épiléptologues hospitaliers et celles des neurologues libéraux sont minimales ; ces derniers craignent plus que les hospitaliers l'effet de la substitution sur la qualité de la relation de soins.

A. BIRABEN et coll.



**Tableau II.** – Répartition des réponses par région d'exercice des praticiens.  
Geographic distribution of physician responses.

Région	Effectif	p. 100
Ile de France	52	16,66
PACA	32	10,26
Rhone-Alpe	31	9,94
Nord Pas de Calais	20	6,41
Aquitaine	17	5,45
Bretagne	23	7,37
Midi-Pyrénées	21	6,73
Alsace	14	4,49
Languedoc-Roussillon	14	4,49
Pays de la Loire	14	4,49
Bourgogne	9	2,88
Lorraine	6	1,92
Poitou-Charente	10	3,21
Auvergne	5	1,60
Picardie	5	1,60
Champagne Ardenne	4	1,28
Haute Normandie	5	1,60
Centre	5	1,60
Corse	3	0,96
Martinique Tahiti Réunion	6	1,92
Basse Normandie	5	1,60
Franche Comté	4	1,28
Limousin	3	0,96
Adresse inconnue	4	1,28

## DISCUSSION

Le nombre de neurologues ayant répondu à cette enquête a été jugé satisfaisant puisque 312 neurologues sur les 1 735 officiellement en exercice (ordre des médecins 2006) ont participé à ce travail. Les deux tiers des neurologues hospitaliers sollicités ont répondu ainsi que presque la moitié des neurologues libéraux (265 sur 541 ayant reçu le questionnaire) sollicités. La proportion de professionnel ayant répondu est nettement supérieure aux 4,7 p. 100 de l'enquête faite par Wilner aux États-Unis en 2004 (Wilner, 2004). **On ne peut exclure que ceux qui ont répondu l'ont fait du fait de problèmes rencontrés avec les médicaments génériques ce qui introduit un biais empêchant d'extrapoler ces résultats à l'ensemble de ces spécialistes.** L'enquête s'est toutefois déroulée à un moment où les prescriptions de médicaments génériques pour l'épilepsie n'avaient pas encore l'ampleur atteinte aujourd'hui, et le questionnaire mériterait de ce fait d'être à nouveau soumis. Il existe une

**certaine réticence des médecins face à la nouveauté,** qui pourrait être partagée par les patients comme cela a déjà été montré dans la littérature dans plusieurs pays (Crawford P *et al.*, 1996 ; Haskins LS *et al.*, 2005). **L'apparente contradiction entre l'absence de prescription de médicaments génériques et l'absence de mention « non substituable » peut être due au manque d'informations des neurologues qui voient cette révolution se faire sans se sentir consultés.**

La fréquence des récurrences de crises ou d'effets secondaires nouveaux suite à une substitution est un peu inférieure à celle observée par Wilner (Wilner, 2004), mais notre expérience est plus récente et le taux de réponses beaucoup plus bas de l'enquête de Wilner a sans doute sélectionné aux USA les médecins particulièrement sensibilisés par un effet négatif de la substitution. **Les inquiétudes des prescripteurs reposent sur l'absence d'approche du type « evidence based medicine », sur l'absence d'études contrôlées comparant le médicament générique au produit de référence.**

De nombreuses questions sont posées. **Les études de bioéquivalence qui permettent l'enregistrement des médicaments génériques ont été menées chez des volontaires sains, souvent en simples doses. Sont-elles vraiment applicables en terme d'efficacité chez nos patients ? Les auteurs ne semblent pas non plus d'accord sur les critères de mesures pharmacologiques ou pharmacodynamiques qui pourraient définir l'équivalence de deux formulations.** (Olling *et al.*, 1999). **Les informations, les précautions à prendre concernant certains groupes à risque avec les MAE de référence (insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, personnes âgées, polythérapies et interactions...) sont-elles directement transposables avec les médicaments génériques ? La substitution d'un princeps par un médicament générique peut théoriquement engendrer une variation de  $\pm 20$  p. 100 des taux sanguins ; quel est l'ampleur de la variation lors du passage d'un médicament générique à un autre ? En passant d'un extrême à l'autre, les concentrations plasmatiques pourraient diminuer de 35 p. 100. Quelles conséquences en terme d'efficacité et de tolérance ? Certains MAE ont un index thérapeutique étroit (surtout phénytoïne, carbamazépine et valproate) ; il est possible qu'un changement de biodisponibilité lié à un changement d'excipient puisse entraîner des variations sériques et une modification de l'efficacité clinique. Certains excipients qualifiés de « excipients à effets notoires » (excipients dont la présence dans un médicament entraîne des précautions d'emploi chez certains types de patients) sont susceptibles d'entraîner des réactions allergiques ou d'intolérances différentes de celles du médicament princeps et non testées. La seule mention qui en est faite est souvent « contre indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants ». Les études pharmacologiques publiées donnent parfois des résultats contradictoires, elles concernent évidemment le plus souvent des produits anciens (Rosenbaum *et al.*, 1994 ; Revankar *et al.*, 1999 ; Olling *et al.*, 1999 ; Burkhardt *et al.*, 2004 ; Dhanaraj *et al.*, 2004). Certains travaux concluent à l'existence de différences pouvant influencer la survenue**

A. BIRABEN *et coll.*



la prescription par le médecin d'un MAE, substitué par le pharmacien, qui devient donc un prescripteur sans en informer le médecin. Une responsabilisation du pharmacien pourrait se faire (comme cela a été proposé en Suède) si le pharmacien faisait signer au patient un consentement éclairé de substitution ; une telle procédure obligerait en outre à une information des patients par le pharmacien. La pharmacovigilance des médicaments génériques sera elle aussi plus difficile à faire correctement.

## CONCLUSIONS

Les neurologues sont inquiets de l'arrivée des médicaments génériques en épileptologie pour de multiples raisons : les options thérapeutiques leur échappent en partie compte tenu de la méconnaissance de la situation pratique (substitution d'un médicament générique par un autre au gré des marchés). L'équivalence légale n'est pas l'équivalence clinique. Or, la survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences parfois graves et l'épilepsie ne peut pas être comparée à l'hypertension artérielle dans ses modalités de traitement, encore moins à une pathologie aigue nécessitant qu'un traitement de courte durée. La dimension symbolique de la prescription est totalement occultée par la réflexion strictement limitée au questionnement pharmacologique et à la maîtrise des coûts. Le choix d'un traitement est toujours, pour un épileptologue, un choix individualisé et des raisons psychologiques peuvent avoir chez certains patients fragiles, un effet déséquilibrant, irrationnel mais réel. Environ un neurologue sur cinq a répondu à cette enquête, ce qui lui confère une certaine représentativité à défaut d'une véritable pertinence statistique. Notre enquête appelle une évaluation rigoureuse des conséquences de la substitution dans l'épilepsie, ne serait-ce que pour en démontrer la pertinence économique. Pour conclure, on notera que de très nombreuses sociétés savantes étrangères ont jugé inappropriée la substitution d'un médicament antiépileptique chez un patient bien équilibré. Le principe de précaution ne devrait-il pas s'appliquer dans certaines pathologies ?

## RÉFÉRENCES

- Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. (1990). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 40 (11): 1641-3 [No authors listed].
- BURKHARDT RT, LEPPIK IE, BLESIK K, SCOTT S, GAPANY SR, CLOYD JC. (2004). Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology*, 63: 1494-1496.
- CRAWFORD P, HALL WW, CHAPPELL B, COLLINGS J, STEWART A. (1996). Generic prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure*, 5: 1-5.
- DHANARAJ M, JAYAVELU A. (2004). Non-equivalence of bioavailability between generic and branded form of sodium valproate. *Neuro India*, 52: 398.

GILMAN JT, ALVAREZ LA, DUCHOWNY M. (1993). Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology*, 43: 2696-2697.

GODWIN M. (2005). The importance of brand continuity in epilepsy drugs. *Nurs Times*, 101: 26.

HASKINS LS, TOMASZEWSKI KJ, CRAWFORD P. (2005). Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 7: 98-105.

JOIST BC, HOLVES GL. (2004). Prescribing Antiepileptic Drugs. Should patients be switched on the basis of cost? *CNS Drugs*, 18: 617-628.

KRAMER G, DENNING D, SCHMIDT D et al. (2005). Generics in Antiepileptic Drug Therapy: What has to be considered? *Akt Neurol*, 32: 275-278.

KOCH G, ALLEN JP. (1978). Untoward effects of generic carbamazepine therapy. *Arch Neurol*, 44: 578-579.

LAM YW, ERESHEFSKY L, TONEY GB, GONZALES C. (2001). Branded versus generic clobazam: bioavailability comparison and inter-changeability issues. *J Clin Psychiatry*, 62: 18-22.

MACDONALD JT. (1987). Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology*, 37: 1885.

MCFESEN R, BALTER J. (2001). Case report of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clobazam to a generic formulation. *Clin Ther*, 23: 1720-1731.

National Institute for Clinical Excellence Guideline. (2004). The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care. *Clinical Guideline*, 20.

OLEK KS, PENEY JK, SMITH LD, ANDERSON RL, DEAN JC, RIELA AR. (1992). Therapeutic bioequivalency study brand name versus generic carbamazepine. *Neurology*, 42: 1147-1153.

OLLING M, MESINGA TT, BARENCOS DM, GROEN C, LAKE OA, MEULENBELT J. (1999). Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Drug Dispos*, 20: 19-28.

REVAKAR SN, DESAI ND, BHATT AD et al. (1999). Comparison of absorption rate and bioavailability of two brands of carbamazepine. *J Assoc Physicians India*, 47: 699-702.

ROSENBAUM DH, ROMAN AJ, TUCHMAN L, FRENCH JA. (1994). Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. *Epilepsia*, 35: 656-660.

SACHOED RC, BLENDIUK G. (1987). Generic versus branded carbamazepine. *Lancet*, 20: 1432.

SHERWOOD-BROWN E, SHELLHORN E, SUPPES T. (1998). Gastrointestinal side effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry*, 31: 114.

SUPAKIT O, AMORNCHITKOOK M, KACHAREK S. (1987). Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother*, 31: 548-552.

VADNEY VJ, KRAUSHAAR KW. (1997). Effects of switching from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. *Ment Retard*, 35: 468-472.

WELTY TE, PICKERING PR, HALE BC, ARAZI R. (1992). Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacother*, 26: 775-777.

WILDER BJ, LEPPICK I, HIETPAS TJ, CLOYD JC, RAMONITIS EJ, COOK J. (2001). Effects of food on absorption of Dilantin Kapsel and Mylan extended phenytoin sodium capsules. *Neurology*, 58: 582-589.

WILNER AN. (2004). Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*, 5: 995-998.

WOLF P, MAY T et al. (1992). Steady state concentrations and diurnal fluctuations of carbamazepine in patients after different slow release formulations. *Arzneimittelforschung*, 42: 284-288.

YU BP, CHONG YS, MAGUIRE GA. (2004). Is generic fluoxetine effective? *J Affect Disord*, 81: 185-186.

