

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

Substitutions médicamenteuses

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- Bekri Hiba
- Hamouche Faiza

Devant le jury :

- | | |
|-------------------------------|---|
| - Présidente : Dr Benhamida.S | Pharmacienne maitre assistante en pharmacologie. |
| - Examinatrice : Dr Arar.K | Pharmacienne maitre assistante en pharmacognosie. |
| - Examinatrice : Dr Meliani | Pharmacienne maitre assistante en pharmacognosie. |
| - Promoteur : Pr Gharbi.A | Pharmacien professeur en chimie analytique. |

Remerciements

En premier, nous remercions **DIEU** pour nous avoir donné la force, le courage, et la volonté, et d'avoir guidé nos pas pour la réalisation de ce mémoire de fin d'étude.

Nous tenons également à remercier en second lieu notre promoteur Professeur GHARBLA d'avoir mis à notre disposition son savoir, ses conseils précieux et ses orientations tout au long de cette recherche .

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :

- ❖ Dr BENHAMIDA qui nous fait l'honneur de présider le jury de notre travail.
- ❖ Dr ARAR qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.
- ❖ Dr MELIANI qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.

Chaleureux remerciement à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation de l'école primaire jusqu'à nos jours, en particulier, les enseignants du département de Pharmacie.

Nous souhaitons également remercier Le chef de département Professeur BLOUNI, ainsi son adjoint Dr Mahfoud.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à:

A celle qui m'a transmise la vie, l'amour, le courage, à toi chère maman toutes mes joies, mon amour et ma reconnaissance.

A mon père qui a souhaité vivre longtemps juste pour voir ce que nous somme devenus.

A ma grande mère, pour sa patience son aide continu au long de mon parcours d'étude.

A mes chers frère et sœur, Massinissa et Houda qui ne cessent de m'encourager.

A mon amie Aicha qui m'a supportée durant nos années d'étude et chez qui j'ai trouvée l'entente dont j'avais besoin.

A mes chères amis Azzedine et Wissem qui m'ont beaucoup aidé à bien rédiger mon mémoire.

A mon binôme Hiba qui a travailler avec moi et partager mon humeur durant les moments de stress

Mes sincères dédicaces à mon promoteur : Pr.GHARBI.A

Enfin à tout les personnes ayant contribué à l'élaboration de ce travail, ou même par un sourire.

FAIZA



Dédicaces

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir .la force d'y croire .la patiente d'aller jusqu'au bout de rêve.

Je dédicace ce modeste travail :

A ma très chère maman qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour. mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. que dieu te garde pour nous chère Mama.

A l'homme de ma vie, en signe d'amour. de reconnaissance et de gratitude pour tout le soutien et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard. Que dieu te garde pour nous cher papa.

Un spécial dédicace à un homme ; une personnalité brillante .qui été toujours à mes cotés et m'a toujours soutenu : mon mari.

A ma sœur Yasmine et son mari et leur petite fille adorable : Assile

A mon frère Nassim.

A ma belle famille.

A mon binôme Faiza qui a partagé tous le travail. Qui a supporté mon humeur au moment de stress.

A mes amies : Ghania, Sarah, Amina, Imene, Houria, et Fadhila.

Mes sincères dédicaces à mon promoteur : Pr. GHARBI.A

Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen ou du secondaire ou de l'enseignement supérieur. Et a tout personnes de près ou de loin ayant participé à la réalisation de cet travail.

Hiba



SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	I
DEDICACES.....	II
SOMMAIRE.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	VIII
INTRODUCTION.....	1

CHAPITRE I : GENERALITES ET DEFINITIONS

I. DEFINITIONS.....	2
I.1. Les médicaments princeps.....	2
I.2. Les médicaments génériques.....	2
I.3. Les excipients.....	3
I.4. La biodisponibilité et la bioéquivalence	
I.4.1. La biodisponibilité.....	4
I.4.2. La bioéquivalence.....	4
I.4.3. Les études de bioéquivalence.....	5
II. LA SUBSTITUTION DES MEDICAMENTS.....	6
II.1. Définition.....	6
II.2. Les types de substitutions.....	7
II.2.1. La substitution générique.....	7
II.2.2. La substitution thérapeutique.....	8
II.3. Considération sur le patient.....	8
II.4. Considération sur le médicament.....	9

CHAPITRE II : ASPECTS REGLEMENTAIRES

I. EN ALGERIE.....	11
II. AU MAROC.....	11
II.1. La prolifération anarchique des médicaments génériques.....	12
II.2. Contexte politique.....	12
III. LES PAYS AFRICAINS DE LA ZONE FRANC.....	13
IV. EN EUROPE.....	13
IV.1. En France.....	13
IV.2. En suisse.....	17
IV.3. En Allemagne.....	18
IV.4. En Italie.....	18
V. EN Autriche.....	18
VI. EN AMERIQUE.....	19

VI.1. Au Canada.....	19
VI.2. Aux Etats Unis (USA)	21

CHAPITRE III : LES MODALITES DE SUBSTITUTION

I. EN ALGERIE	22
I.1. Introduction.....	22
I.2. Encouragement de la substitution en Algérie.....	22
I.2.1. Problématique.....	22
✓ Médecins face aux génériques.....	23
✓ Pharmaciens face aux génériques.....	24
✓ Patients face aux génériques.....	25
I.2.2. Recommandations.....	25
✓ Tarif de référence.....	25
✓ Marge.....	26
✓ Répertoires et groupes génériques.....	26
II. EN France.....	26
II.1. Un peu d'histoire.....	26
II.2. Les modalités de substitution.....	27
II.3. L'encadrement du droit de substitution.....	28
II.4. Les référentiels utilisés.....	29
II.4.1. Groupes génériques et répertoire des médicaments génériques.....	29
II.4.2. Les excipients à effets notoires (EEN).....	30
II.4.3. Les systèmes de convention en France.....	32
II.4.4. Le droit de refus du prescripteur.....	34
II.4.5. La substitution acte intégrante de l'acte pharmaceutique.....	35
II.4.6. Le dossier pharmaceutique.....	35