A. BIRABEN et coll.

## ANNEXE C :

---

REBOIS Claudia  
19, rue de l'Abbé Marchal  
57420 FÉY  
Tél : 06.59.17.88.84  
Mail : [claudiarebois@gmail.com](mailto:claudiarebois@gmail.com)

Féy, le 31 janvier 2012,

Madame, Monsieur

Je me permets de solliciter votre participation dans le cadre de ma thèse d'exercice, en vue de passer le diplôme d'état de docteur en pharmacie, qui traitera de la substitution des traitements antiépileptiques. Elle sera accompagnée de questionnaires adressés à des professionnels de santé ainsi qu'à des patients.

Ce travail est présidé et dirigé par le Professeur Labrude de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Ce questionnaire a pour but de recueillir votre opinion face à un sujet qui a fait débat ces dernières années, les génériques des antiépileptiques. En effet certaines publications ont émis des réserves quant à l'utilisation de génériques dans le traitement de l'épilepsie.

Mon travail visera à effectuer un état des lieux entre les génériques et leurs princeps que ce soit du point de vue des patients, des neurologues et des pharmaciens, mais aussi de répertorier et d'analyser les sources des effets indésirables dus à la substitution et enfin proposer des solutions pour améliorer l'acceptation des génériques par les patients et certains professionnels de santé.

Au total neuf questions vont vous être soumises ainsi qu'un champ libre dans lequel vous pourrez faire part de vos remarques ou de vos suggestions.

En acceptant de participer à cette étude, vous apportez des réponses, non seulement grâce à votre implication directe dans la prescription ou non de génériques dans le traitement de l'épilepsie, mais aussi grâce à votre expérience clinique. Des réponses qui seront utiles, pour renforcer et améliorer les relations interprofessionnelles médecins-pharmaciens, mais aussi pour ouvrir la réflexion sur la substitution d'autres traitements au long cours de pathologies comme l'hypothyroïdie par exemple, qui a suscité une enquête de l'ANPS (anciennement l'ANSM) courant 2010 concernant la substitution du LEVOTHYROX® par son générique.

Surtout, votre participation m'est indispensable pour réussir ma thèse et je ne manquerai pas de vous faire parvenir les résultats de ce questionnaire à l'issue de leur analyse.

Je reste à votre disposition pour toutes vos questions par téléphone ou par mail ou par courrier à l'adresse suscitée.

En espérant recevoir votre questionnaire rempli avec l'enveloppe timbrée que je vous joins, je vous prie de croire Madame, Monsieur à l'expression de mes sincères salutations.

Claudia REBOIS

## ANNEXE D :

### QUESTIONNAIRE SUR LA PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE : INFORMATIONS RECUEILLIES AUPRÈS DE NEUROLOGUES

1. Si vous ne souhaitez pas répondre à ce questionnaire veuillez cocher cette case et renvoyer le questionnaire avec l'enveloppe affranchie ci jointe.

Je ne souhaite pas répondre à ce questionnaire

2. Prescrivez vous en DCI (Dénomination Commune Internationale) dans le cas d'un traitement de l'épilepsie?

- Jamais
- Rarement (moins de 25% des patients)
- Parfois (pour 25 à 50% des patients)
- Souvent (pour 50 à 75% des patients)
- Habituellement (plus de 75% des patients)

3. Spécifiez vous que vos prescriptions soient non substituables ?

oui  non

a) Si oui, pour quelles molécules ?

- Lévétiracétam KEPPRA®
- Valproate de sodium DEPAKINE CHRONO®
- Gabapentine NEURONTIN®
- Carbamazépine TEGRETOL®
- Lamotrigine LAMICTAL®
- Oxcarbazépine TRILEPTAL®
- Topiramate EPITOMAX®

b) Pour quelles raisons, prescrivez vous certains anti épileptiques avec la mention non substituable ?

- recrudescence des crises chez un patient stabilisé
- refus du patient
- apparition d'effets secondaires nouveaux
- autres :
  - troubles gastro intestinaux :  oui  non
  - prise de poids :  oui  non
  - troubles neuro-psychiques (somnolence, céphalée, vertiges, asthénie, dépression, nervosité...) :  oui  non

- allergie :  oui  non
- hépato toxicité :  oui  non
- troubles hématologiques :  oui  non

4. Deux médicaments sont bioéquivalents si les bornes d'acceptation de l'intervalle de confiance à 90% du ratio « médicament générique/princeps » calculées pour la moyenne de plusieurs paramètres pharmacocinétiques clés tels que l'aire sous la courbe (AUC ou SSC), la concentration plasmatique maximale (Cmax) et le temps nécessaire pour atteindre Cmax (Tmax) sont inclus dans l'intervalle [-20% ;+25%].

- a) Saviez-vous qu'il existait une marge ?  oui  non
- b) Vous attendiez vous à une copie conforme ?  oui  non
- c) Selon vous, quelle marge vous semblerez « juste » ?  
 .....
- d) La marge fixée vous pose-t-elle problème :
- Quant à l'efficacité :  oui  non
  - Quant à la tolérance :  oui  non

5. Le fait que le pharmacien remplace le médicament de référence par un générique a-t-il été à l'origine de :

- Consultations supplémentaires :  oui  non
- Appel téléphonique du patient :  oui  non
- Stress du patient :  oui  non

6. Avez vous déjà eu des patients qui ont rapporté des problèmes rencontrés au cours d'un traitement avec des génériques antiépileptiques ?

- oui  non

• S'agissait-il le plus souvent :

- d'un passage du princeps au générique ?
- d'un passage d'un générique à un autre générique ?

7. Pensez-vous que la substitution d'un princeps par un générique puisse entraîner des erreurs dans la prise du traitement chez vos patients ?

- jamais rarement parfois souvent
- toujours

a) Si oui, de quel type d'erreurs s'agirait-il ?

- erreur sur le nom du médicament





# ÉPILEPSIE ET GÉNÉRIQUES : ENQUÊTE SUR LE RESSENTI DES PHARMACIENS D'OFFICINE, NEUROLOGUES ET PATIENTS

## EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX NEUROLOGUES (Résultats recueillis sur une période de 6 mois)

### INTRODUCTION :

La substitution des antiépileptiques est un sujet qui tient une place importante dans le contexte officinal. En effet, depuis l'envoi aux professionnels de santé, d'une lettre rédigée par l'AFSSAPS en 2007 concernant les risques de recrudescence de crises liés à la substitution, il était intéressant d'obtenir un regard nouveau sur la délivrance de ces médicaments.

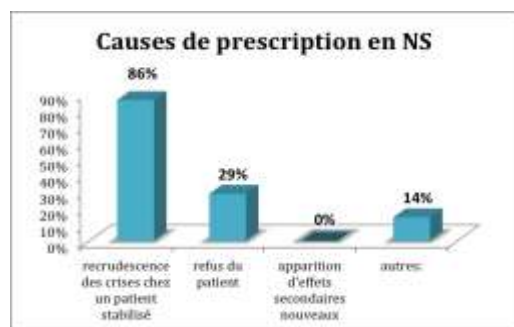
### MATÉRIEL ET MÉTHODE :

Enquête envoyée à 21 neurologues  
9 retours dont 2 ne souhaitant pas répondre à ce questionnaire (Il était nécessaire d'un point de vue statistique de laisser libre choix aux prescripteurs de répondre ou non à cette enquête)

Après relance téléphonique, 23, 81% n'ont pas souhaité répondre à ce questionnaire.

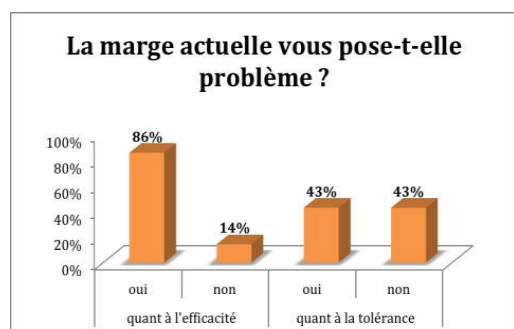
### RÉSULTATS :

100% des neurologues précisent que leurs prescriptions soient « non substituables ».

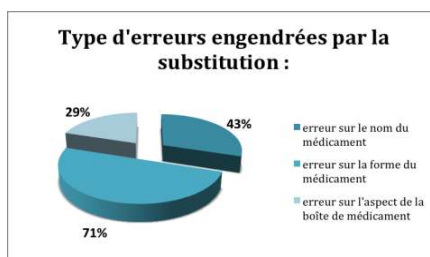


86% des neurologues s'accordent à dire que la cause de prescription en « non substituable » est la recrudescence de crises chez un patient stabilisé.

La marge de bioéquivalence fixée pose clairement un problème quant à l'efficacité du point de vue des neurologues (86%) contrairement à la tolérance qui divise les avis : autant de neurologues pensent que celle-ci peut poser ou non de problèmes (43%).



Le type d'erreurs le plus rapporté engendré par la substitution est l'erreur sur la forme des médicaments.



Près de 60% (57%) des neurologues considèrent que la substitution d'un princeps par un générique entraîne rarement des erreurs dans la prise des traitements.

### CONCLUSION :

Le nombre de retours obtenus suite à l'envoi des questionnaires étant faible, peut-on en déduire un manque d'intérêt pour le sujet ? Un manque de temps pour répondre au questionnaire ?

Les questions sur la bioéquivalence entre un générique et son princeps révèlent une problématique : 40% des neurologues ignoraient qu'il existait une marge. Ils proposent comme marge « juste », soit un intervalle de  $\pm 2\%$  voire  $\pm 10\%$ , tandis que certains ne souhaitent pas de marge. La marge actuelle pose problème par rapport à l'efficacité du médicament générique dans 86% des cas.

La substitution des antiépileptiques a été, pour la totalité des neurologues participant à l'enquête, source d'un stress du patient et d'appels téléphoniques.

D'après ces résultats, plusieurs questions doivent être posées : estime-t-on que ce sont des cas avérés dus à la substitution ? Est-ce une mesure préventive de la part des prescripteurs ? Y a-t-il une peur du médicament générique ?



## ANNEXE F :

---

REBOIS Claudia  
19, rue de l'Abbé Marchal  
57420 FÉY  
Tél : 06.59.17.88.84  
Mail : [claudiarebois@gmail.com](mailto:claudiarebois@gmail.com)

Féy, le 19 Avril 2012,

Madame, Monsieur

Je me permets de solliciter votre participation dans le cadre de ma thèse d'exercice, en vue de passer le diplôme d'état de docteur en pharmacie, qui traitera de la substitution des traitements antiépileptiques. Elle sera accompagnée de questionnaires adressés à des professionnels de santé ainsi qu'à des patients.

Ce travail est présidé et dirigé par le Professeur Labrude de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Ce questionnaire a pour but de recueillir votre opinion face à un sujet qui a fait débat ces dernières années, les génériques des antiépileptiques. En effet certaines publications médicales ont émis des réserves quant à l'utilisation de génériques dans le traitement de l'épilepsie.

Au total douze questions vont vous être soumises ainsi qu'un champ libre dans lequel vous pourrez faire part de vos remarques ou de vos suggestions.

En acceptant de participer à cette étude, vous apporterez des réponses, non seulement grâce à votre implication directe dans la prise ou non de génériques pour votre traitement, mais aussi car vous êtes acteur de votre santé. Des réponses qui seront utiles, pour renforcer et améliorer les relations interprofessionnelles médecins-pharmaciens et patients-pharmaciens, mais aussi pour ouvrir la réflexion sur la substitution d'autres traitement au long cours de pathologies comme l'hypothyroïdie par exemple, qui a suscité une enquête de l'ANSM courant 2010 concernant la substitution du LEVOTHYROX® par son générique.

Surtout, votre participation m'est indispensable pour réussir ma thèse et je ne manquerai pas de vous faire parvenir les résultats de ce questionnaire à l'issue de leur analyse. Ces résultats seront disponibles dans vos pharmacies.

Je reste à votre disposition pour toutes vos questions par téléphone ou par mail ou par courrier à l'adresse suscitée.

En espérant recevoir votre questionnaire rempli, je vous prie de croire Madame, Monsieur à l'expression de mes sincères salutations.

Claudia REBOIS

## Annexe G :

### RESSENTI DES PATIENTS CONCERNANT LA SUBSTITUTION DE LEUR TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE PAR DES GÉNÉRIQUES: ENQUÊTE DANS UNE OFFICINE

#### IDENTIFICATION DU PATIENT

1. Quel est votre sexe ?  masculin  féminin
2. Quelle est votre tranche d'âge ?
- moins de 20 ans
  - entre 20 et 40 ans
  - entre 40 et 50 ans
  - entre 50 et 70 ans
  - plus de 70 ans
3. Depuis combien de temps êtes vous sous traitement antiépileptique ?
- moins d'un an
  - moins de 5 ans
  - entre 5 et 10 ans
  - plus de 10 ans

#### LES GÉNÉRIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES : EXPÉRIENCE ET RESSENTI

4. Quel est votre traitement antiépileptique ?
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> NEURONTIN <sup>®</sup> gabapentine            | <input type="checkbox"/> VALIUM <sup>®</sup> diazépam      |
| <input type="checkbox"/> TÉGRÉTOL <sup>®</sup> carbamazépine           | <input type="checkbox"/> RIVOTRIL <sup>®</sup> clonazépam  |
| <input type="checkbox"/> DÉPAKINE CHRONO <sup>®</sup> acide valproïque | <input type="checkbox"/> URBANYL <sup>®</sup> clobazam     |
| <input type="checkbox"/> MICROPAKINE <sup>®</sup> valproate de sodium  | <input type="checkbox"/> LYRICA <sup>®</sup> prégabaline   |
| <input type="checkbox"/> DI-HYDAN <sup>®</sup> phénytoïne              | <input type="checkbox"/> LAMICTAL <sup>®</sup> lamotrigine |
| <input type="checkbox"/> KEPPRA <sup>®</sup> lévétiracétam             | <input type="checkbox"/> ÉPITOMAX <sup>®</sup> topiramate  |
| <input type="checkbox"/> SABRIL <sup>®</sup> vigabatrin                | <input type="checkbox"/> AUTRES : .....                    |
| <input type="checkbox"/> TRILEPTAL <sup>®</sup> oxcarbazépine          |  |
| <input type="checkbox"/> ZARONTIN <sup>®</sup> éthosuximide            |  |
5. Votre pharmacien vous propose-t-il les génériques ?
- oui  non
6. Vous arrive-t-il de prendre des génériques dans le cadre de votre traitement contre l'épilepsie ?
- jamais  rarement  parfois  souvent  toujours

7. Concernant votre prescription, votre médecin spécifie-t-il que les médicaments prescrits doivent être non substituables ?

jamais       rarement       parfois       souvent        
toujours

8. Après une délivrance de médicaments génériques vous est-il déjà arrivé d'avoir fait des erreurs dans la prise des médicaments ?

oui       non

Si oui, de quel type de erreur s'agissait-il ?

- erreur sur nom du médicament
- erreur sur forme du médicament : couleur, goût, ...
- erreur sur l'aspect de la boîte du médicament

9. La prise d'un générique a-t-il été à l'origine de :

- consultations supplémentaires :       oui       non
- d'appel téléphonique au médecin :       oui       non
- d'un stress :       oui       non

Si oui, était-ce lors :

- du passage d'un médicament de marque à un générique
- du passage d'un générique d'un laboratoire à un générique d'un autre laboratoire

10. Au moment de la prise de ce générique avez vous déjà rencontré :

- Des récurrences de crises :       oui       non
- L'apparition d'effets secondaires nouveaux :       oui       non
- Lesquels ? :

Troubles gastro intestinaux       oui       non  
Prise de poids       oui       non  
Troubles neuro-psychiques (sommolence, céphalée, vertiges, asthénie, dépression, nervosité...)       oui       non  
Allergie       oui       non  
Hépatotoxicité       oui       non  
Troubles hématologiques       oui       non

11. Depuis que vous êtes suivi(e) pour votre épilepsie avez-vous déjà été confronté(e), lors d'un changement de marque d'un générique à :

- Des récurrences de crises :       oui       non
- L'apparition d'effets secondaires nouveaux :       oui       non

12. Aujourd'hui, en parlant des médicaments génériques vous diriez que vous leur faites :

tout à fait  
confiance

plutôt confiance

peu confiance

pas  
confiance

**AUTRES SUGGESTIONS ET REMARQUES :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Merci d’avoir consacré un peu de votre temps pour répondre à ce questionnaire.

## ANNEXE H :

### RESSENTI DES PATIENTS CONCERNANT LA SUBSTITUTION DE LEUR TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE PAR DES GÉNÉRIQUES: ENQUÊTE DANS UNE OFFICINE

#### IDENTIFICATION DU PATIENT

1. Quel est votre sexe ?  masculin  féminin *mé en oct. 1990*
2. Quelle est votre tranche d'âge ?
- moins de 20 ans  
 entre 20 et 40 ans  
 entre 40 et 50 ans  
 entre 50 et 70 ans  
 plus de 70 ans
3. Depuis combien de temps êtes vous sous traitement antiépileptique ?
- moins d'un an  
 moins de 5 ans  
 entre 5 et 10 ans  
 plus de 10 ans

#### LES GÉNÉRIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES : EXPÉRIENCE ET RESENTI

4. Quel est votre traitement antiépileptique ?
- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> NEURONTIN® gabapentine            | <input type="checkbox"/> VALIUM® diazépam                 |
| <input type="checkbox"/> TÉGRÉTOL® carbamazépine           | <input type="checkbox"/> RIVOTRIL® clonazépam             |
| <input type="checkbox"/> DÉPAKINE CHRONO® acide valproïque | <input type="checkbox"/> URBANYL® clobazam                |
| <input type="checkbox"/> MICROPAKINE® valproate de sodium  | <input type="checkbox"/> LYRICA® prégabaline              |
| <input type="checkbox"/> DI-HYDAN® phénytoïne              | <input checked="" type="checkbox"/> LAMICTAL® lamotrigine |
| <input type="checkbox"/> KEPPRA® lévétiracétam             | <input checked="" type="checkbox"/> ÉPITOMAX® topiramate  |
| <input type="checkbox"/> SABRIL® vigabatrin                | <input type="checkbox"/> AUTRES : .....                   |
| <input type="checkbox"/> TRILEPTAL® oxcarbazépine          |   |
| <input type="checkbox"/> ZARONTIN® éthosuximide            |   |
5. Votre pharmacien vous propose-t-il les génériques ?
- oui  non
6. Vous arrive-t-il de prendre des génériques dans le cadre de votre traitement contre l'épilepsie ?
- jamais  rarement  parfois  souvent  toujours  
*par ignorance*
7. Concernant votre prescription, votre médecin spécifie-t-il que les médicaments prescrits doivent être non substituables ?
- jamais  rarement  parfois  souvent  toujours  
*et je lui rappelle*

8. Après une délivrance de médicaments génériques vous est-il déjà arrivé d'avoir fait des erreurs dans la prise des médicaments ?

oui

non

Si oui, de quel type de erreur s'agissait-il ?

erreur sur nom du médicament

erreur sur forme du médicament : couleur, goût, ...

erreur sur l'aspect de la boîte du médicament

9. La prise d'un générique a-t-il été à l'origine de :

consultations supplémentaires :

oui

non

d'appel téléphonique au médecin :

oui

non

d'un stress :

oui

non

*d'inattention et d'ignorance*

Si oui, était-ce lors :

du passage d'un médicament de marque à un générique

du passage d'un générique d'un laboratoire à un générique d'un autre laboratoire

10. Au moment de la prise de ce générique avez vous déjà rencontré :

• Des récurrences de crises :

oui

non

• L'apparition d'effets secondaires nouveaux :

oui

non

○ Lesquels ? :

Troubles gastro intestinaux

oui

non

Prise de poids

oui

non

Troubles neuro-psychiques (sommolence, céphalée, vertiges, asthénie, dépression, nervosité...)

oui

non

Allergie

oui

non

Hépatotoxicité

oui

non

Troubles hématologiques

oui

non

*Surtout, de redoubler de vigilance,*

11. Depuis que vous êtes suivi(e) pour votre épilepsie avez-vous déjà été confronté(e), lors d'un changement de marque d'un générique à :

• Des récurrences de crises :

oui

non

• L'apparition d'effets secondaires nouveaux :

oui

non

12. Aujourd'hui, en parlant des médicaments génériques vous diriez que vous leur faites :

tout à fait confiance

plutôt confiance

peu confiance

pas confiance



## AUTRES SUGGESTIONS ET REMARQUES :

Les traitements antiépileptiques sont à prendre avec une très grande prudence. D'une part, parce que pour arriver à maîtriser les crises, il est nécessaire de prendre et modifier souvent le traitement (nom et dosage). Les effets secondaires sont nombreux, une qualité de vie est liée à un bon résultat (alimentaire, sommeil, activité, entourage...). Les transitions ~~sont~~ les d'un changement de médicaments et/ou dosage doivent se faire sans altérer le comportement du patient. D'autre part, la médecine a beaucoup évolué dans ce domaine mais le cerveau reste encore à découvrir. Pourquoi subitement vouloir intégrer les génériques alors qu'il a fallu trouver le « bon » médicament après de longues et difficiles années. C'est comme si, d'un coup de baguette magique, le générique serait aussi efficace ? qui peut le dire ? C'est un changement dans le traitement qui ne doit pas être pris à la légère. Il ~~peut y avoir~~ <sup>peut y avoir</sup> beaucoup d'effets secondaires et de risques non connus. Les conséquences peuvent être irréversibles <sup>et irréversibles</sup> en cas de problèmes. Il est inconcevable de prendre d'autres risques surtout lorsque le traitement NS est très efficace. Générique = Baderie, salde pour ma part. Je souhaite avoir vos résultats sur les questions 10 et 11

Merci d'avoir consacré un peu de votre temps pour répondre à ce questionnaire.

## ÉPILEPSIE ET GÉNÉRIQUES : ENQUÊTE SUR LE RESENTI DES PHARMACIENS D'OFFICINE, NEUROLOGUES ET PATIENTS

### EXPLOITATION DU QUESTIONNAIRE DESTINÉ AUX PATIENTS (Résultats recueillis sur une période de 6 mois)

#### INTRODUCTION :

La substitution des antiépileptiques est un sujet qui tient une place importante dans le contexte officinal. En effet, depuis l'envoi aux professionnels de santé, d'une lettre rédigée par l'AFSSAPS en 2007 concernant les risques de recrudescence de crises liés à la substitution, il était intéressant d'obtenir un regard nouveau sur la délivrance de ces médicaments.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODE :

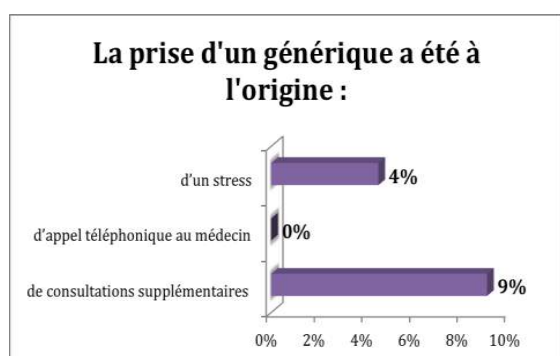
Il a été mis en application au cours de mon stage officinal de 6<sup>ème</sup> année de janvier à juin 2012 dans une officine messine. Trois officines ont eu la gentillesse de sélectionner les patients épileptiques afin de leur soumettre cette enquête : toutes trois sont situées aux environs de Metz.

Au total, 22 réponses ont été obtenues.

#### RÉSULTATS :

Lors de cette enquête, 55% des patients interrogés étaient des hommes contre 45% de femmes. La tranche d'âge la plus récurrente était « entre 40 et 50 ans » pour 41% des patients.

64% des patients suivent leur traitement contre l'épilepsie depuis plus de 10 ans. Les principaux traitements rencontrés lors de cette enquête furent le valproate de sodium DÉPAKINE CHRONO® et la lamotrigine LAMICTAL®.



La prise d'un générique a été à l'origine de consultations supplémentaires dans 9% des cas et d'un stress dans 4% des cas.



Seulement 2 personnes ont admis s'être trompées suite à la délivrance de génériques, l'une sur le nom du médicament, l'autre sur la forme du médicament.

Finalement, cette question montre le ressenti des patients face aux génériques, et permet de conclure qu'environ un patient sur 2 fait plutôt confiance aux génériques.

#### CONCLUSION :

Pour ce questionnaire, deux profils se dessinent : un pour et un contre les génériques. On trouve les patients qui acceptent « toujours » les génériques et ceux qui ne les acceptent « jamais », et respectivement dans des proportions quasi similaires. Les patients acceptant le médicament générique n'ont « jamais » d'ordonnances avec la mention « non substituable » contrairement aux patients refusant les génériques qui eux, ont des prescriptions « toujours » non substituable. Mais est-ce à la demande du patient ou suivant l'avis du neurologue ?

Concernant les effets indésirables pouvant apparaître suite à la prise d'un générique antiépileptique, les réponses obtenues doivent être considérées avec précautions car souvent les patients font un amalgame entre les effets dus à la molécule et ceux dus réellement au médicament générique. Il est toujours difficile d'évaluer les effets indésirables dus aux génériques.

Enfin, les patients qui prennent les médicaments génériques pour traiter leur épilepsie n'ont pas plus de problèmes et en sont satisfaits.



## ANNEXE J :

### ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIENS D'OFFICINE DANS LE CADRE D'UNE THÈSE SUR LA SUBSTITUTION DES ANTIÉPILEPTIQUES.

Un générique est un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en principe actif et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence. L'Autorisation de Mise sur le Marché d'un générique découle de plusieurs études pharmacocinétiques démontrant alors la bioéquivalence de celui-ci avec le princeps, c'est la biodisponibilité comparable. Cependant, une marge est établie pour la biodisponibilité d'un générique par rapport à sa référence. C'est un intervalle de confiance à 90% qui revient à placer les paramètres de biodisponibilité entre 80 et 125%.

Ces dernières années, le cas des génériques fait débat. En effet, certains professionnels de santé ont émis des réserves quant à l'utilisation des génériques des antiépileptiques. L'épilepsie est une pathologie qui se caractérise principalement par des crises d'épilepsie. La survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences graves pour le malade. La moindre variation en principe actif dans la concentration sanguine peut être très préjudiciable pour le patient. L'intervalle de bioéquivalence entre un générique et un princeps peut ainsi induire des variations du taux plasmatique sanguin du principe actif ce qui peut être problématique dans le cas d'une substitution lors d'un traitement antiépileptique.

La rédaction de cette thèse a pour but de synthétiser les points essentiels à travers des généralités concernant l'épilepsie, les traitements de l'épilepsie ainsi que les médicaments génériques. Par le biais de questionnaires seront recueillis et analysés : les ressentis des professionnels de santé impliqués, comme les pharmaciens d'officine et les neurologues, ainsi que celui des patients.

Grâce à la collaboration de Pharmagest®, la mise en ligne de ce questionnaire me permettra d'avoir un grand nombre de réponses je l'espère.

Merci d'avance pour votre aide.

Claudia REBOIS  
Étudiante en 6<sup>ème</sup> année  
Faculté de Pharmacie Nancy

#### Identification

1. Quelle est votre qualification ?

- pharmacien titulaire
- pharmacien adjoint
- préparateur
- étudiant

2. Dans quelle tranche d'âge situez-vous la majorité de vos patients épileptiques ?

- moins de 35 ans
- entre 35 et 40 ans

- entre 50 et 70 ans
- plus de 70 ans

3. Comment définiriez vous votre pharmacie ?

- pharmacie rurale
- pharmacie de ville
- pharmacie au sein d'un centre commercial

### Sources d'informations prioritaires sur les médicaments génériques

4. Les informations existantes sur les médicaments génériques destinés aux professionnels de santé vous paraissent :

- tout à fait satisfaisantes
- satisfaisantes
- moyennement satisfaisantes
- peu satisfaisante

5. Ces sources sont :

- visiteurs médicaux
- base de données médicamenteuses (Vidal, Clickadoc, Banque Claude Bernard...)
- guide et autres supports issus des organismes d'Assurance Maladie, du Ministère de la Santé ou des Instances Ordinales (guide des équivalents thérapeutiques, répertoire ANSM ...)
- Presse médicale ou pharmaceutique
- CESPARM
- Autres

### Ressenti du pharmacien

6. De manière générale, les informations des laboratoires pharmaceutiques sur les médicaments génériques vous permettent elles de procéder plus facilement à la substitution (par exemple, les informations sur les données de bioéquivalence des médicaments seraient des arguments de vente) ?

- oui  non

7. Avez vous eu, en tant que professionnel de santé, des appréhensions vis à vis des génériques ou certaines de leurs formes lors des 1ères commercialisations?

- oui  non

Si oui pourquoi ?

- confusion des médicaments due à un conditionnement primaire et/ou une galénique différente
- mauvaise acceptation des patients : relation patient/pharmacien

Autres

8. À travers les expériences personnelles de certains de vos patients avec les génériques, l'image que vous aviez de ces médicaments a-t-elle été modifiée au fil des années ?

- positivement  
 négativement  
 n'a pas été modifiée

9. Pensez vous que le droit de substitution a apporté un changement dans la relation pharmacien/patient ?

oui  non

10. En cas d'effets indésirables rapportés par les patients, un formulaire à remplir en ligne vous inciterait-il plus à faire des déclarations de pharmacovigilance ?

oui  non

### Délivrance des médicaments génériques antiépileptiques

11. Parmi vos délivrances de médicaments antiépileptiques, quel est le pourcentage d'ordonnances comportant au moins un générique ?

moins de 25%  entre 25 et 50%  entre 50 et 75%   
plus de 75%

12. Parmi vos délivrances de médicaments antiépileptiques, quel est le pourcentage d'ordonnances comportant au moins une mention non substituable ?

moins de 25%  entre 25 et 50%  entre 50 et 75%   
plus de 75%

13. Proposez vous spontanément les médicaments génériques antiépileptiques ?

oui  non

### Acceptation des patients

14. Comment jugez vous, de manière générale, l'acceptation par les patients de la substitution de leur traitement antiépileptique ?

Bonne  Moyenne   
Mauvaise

15. Avez vous déjà eu des patients qui ont rapporté des problèmes rencontrés au cours d'un traitement avec des génériques antiépileptiques ?

oui  non

a. Si oui quels étaient les DCI concernées ?

Valproate de sodium	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Acide valproïque	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Gabapentine	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Carbamazépine	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Oxcarbazépine	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Topiramate	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Lamotrigine	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Lévétiracétam	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Autres :		

b. S'agissait-il le plus souvent :

- d'un passage du princeps au générique ?
- d'un passage d'un générique à un autre générique ?

16. Quels sont généralement les motifs de refus des génériques par les patients épileptiques ?

- génériques assimilés à des sous médicaments (manque de confiance)
- confusion des patients du fait que certains génériques ne respectent pas la galénique du princeps (goût, sécabilité, forme, couleur...)
- nom du générique différent de celui du médicament de référence
- conditionnement primaire différent
- chez des patients stabilisé, la peur du changement du traitement et de voir réapparaître de nouveaux effets indésirables ou une recrudescence des crises
- Autres

17. Avez vous déjà dû prévenir les médecins que des patients se plaignaient des génériques ?

- oui
- non

a. Si oui, dans quelles proportions ?

- moins de 25%
- entre 25 et 50%
- entre 50 et 75%
- plus de 75%

b. Quels genres de problèmes ?

- recrudescence de crises après passage d'un princeps à son générique
- manifestation plus soutenue des effets indésirables
- apparition de nouveaux effets indésirables
- autre

18. Quel est le pourcentage de refus de substitution de la part des patients pour un traitement antiépileptique ?

- moins de 25%
- entre 25 et 50%
- entre 50 et 75%
- plus de 75%

19. Les patients qui ont rencontré des problèmes avec leur générique antiépileptique, associent-ils ces problèmes à tous les génériques, et par conséquent les refusent-ils plus facilement voire systématiquement?

oui

non

20. Les patients qui ont été sensibilisés aux génériques, l'ont été par :

des campagnes de publicité

leur médecin traitant

leur neurologue

aspect financier

autre

## ANNEXE K : TABLEUR EXCEL FOURNI PAR PHARMAGEST INTERACTIVE® SUITE A L'ENQUÊTE AUPRÈS DES PHARMACIENS

### Vous êtes :

Titulaire	219	40%
Adjoint	239	43%
Préparateur	84	15%
Etudiant	9	2%
	551	100%

### La pharmacie est située :

En zone urbaine	288	52%
En zone rurale	222	40%
Dans un centre commercial	40	7%
sans réponse	1	0%
	551	100%

### QUESTION 1 : Dans quelle tranche d'âge situez-vous la majorité de vos patients épileptiques ?

moins de 35 ans  
entre 35 et 40 ans  
entre 50 et 70 ans  
plus de 70 ans  
sans réponse

		Titulaires		Adjoints		Préparateurs		Etudiants		Total	
		29	13%	64	27%	20	24%	3	33%	116	21%
		106	48%	113	47%	50	60%	5	56%	274	50%
		74	34%	58	24%	13	15%	1	11%	146	26%
		4	2%	0	0%	0	0%	0	0%	4	1%
		6	3%	4	2%	1	1%	0	0%	11	2%
		219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

### QUESTION 2 : Les informations existantes sur les médicaments génériques destinées aux professionnels de santé vous paraissent :

tout à fait satisfaisantes  
satisfaisantes  
moyennement satisfaisantes  
peu satisfaisantes  
sans réponse

33	15%	10	4%	7	8%	1	11%	51	9%
84	<b>38%</b>	87	36%	31	<b>37%</b>	3	33%	205	<b>37%</b>
66	30%	104	<b>44%</b>	32	<b>38%</b>	5	<b>56%</b>	207	<b>38%</b>
33	15%	36	15%	12	14%	0	0%	81	15%
3	1%	2	1%	2	2%	0	0%	7	1%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 3 : Les sources d'informations proviennent en majorité : réponses multiples**

des visiteurs médicaux  
des bases de données médicamenteuses (Vidal, Clickadoc, Banque Claude Bernard...)

80	37%	78	33%	29	35%	2	22%	189	34%
138	<b>63%</b>	168	<b>70%</b>	56	<b>67%</b>	8	<b>89%</b>	370	<b>67%</b>

des guides et autres supports issus des organismes d'Assurance Maladie, du Ministère de la Santé ou des Instances Ordinales (guide des équivalents thérapeutiques, répertoire ANSM ...)  
de la presse médicale ou pharmaceutique du CESPARM  
Autres  
sans réponse

62	28%	51	21%	15	18%	3	33%	131	24%
130	59%	123	51%	42	50%	3	33%	298	54%
15	7%	10	4%	2	2%	0	0%	27	5%
7	3%	4	2%	2	2%	0	0%	13	2%
4	2%	1	0%	3	4%	0	0%	8	1%
436		435		149		16		1036	

Si vous avez coché "autres", merci de préciser

c'est quoi 1 pharmacien selon vous ?	brochures donnees par les labos	du client					
JIM.fr	délégués pharmaceutiques	par revue médicale j'entend qu'il d'agit de Prescrire et du la pharmacovigilance de Toulouse (bip31).					
prescrire	internet vidal						
prescrire martindale	revue prescrire						
PRESSE QUOTIDIENNE	revue prescrire						
revue prescrire							

TELEVISION ET MEDIA NOUS ENVOIE DES INFO SANS QUE L ON SOIT AU COURANT										
<b>QUESTION 4 : De manière générale, les informations des laboratoires pharmaceutiques sur les médicaments génériques vous permettent elles de procéder plus facilement à la substitution ?</b>										
oui	95	43%	83	35%	34	40%	5	56%	217	39%
non	116	53%	149	62%	47	56%	4	44%	316	57%
sans réponse	8	4%	7	3%	3	4%	0	0%	18	3%
	219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%
<b>QUESTION 5 : Avez vous eu, en tant que professionnel de santé, des appréhensions vis à vis des génériques ou certaines de leurs formes lors des 1ères commercialisations ?</b>										
oui	137	63%	173	72%	61	73%	7	78%	378	69%
non	79	36%	61	26%	20	24%	2	22%	162	29%
sans réponse	3	1%	5	2%	3	4%	0	0%	11	2%
	219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%
<b>Si oui pourquoi ? (plusieurs réponses possibles)</b>										
défaut de concentration induisant des erreurs de dispensations	18	8%	33	14%	17	20%	1	11%	69	13%
confusion des médicaments due à un conditionnement primaire et/ou une galénique différente	71	32%	97	41%	39	46%	1	11%	208	38%
mauvaise acceptation des patients	116	53%	158	66%	55	65%	7	78%	336	61%
Autres	15	7%	25	10%	2	2%	0	0%	42	8%



sans réponse

Si vous avez coché "autres", merci de préciser

80	37%	63	26%	21	25%	2	22%	166	30%
		376		134		11		521	
baisse d'efficacite raportée		biodisponibilité des médicaments à marge therpaeutique étroite		Pas suffisamment d'information à propos des génériques					
biodisponibilité différente?		certain ees sont différents		PROVENANCE DES PRINCIPES ACTIFS NON ETABLIE					
concentration en principe actif pour les médicaments a marge trherapeutique étroite		Concentrations sériques sont elles équivalentes pour de faibles dosages (levothyrox)?							
dérèglement des doses de		confusion des patients d'où mauvaise observance, nos questionnements sur l'origine de la fabrication des génériques toujours un doute dans nos esprits et la peur toujours latente qu'il y ait un problème un jour ou l'autre...							
effets secondaires		DE PLUS EN PLUS D INCIDENTS SONT A DEPLORER AVEC L USAGE DE CERTAINS GENERIQUES							
hostilité de prescripteurs		desinformation des patients par les médecins.							
il y avait un doute sur le risque d'augmentation du nbre de crises sous generiques		différence réelle entre princeps et générique, ex: levothyrox							

lobbying des labos de princeps avec nouvelles formes galeniques et nouveaux dosages de princeps pour contrer le générique (plavix preterax biperidys etc...)	Les neurologues ont donné un avis, interdisant la substitution.						
marge thérapeutique étroite et dosage de pa non constant	Les neurologues ont donné un avis, interdisant la substitution.						
mention ns	lettre de l'ANSM, demandant de ne pas générer						
neurologues refus des génériques	marge thérapeutique étroite						
NON SUBSTITUABLE DES MEDECINS	marge thérapeutique étroite pour certains principes actifs						
note agence du médicament sur le risque de substituer ces molécules	médicaments microdosés ayant potentiellement une biodisponibilité différente donc peur d'une différence thérapeutique lors du switch						
ON NE PEUT PAS COMPRENDRE LE GÉNÉRIQUE	nom du médicament dispensé différent de celui prescrit						
peur des différences de biodisponibilité	PAS LA MÊME BIODISPONIBILITÉ						
pour les dosages faibles (ex levothyroxine)	pas la même efficacité						

REFUS DU GÉNÉRIQUE PAR LE MÉDECIN	pas les mm résultats au niveau dosages sanguins									
reticences des médecins généralistes et spécialistes	Potentielles différences de concentration en principe actif (cas du LEVOTHYROX et de son générique)									
risque de cumul de doses chez les patients : générique + princeps anciennement en stock	PROBLEME AU NIVEAU DE LA MARGE DE CONCENTRATION EN PRINCIPE ACTIF DU GÉNÉRIQUE PAR RAPPORT AU PRINCEPS									
sur produits à marge thérapeutique étroite	probleme de vitesse de liberation (lp ou "chrono"									
	produits à fenêtre thérapeutique étroite									
	provenance									
	surtout pour les formes à libération protégé??									
	39	18%	29	12%	14	17%	3	33%	85	15%
	54	25%	83	35%	32	38%	1	11%	170	31%
	121	55%	120	50%	34	40%	5	56%	280	51%
	5	2%	7	3%	4	5%	0	0%	16	3%
	219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

QUESTION 6 : À travers les expériences personnelles de certains de vos patients avec les génériques, l'image que vous aviez de ces médicaments a-t-elle été modifiée au fil des années ?

positivement  
 négativement  
 n'a pas été modifiée  
 sans réponse

**QUESTION 7 : Pensez vous que le droit de substitution a apporté un changement dans la relation pharmacien/patient ? :**

oui  
non  
sans réponse

171	78%	167	70%	60	71%	8	89%	406	74%
44	20%	64	27%	21	25%	1	11%	130	24%
4	2%	8	3%	3	4%	0	0%	15	3%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 8 : En cas d'effets indésirables rapportés par les patients, un formulaire à remplir en ligne vous inciterait-il plus à faire des déclarations de pharmacovigilance ?**

oui  
non  
sans réponse

174	79%	194	81%	68	81%	9	100%	445	81%
39	18%	40	17%	14	17%	0	0%	93	17%
6	3%	5	2%	2	2%	0	0%	13	2%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 9 : Parmi vos délivrances de médicaments antiépileptiques, quel est le pourcentage d'ordonnances comportant au moins un générique ?**

moins de 25%  
entre 25 et 50%  
entre 50 et 75%  
plus de 75%  
sans réponse

121	55%	123	51%	42	50%	5	56%	291	53%
45	21%	56	23%	20	24%	3	33%	124	23%
29	13%	38	16%	16	19%	1	11%	84	15%
19	9%	17	7%	2	2%	0	0%	38	7%
5	2%	5	2%	4	5%	0	0%	14	3%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 10 : . Parmi vos délivrances de médicaments antiépileptiques, quel est le pourcentage d'ordonnances comportant au moins une mention non substituable ?**

moins de 25%  
entre 25 et 50%  
entre 50 et 75%  
plus de 75%  
sans réponse

58	26%	64	27%	26	31%	5	56%	153	28%
47	21%	74	31%	20	24%	2	22%	143	26%
56	26%	67	28%	22	26%	2	22%	147	27%
55	25%	29	12%	13	15%	0	0%	97	18%
3	1%	5	2%	3	4%	0	0%	11	2%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 11 : Proposez vous spontanément les médicaments génériques antiépileptiques ?**

oui  
non  
sans réponse

135	62%	99	41%	43	51%	5	56%	282	51%
80	37%	137	57%	38	45%	4	44%	259	47%
4	2%	3	1%	3	4%	0	0%	10	2%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 12 : Comment jugez vous, de manière générale, l'acceptation par les patients de la substitution de leur traitement antiépileptique ?**

bonne  
moyenne  
mauvaise  
sans réponse

35	16%	25	10%	5	6%	0	0%	65	12%
87	40%	106	44%	41	49%	7	78%	241	44%
92	42%	105	44%	35	42%	2	22%	234	42%
5	2%	3	1%	3	4%	9	100%	20	4%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 13 : Avez vous déjà eu des patients qui ont rapporté des problèmes rencontrés au cours d'un traitement avec des génériques antiépileptiques ?**

oui  
non  
sans réponse

**Si oui quelles étaient les DCI concernées ? (plusieurs réponses possibles)**

Valproate de sodium  
Acide valproïque  
Gabapentine  
Carbamazépine  
Oxcarbazépine  
Topiramate  
Lamotrigine  
Lévétiracétam  
Autres  
sans réponse

**Si vous avez coché "autres", merci de préciser**

**S'agissait-il le plus souvent ?**

d'un passage du princeps au générique

d'un passage d'un générique à un autre générique  
sans réponse

oui	119	54%	124	52%	50	60%	3	33%	296	54%
non	95	43%	110	46%	30	36%	6	67%	241	44%
sans réponse	5	2%	5	2%	4	5%	0	0%	14	3%
	219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%
Valproate de sodium	89	41%	96	40%	38	45%	3	33%	226	41%
Acide valproïque	5	2%	10	4%	4	5%	1	11%	20	4%
Gabapentine	28	13%	21	9%	12	14%	0	0%	61	11%
Carbamazépine	29	13%	41	17%	15	18%	1	11%	86	16%
Oxcarbazépine	5	2%	7	3%	6	7%	0	0%	18	3%
Topiramate	11	5%	14	6%	4	5%	0	0%	29	5%
Lamotrigine	52	24%	57	24%	17	20%	1	11%	127	23%
Lévétiracétam	2	1%	8	3%	2	2%	0	0%	12	2%
Autres	1	0%	1	0%	1	1%	6	67%	9	2%
sans réponse	99	45%	119	50%	32	38%	0	0%	250	45%
	321		374		131		12			
	avec le valproate autogénérique!!!!				zypresca					
d'un passage du princeps au générique	108	49%	113	47%	39	46%	2	22%	262	48%
d'un passage d'un générique à un autre générique	2	1%	4	2%	4	5%	1	11%	11	2%
sans réponse	109	50%	122	51%	41	49%	6	67%	278	50%
	219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 14 : Quels sont généralement les motifs de refus des génériques par les patients épileptiques ? (réponses multiples)**

génériques assimilés à des sous médicaments  
 confusion des patients du fait que certains génériques ne respectent pas la galénique du princeps (goût, sécabilité, forme, couleur...)  
 nom du générique différent de celui du médicament de référence  
 conditionnement primaire différent

chez des patients stabilisés, la peur du changement du traitement et de voir réapparaître de nouveaux effets indésirables ou une recrudescence des crises

Autres  
 sans réponse

**Si vous avez coché "autres", merci de préciser**

96	44%	145	61%	40	48%	4	44%	285	52%
43	20%	77	32%	33	39%	7	78%	160	29%
34	16%	61	26%	20	24%	4	44%	119	22%
11	5%	32	13%	9	11%	1	11%	53	10%
174	79%	205	86%	62	74%	6	67%	447	81%
32	15%	23	10%	6	7%	0	0%	61	11%
4	2%	7	3%	6	7%	0	0%	17	3%
						22		22	4%
APPARITION DE NS SANS JUSTIFICATION		"le médecin est contre" cependant aucune mention sur l'ordonnance		les médecin on peur d'une déstabilisation.					
article d'un "saint" neurologue dans le journal est republicain		apparition de crises avec le générique qui n'existaient pas avec le princeps		Les specialistes qui disent aux patients de ne surtout pas substituer le princeps					
baisse d'efficacité rapportée		APPREHENSION DU PRESCRIPTEUR		leur medecin ne leur conseille pas					
conseil du medecin de ne pas en prendre		ce sont des personnes qui ont essaye les generiques mais desequilibre du traitement quite à la substitution		Pour les antiépileptiques l'essentiel des refus est du à des problemes de stabilisation lié à la prise de génériques.					

effets secondaires avec le générique	déconseillé par le spécialiste ou le généraliste	refus de générique par le prescripteur qui leur en a fait part				
émission de télévision ou article de presse	différence d'efficacité	REFUS LIÉ AU DIALOGUE DES PRESCRITEURS QUI SONT CONTRE LA SUBSTITUTION DES ANTI ÉPILEPTIQUES				
interdiction par le médecin, même si mention NS non mentionnée	Doute surtout induit par le prescripteur	résultats différents avec les génériques constatés par des neurologues!				
Je ne remplace JAMAIS les antiépileptiques par un autre. Si le patient est en générique, je le laisse. si le patient prend un princeps, je ne substitue pas.	génériques souvent décriés par le prescripteur					
je paie la secu donc...	le médecin leur demande de refuser les génériques					
la presse grand public	le médecin ne désire pas de changement: marge thérapeutique étroite et la suspicion sur certains génériques pour certains patients					
la réticence du médecin et l'opposition de la mention NS	LES ASSOCIATIONS D'ÉPILEPTIQUES QUI DÉCONSEILLENT FORTEMENT LES GÉNÉRIQUES					



Le médecin est "contre"	LES MEDIAS ET LES ORGANISMES DE SANTE NOUS ONT DECONSEILLE LA SUBSTITUTION; LES PATIENTS SONT AU COURANT						
le médecin ne veut pas de génériques	LES SPECIALISTES DECONSEILLERAIENT LA PRISE DE GNR VOIR INDIQUENT NS SUR L ORDO						
LE MEDECIN S OPPOSE	lettre envoyée aux neurologues, il y a 2 ou 3 ans						
le patient affirme que le medecin ne veut pas que le pharmacien substitue	Mention non substituable des neuros.... Meme si le generaliste ne l'inscrit pas : substitution impossible. Problème des leaders d'opinion...						
le prescripteur l'interdit	mention non substituable sur l'ordonnance d'emblée						
le prescripteur, la presse grand public	neurologue pas d'accord						
les patients ont fait + de crise sous generiques reprise des princeps et moins de crise avec maintien du dosege !	neurologues precisent non substituable						

l'insistance des medecins pour surtout ne pas prendre le generique	nous ne proposons plus les generiques des medicaments a marge therapeutique etroite et sous la pression des medecins prescripteurs						
mauvaise pub des specialistes	Nous ne substituons pas cette classe thérapeutique dans la mesure ou la tolerance de variation d'AUC par rapport au princeps est délétère chez certains patients.						
mention non substituable écrite par le médecin	REFUS DE SUSTITUTION DE LA PART DU NEUROLOGUE QUI REPASSE CERTAINS PATIENTS STABILISES AVEC LE GENERIQUE AU PRINCEPS						
Mention NS ou Non substituable sur l'ordonnance	refus du medecin						
mise en garde du prescripteur	REFUS PAR LE MEDECIN DE SUBSTITUER						
Ne substituant jamais, je n'ai jamais eu à faire face à ce un refus de substitution ...							
pathologie modifiée, crises plus fréquentes							
perception negative du medecin							

**QUESTION 15 : Avez vous déjà dû prévenir les médecins que des patients se plaignaient des génériques ?**

oui  
non  
sans réponse

**Si oui, dans quelles proportions ?**

moins de 25%  
entre 25 et 50%  
entre 50 et 75%  
plus de 75%  
sans réponse

**Quels genres de problèmes ? (plusieurs réponses possibles)**

recrudescence de crises après passage d'un princeps à son générique

polypathologie et ns, du spécialiste										
problème "d'excipient"										
REFUS DU MEDECIN CHEZ UN PATIENT PRENANT LE GENERIQUE, DEPUIS DES ANNEES SANS PROBLEMES										
refus du spécialiste										
Une peur induite par le medecin qui porte la mention NS de lui même...										
oui	28	13%	32	13%	12	14%	0	0%	72	13%
non	188	<b>86%</b>	200	<b>84%</b>	67	80%	9	<b>100%</b>	464	<b>84%</b>
sans réponse	3	1%	7	3%	5	6%	0	0%	15	3%
	219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%
moins de 25%	30	<b>14%</b>	35	15%	8	10%	2	22%	75	14%
entre 25 et 50%	3	1%	6	3%	6	7%	1	11%	16	3%
entre 50 et 75%	3	1%	2	1%	9	11%	1	11%	15	3%
plus de 75%	0	0%	0	0%	2	2%	0	0%	2	0%
sans réponse	183	<b>84%</b>	196	<b>82%</b>	67	80%	6	<b>67%</b>	452	<b>82%</b>
	219	100%	239	100%	92	110%	10		560	
recrudescence de crises après passage d'un princeps à son générique	25	<b>11%</b>	22	9%	8	10%	0	0%	55	10%

manifestation plus soutenue des effets indésirables  
 apparition de nouveaux effets indésirables  
 autres  
 sans réponse

Si vous avez coché "autres", merci de préciser

9	4%	14	6%	6	7%	0	0%	29	5%
15	7%	11	5%	9	11%	0	0%	35	6%
5	2%	1	0%	2	2%	0	0%	8	1%
176	<b>80%</b>	201	<b>84%</b>	67	80%	0	0%	444	<b>81%</b>
230		249		92				571	
baisse d'efficassite		desir d'obtenir le princeps		probleme de deglutition liée à la taille des comprimés.					
c'est plutôt l'inverse, c'est le patient qui se plaint au médecin									
ne veut pas de générique par peur d'un dérèglement									
refus total du patient									
sentiment profond de ne "pas être bien"									
trismus									
44	20%	42	18%	18	21%	1	11%	105	19%
48	22%	65	27%	23	27%	4	<b>44%</b>	140	25%
65	<b>30%</b>	72	<b>30%</b>	25	30%	4	<b>44%</b>	166	<b>30%</b>
57	<b>26%</b>	50	21%	13	15%	0	0%	120	22%
5	2%	10	4%	5	6%	0	0%	20	4%
219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%
								0	0%

QUESTION 16 : Quel est le pourcentage de refus de substitution de la part des patients pour un traitement antiépileptique ?

moins de 25%  
 entre 25 et 50%  
 entre 50 et 75%  
 plus de 75%  
 sans réponse

**QUESTION 17 : Les patients qui ont rencontré des problèmes avec leur générique antiépileptique, associent-ils ces problèmes à tous les génériques, et par conséquent les refusent-ils plus facilement voire systématiquement?**

oui  
non  
sans réponse

								0	0%	
								0	0%	
oui	128	58%	146	61%	45	54%	5	56%	324	59%
non	81	37%	80	33%	34	40%	4	44%	199	36%
sans réponse	10	5%	13	5%	5	6%	0	0%	28	5%
	219	100%	239	100%	84	100%	9	100%	551	100%

**QUESTION 18 : Les patients qui ont été sensibilisés aux génériques, l'ont été par : (plusieurs réponses possibles)**

des campagnes de publicité  
médecin traitant  
leur neurologue  
leur pharmacien  
aspect financier  
autres  
sans réponse

des campagnes de publicité	64	29%	57	24%	22	26%	3	33%	146	26%
médecin traitant	40	18%	81	34%	34	40%	2	22%	157	28%
leur neurologue	21	10%	52	22%	12	14%	2	22%	87	16%
leur pharmacien	184	84%	183	77%	56	67%	9	100%	432	78%
aspect financier	32	15%	62	26%	9	11%	0	0%	103	19%
autres	7	3%	4	2%	2	2%	0	0%	13	2%
sans réponse	5	2%	13	5%	8	10%	0	0%	26	5%
	353		452		143		16		964	

**Si vous avez coché "autres", merci de préciser**

civisme			courrier de la sécu		lettre de la CPAM				
courrier CPAM			COURRIERS CPAM						
COURRIER DE LA CPAM			question 8 le formulaire en ligne existe déjà						

des qu'il faut payer, ils prennent le generique	Sensibilisation negative par le neuro (souvent), Positive par le pharma (souvent), +ou- par médecin traitant (rarement : ne s'implique pas dans le debat, la plupart du temps)						
ils sont plutôt desensibilisés par les medias	sensibilisés à ne pas les prendre..						
lettre émanant de la CPAM							
sensibilise en positif par leur pharmacien , en négatif par leur médecin	Sensibilisé par le neurologue pour refuser le générique						

## ANNEXE L :

**INFORMATION IMPORTANTE**

### Tiers-payant\* contre génériques

\* dispense d'avance des frais



Aujourd'hui, votre pharmacien n'est autorisé à vous faire bénéficier du tiers-payant que dans le cas où vous acceptez qu'il vous délivre des médicaments génériques à la place des médicaments de marque indiqués sur votre ordonnance.

Ce dispositif vous concerne même si vous bénéficiez de la CMU et/ou de la CMUC, même si vous êtes pris en charge au titre d'un accident du travail ou d'une maladie professionnelle ou si vous êtes en affection de longue durée. Il s'applique uniquement aux médicaments qui disposent d'un générique.

### Dans quels cas dois-je payer mes médicaments chez mon pharmacien ?

Tout dépendra de mon choix. Si je choisis qu'il me délivre des génériques, je serai dispensé de l'avance des frais. Si je refuse le médicament générique, je devrai régler mes médicaments. Je pourrai ensuite me faire rembourser auprès de ma caisse d'Assurance Maladie en lui adressant la feuille de soins que mon pharmacien m'aura remise.

### Le médicament générique est-il moins sûr que le médicament de marque ?

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes contrôles que les médicaments de marque. Les critères de qualité et de sécurité sont respectés et totalement garantis. Même si la couleur, la forme et l'emballage changent, le principe actif - à l'origine de l'efficacité du médicament - reste strictement identique.



#### En acceptant les médicaments génériques :

- je bénéficie du tiers-payant chez mon pharmacien,
- je suis aussi bien soigné,
- je contribue à préserver notre système de santé.

Consultez : CPAM de Bruxelles - Juillet 2012 Crédit photos : Julia Berger



# LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

AUSSI EFFICACES

AUSSI SÛRS

PLUS ÉCONOMIQUES

- *Je choisis le générique, je ne règle pas mon médicament au pharmacien.*
- *Je le refuse, le pharmacien est obligé de me réclamer le paiement de mon médicament\*.*

\* article L. 162-16-7 du code de la sécurité sociale.

Dans ce cas, j'enverrai ma feuille de soins à ma caisse pour obtenir mon remboursement.

Les médicaments génériques sont aussi efficaces et plus économiques.

En les choisissant, vous préservez notre système de santé.

 l'Assurance  
Maladie

 santé  
famille  
retraite  
services

 RSI  
Régime Social  
des Indépendants  
ma santé, ma retraite  
EXPERT



## ANNEXE M :

lettre de Trans-Forme n°7  
oct 2011

# Patients Acteurs!



## MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES : le libre choix du patient

Ambiotiques, antihypertenseurs, pilules contraceptives... à ce jour 700 médicaments différents sont disponibles en génériques et obligatoirement proposés par le pharmacien. Les immunosuppresseurs commercialisés depuis 10 ans sont concernés: leur principe actif tombe dans le domaine public.

Point de départ honorable, la volonté de l'état de continuer à financer des soins pour toute la population. De là des textes définissant le médicament générique, et le droit donné aux pharmaciens de substituer un principe à un médicament générique. Toutefois, chacun, médecin ou patient, hésite à changer un traitement qui fait ses preuves, à remettre en cause un dosage « laborieux » d'immunosuppresseurs et un équilibre fragile. Alors, faut-il jouer la carte de la confiance sous couvert de citoyenneté, comme le suggère la Sécurité Sociale, faut-il jouer celle de la prudence ? Avant de choisir, mieux vaut s'informer.

Pour être considéré comme équivalent au principe (médicament de référence), le médicament générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principe actif que le médicament de référence, et doit s'appuyer sur une bioéquivalence avec le principe.

Conclusion : le médicament générique n'est donc pas une copie exacte du médicament de référence. Quoiqu'il en disent les pharmaciens, qui ont un engagement contractuel avec l'Etat et un intérêt financier à vendre des médicaments génériques. On a vu ainsi un pharmacien substituer un principe alors même que le médecin avait écrit la mention « Non substituable » à côté du principe de l'immunosuppresseur. Qu'en se le dise, si le pharmacien a le droit de substituer, le patient garde le droit de décider. Le mieux pour le transplanté est donc d'aborder le sujet avec son médecin. De ce dialogue découlent peut-être l'opposition de la mention « non substituable », et de toute façon, la certitude d'avoir fait le bon choix.

### QUESTIONS

#### 1. Le pharmacien peut-il imposer un médicament générique ?

Non. Le pharmacien ne peut pas délivrer de générique contre le gré du patient. Il a seulement l'obligation de proposer la substitution.

NB : un préparateur en pharmacie n'est pas habilité à effectuer la substitution.

#### 2. Le fait de refuser le médicament générique immunosuppresseur proposé par le pharmacien entraîne-t-il des conséquences ?

Le pharmacien peut refuser de pratiquer le tiers-payant, et ce pour tous les médicaments inscrits sur l'ordonnance. La seule conséquence du refus est donc une avance de trésorerie. Le remboursement se fera à 100% quelques jours plus tard après envoi de l'ordonnance à la Sécurité Sociale.

#### 3. Préférer les médicaments de référence, est-ce manquer de citoyenneté ?

Être un bon citoyen, c'est se donner toutes les chances de préserver son greffon : diététique, activité physique, observance thérapeutique, choix du traitement le mieux adapté. La dialyse, seul recours en cas de perte de greffon, représente un coût élevé.

Ce point est délicat. Les principes actifs ne sont pas systématiquement identiques et leur biodisponibilité peut être différente, le plus souvent en fonction des excipients utilisés.

Aussi une marge est tolérée : l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a fixé un intervalle de -20% à +25% entre le médicament générique et le médicament principe. Cet intervalle est sans danger pour la grande majorité des médicaments. Il peut être sujet à question pour les médicaments sensibles comme les immunosuppresseurs, les médicaments anticancéreux ou liés aux pathologies cardiovasculaires.

#### AU HASARD DES RUPTURES DE STOCK...

Première raison : les immunosuppresseurs sont des médicaments « à marge thérapeutique étroite ». Comprendre par là que la dose minimale, garante de l'efficacité et la dose maximale sont très proches. Or un sous-dosage peut entraîner un risque de rejet, un surdosage des effets indésirables dont une néphrotoxicité, un risque accru de cancer...

Deuxième raison : les tests requis pour démontrer la bioéquivalence sont réalisés dans des conditions très différentes de la vraie vie. Ils portent sur des personnes :

- saines
- qui ne prennent pas d'autre traitement
- qui absorbent une dose de principe le jour dit (et non pas sur plusieurs mois)

D'autre part, la concentration dans le sang après 12 heures - élément clé pour équilibrer le traitement immunosuppresseur - n'est pas étudiée. Et aucune bioéquivalence des immunosuppresseurs génériques entre eux n'est démontrée.

Imaginons un transplanté sous immunosuppresseur générique. Au hasard des ruptures de stock ou des changements de fournisseurs de son pharmacien, ou de ses propres déplacements, un transplanté peut se voir délivrer au fil du temps différents immunosuppresseurs génériques. Le premier générique est dans la tranche basse de l'intervalle autorisé de bioéquivalence avec le principe, et le second dans la tranche haute. Le greffé enchaine deux traitements possiblement sans bioéquivalence entre eux, avec un grand écart entre les deux molécules, donc fait face à un risque en termes de stabilité thérapeutique.

D'autres éléments sont à prendre en compte. Le changement de médicament (couleur, forme...) peut, et ce quelle que soit la pathologie, générer de la confusion. Enfin, un médicament ne se compose pas seulement d'un principe actif. Il comprend d'autres composants, appelés excipients. En matière d'identité, le code de la Santé publique s'est focalisé sur le principe actif. Chaque laboratoire est donc libre d'utiliser les excipients de son choix. Attention, certains excipients sont dits « à effet notoire », comme le lactose ou le saccharose. En cas d'antécédents d'allergie ou au cours de certaines maladies, une lecture attentive des précautions d'emploi s'impose et les conseils du pharmacien sont précieux.

#### « La communauté médicale s'en réfère souvent au principe de précaution »

##### Docteur Lionel Coust

Praticien Hospitalier  
Service de néphrologie du CHU Bordeaux

L'objectif de tout transplanté est d'avoir un patient « équilibré », sans effet indésirable de sa thérapie. Aussi, sur le sujet des immunosuppresseurs génériques, la communauté médicale est mal à l'aise. En effet, la médecine fonctionne avec des preuves et dans le cas présent les médecins manquent de données.

Des dizaines de génériques différents d'immunosuppresseurs vont être lancés, leur disponibilité chez les pharmaciens est variable... tout changement d'immunosuppresseurs risque d'entraîner des variations de concentration de principe actif chez le greffé.

Ces variations, sans importance quand la marge thérapeutique est large, peuvent présenter un risque pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Ici elles peuvent modifier l'équilibre thérapeutique du patient. Si nous disposions de données sur la concentration sanguine des molécules à 12h, sur les effets quant à la survie du greffon, nous pourrions décider en connaissance de cause. Entre incertitude et incertitude, la communauté médicale s'en réfère souvent au principe de précaution propre à l'esprit français. Toutefois, le débat ne fait que commencer : le sujet sera à l'ordre du jour des prochaines assises de la Transplantation.

#### Lexique

**Biodisponibilité** : la biodisponibilité est la fraction de la dose du médicament administrée qui atteint la circulation générale.

**Bioéquivalence** : deux médicaments contenant la même quantité de substance active sont dits bioéquivalents si pour un même groupe d'individus, leurs effets thérapeutiques sont estimés biologiquement équivalents. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) autorise un intervalle -20% à +25% entre le médicament générique et le médicament principe.

**Excipients** : composants qui donnent au médicament sa couleur, son goût, sa texture. Grâce à eux, le principe actif peut être assimilé par l'organisme.

**Marge thérapeutique étroite** : les médicaments à marge thérapeutique étroite sont ceux pour lesquels la dose minimale efficace est très proche de la dose maximale tolérable par l'organisme. Les immunosuppresseurs font partie de médicaments à marge étroite.

**Principe** : médicament original de référence.

#### Références

**Définition de générique** : article L3121-1 Code de la Santé Publique (la n°2002-1487 du 20 décembre 2002, art. 43)

**Droit de substitution accordé aux pharmaciens** : loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 (la n°98-1194 du 23 décembre 1998)

**Notion de principe actif** : la loi du 13 août 2004 portant réforme de l'assurance maladie



TRANS-FORME Association Fédérative Française des Sports Transplantés et Dialysés  
info@trans-forme.org www.trans-forme.org Tél 01 43 46 75 46 Fax 01 43 43 94 30  
66, boulevard Diderot 75012 Paris, France

## Bibliographie

---

1. Code la Santé Publique, 25<sup>ème</sup> édition, 2011
2. Biraben A, Semah F, De Toffol B. Les médicaments génériques et les médicaments princeps sont-ils équivalents du point de vue clinique ? Y a-t-il des précautions d'emploi ? Revue neurologique 2007, Vol. 19, p 6-10
3. Biraben A, De Toffol B, Semah F, Rouaud T. Utilisation des médicaments génériques des antiépileptiques en France : résultats d'une enquête auprès des neurologues et revue de littérature. Revue neurologique, 2007, Vol 163, p. 455-461
4. CNE : Comité national pour l'épilepsie, synthèse de mars 2011, consulté le 04 avril 2011 [www.fondation-epilepsie.fr/pdf/synthese-mars-2011-ms.pdf](http://www.fondation-epilepsie.fr/pdf/synthese-mars-2011-ms.pdf)
5. Hirsch E, Ryvlin P, Valenti M-P, Revue du praticien, Epilepsie de l'adulte, 2004, N°54, p 1259-1267
6. Thomas P, Arzimanoglou A, Epilepsies, 3<sup>ème</sup> édition, Masson, 2003
7. Fondation Française pour la recherche sur l'épilepsie, consulté le 10 mai 2011 [www.fondation-epilepsie.fr](http://www.fondation-epilepsie.fr)
8. Durand L, Le moniteur de pharmacies, Les antiépileptiques, 26 décembre 2009, N° 2810
9. Biraben A, Beauplet A, Revue du praticien, N°55 Stratégie thérapeutique dans l'épilepsie, 2005, p 271-286,
10. Guide pratique des médicaments Maloine, 30<sup>ème</sup> édition, 2011
11. Gélisse P, Crespel A, Genton P. Les médicaments de l'épilepsie. Thérapie 2008 Vol 63, p 425-451
12. Code de la Santé publique, [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr), consulté le 10 mai 2011
13. Jeanjean AP, Maloteaux JM. Les médicaments génériques. Louvain Médical, 2005, Vol 125, p. S77-S82
14. Dussol A, Le médicament générique. Que sais-je ? 2009
15. Privitera, MD. Generic antiepileptic drugs : current controversies and future directions. Epilepsy currents 2008, vol 8, p. 113-117
16. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. Pharmacopée européenne, sixième édition, 2008
17. Le Hir. A. Abrégés de pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Neuvième édition. Editions Masson, 2008
18. Fanguin D. Thérapeutique psychique, de la suggestion à la psychothérapie. Editions Ellipses, 2009
19. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Répertoire du groupe des génériques, septembre 2010, consulté sur [www.ANSM.fr](http://www.ANSM.fr), consulté le 23 mai 2011
20. Le Corre P., Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite, 2009 Elsevier Masson, vol 39, p. 169-176
21. Directive 2001/83/EC Community code relating to medicinal products for human use. Journal officiel des Communautés européennes. 6 Novembre 2001
22. Règlement (CE) n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009. Journal Officiel de l'Union Européenne. 2009
23. Morisson J. Les génériqueurs européens stimulent l'innovation. Pharmaceutiques. 2007, vol 149, p. 78-79
24. LEEM, les entreprises du médicament, [www.leem.org](http://www.leem.org) consulté le 23 mai 2011
25. Bagheri H. Génériques, équivalents thérapeutiques, copies, princeps : similitudes et différences, Performances médicales, 2009
26. Code de la Sécurité Sociale (version en vigueur au 8 août 2011), [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr) consulté le 10 mai 2011
27. Comparaison européenne des incitations à la prescription dans le répertoire. Rapports de la Commission des comptes de sécurité sociale, 2010, p. 132-135

28. Le marché des médicaments génériques en 2009. Leem. Mise à jour du 30 Juin 2010. [www.leem.org](http://www.leem.org), consulté le 23 mai 2011
29. Les perspectives du marché français des médicaments, [www.eurostaf.fr](http://www.eurostaf.fr), mise à jour de Juin 2010, consulté le 3 Juin 2011
30. Rapport d'expertise des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010, septembre 2011, [www.ANSM.fr](http://www.ANSM.fr), consulté le 12 juillet 2011
31. Rouzaud F, Le moniteur des pharmacies, 26 novembre 2011, N°2907, cahier 1 Le générique en équilibre instable
32. Biodisponibilité. PharmacoMédicale.2005, [www.pharmacomedicale.org](http://www.pharmacomedicale.org), consulté le 23 juillet 2011
33. Approved Drug Product with therapeutic equivalence evaluation, 32th edition. US Food and Drug Administration 2012-02-26, consulté le 5 août 2011  
[www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM017436.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM017436.pdf)
34. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs ? A call to action. *Neurology* 2007, Vol 68, p. 1245-1246
35. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs : generic versus branded treatments, UK Pubmed central , 2007, vol 6, p 465-468
36. Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999. [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr), consulté le 10 mai 2011
37. Kirking Dm, Gaither CA, Ascione FJ, Welage LS. Pharmacist's Individual and Organizational Views on Generic Medications, *JPhA*. 2001, vol 41, p. 574-597
38. Haute Autorité de la Santé, Guide-Affection Longue durée, Epilepsies graves, Juillet 2007  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), consulté le 13 septembre 2011
39. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy : case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*, 2008, Vol 71, p. 525-530
40. FNMF, Observatoire du médicament à partir des données IMS Health et du répertoire officiel des génériques, France, 2012 ; Les chiffres de la santé, Mutualité Française, p. 4
41. Antiepileptic drugs : the drawbacks of generic substitution. *Lancet Neurol*. 2010, Vol. 9, p. 227
42. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs : a survey. *Neurol Sci.*, 2000, Vol.27 (1), p. 37-43
43. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy : a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*, 2005, Vol. 46 (Suppl. 1), p. 54-61
44. Wilner, AN. Therapeutic equivalency of generic antiépileptic drugs : result of a survey. *Epilepsy Behav*, 2004, Vol. 5, p. 995-998
45. Kräemer G, Steinhoff BJ, Freucht M, Pfäfflin m, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients : an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia*, 2007, Vol. 48 (3), p. 609-611
46. Berg MJ, Gross RA, Generic substitution in the treatment of epilepsy : case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*, 2008, Vol 71, p. 525-530
47. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence if side effects. *Biopharm Drug Dispos*, 1999, Vol. 20, p. 19-28
48. Mayer T, May TW, Altenmuller DM, Sandmann M, Wolf P. Clinical problems with generic antiepileptic drugs : comparison of sustained-release formulations of carbamazepine. *Clin Drig Invest*, 1999, Vol. 18, p. 17-26
49. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs ? A review of issues. *Seizure*. 2006, Vol.15, p. 165-176
50. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs : high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007, Vol 48 (3), p. 17-26

51. Siresha, Chaluvadi et Al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 2011, 52 (4), p. 810-815
52. Paesschen, Hauman, Lagae. The use of generic medication in epilepsy : a review of potential issues and challenges. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009, Vol. 13, p. 87-92
53. Kesselheim et Al. Seizure outcomes following use of generic versus brand name antiepileptic drugs. A systematic review and meta-analysis. *National institutes of health, Drugs*, 2010, 70 (5), p. 605-621
54. Ligue française contre l'épilepsie. Recommandations de la Ligue française contre l'épilepsie (LFCE) concernant l'usage des médicaments antiépileptiques génériques chez les patients souffrant d'épilepsie. Communiqué de presse du 3 juillet 2007
55. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de l'enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques. 29 janvier 2008
56. ANSM. Substitution des médicaments antiépileptiques. Les matinées avec la presse. Le rendez-vous presse de l'ANSM. 11 mars 2008
57. Antiépileptiques : sans limiter la substitution générique, l'ANSM recommande aux prescripteurs de s'y opposer si nécessaire. L'Agence de Presse Médicale. 11 mars 2008
58. ANSM. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie. Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres et neuropédiatres. Juillet 2008
59. ANSM. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie. Information destinée aux pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers. Juillet 2008
60. Cuzin E. Génériques/Princeps. Le débat refait surface. *Pharmaceutiques, Industrie labos* N°165, 2009.
61. Compte-rendu de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 16 mai 2006. [http://ansm.santé.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/216836b0a18e3d19745e0897f3791fed.pdf](http://ansm.santé.fr/var/ansm_site/storage/original/application/216836b0a18e3d19745e0897f3791fed.pdf)
62. Code de la Santé publique. <http://www.legifrance.gouv.fr>, consulté le 7 Octobre 2011
63. Journal Officiel des Communautés Européennes L311/67 : directive 2001/83/CE du parlement Européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant le code relatif aux médicaments à usage humain. <http://eur-lex.europa.eu>, consulté le 20 août 2011
64. ANSM. Activités. <http://www.ANSM.fr>, consulté le 17 novembre 2011
65. Journal Officiel des Communautés Européennes L136/34 : directive 2004/83/CE du parlement Européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. <http://eur-lex.europa.eu>, consulté le 29 décembre 2011
66. ANSM, Fabienne Bartoli, adjointe du directeur général de l'ANSM. Les matinées de la presse, Le rendez-vous presse de l'ANSM, L'action de l'ANSM en matière de médicaments génériques. 28 mai 2009. <http://www.ANSM.fr>, consulté le 29 décembre 2011
67. Feely M, Crawford P, Kräemer G, Guberman A. Risk management in epilepsy : generic substitution and continuity of supply. *Europ. Journal Hospit. Pharma. Science*, 2005, Vol. 11 (4), p. 83-87
68. Antiépileptiques : les conclusions de l'ANSM sur les génériques globalement bien accueillies mais jugées incomplètes. L'Agence de Presse Médicale, 12 mars 2008.

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Date de soutenance : 28 septembre 2012

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Claudia REBOIS

Sujet : GÉNÉRIQUES ET ÉPILEPSIE : ENQUÊTE SUR LE  
RESSENTI DES PHARMACIENS D'OFFICINE,  
NEUROLOGUES ET PATIENTS

Jury :

Président : M. LABRUDE Pierre, Professeur  
 Directeur : M. LABRUDE Pierre, Professeur  
 Juges : Mme BORTOT Amandine, Pharmacien  
 Mme ARGENTO Nunzia, Médecin généraliste  
 M. WAGNER Marc, Neurologue

Vu,

Nancy, le 3 septembre 2012

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



M. LABRUDE

Vu et approuvé,

Nancy, le 4.09.2012

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,



Francine PAULUS



Vu,

17 SEP. 2012

Nancy, le

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 4082



N° d'identification :

**TITRE**

**GÉNÉRIQUES ET ÉPILEPSIE : ENQUÊTE SUR LE RESENTI DES PHARMACIENS D'OFFICINE, NEUROLOGUES ET PATIENTS**

Thèse soutenue le 28 septembre 2012

Par **REBOIS Claudia**

**RESUME :**

Longtemps marginalisée, voire diabolisée, l'épilepsie est aujourd'hui reconnue comme une pathologie neurologique à part entière, 500 000 patients en sont affectés en France, ce qui la place au troisième rang des pathologies neurologiques après la migraine et la maladie d'Alzheimer.

Un générique est un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en principe actif et, dans la majeure partie des cas, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence.

Ces dernières années, le cas des génériques fait débat. En effet, certains professionnels de santé ont émis des réserves quant à l'utilisation des génériques des antiépileptiques. L'épilepsie est une pathologie qui se caractérise principalement par des crises. La survenue d'une seule crise peut avoir des conséquences cliniques graves pour le malade. La moindre variation en principe actif dans la concentration sanguine peut être très préjudiciable. L'intervalle de bioéquivalence entre un générique et un princeps peut ainsi induire des variations de concentrations plasmatiques sanguines du principe actif ce qui peut être problématique dans le cas d'une substitution.

Cette thèse a pour but de synthétiser les points essentiels liés à la compréhension de la polémique qui pèse autour des génériques antiépileptiques. Cette synthèse se fera à travers des généralités concernant l'épilepsie et ses traitements, les médicaments génériques, les essais de bioéquivalence et la substitution des traitements antiépileptiques. Par le biais de questionnaires ont été recueillis et analysés le ressenti des professionnels de santé impliqués, comme les pharmaciens d'officine et les neurologues, ainsi que le ressenti des patients.

**MOTS CLES :** GÉNÉRIQUES, ÉPILEPSIE, RESENTI, NEUROLOGUES, ANTIÉPILEPTIQUES, PHARMACIEN, ENQUÊTE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. LABRUDE Pierre		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales ③ – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition ⑥ – Pratique professionnelle
--------	--	---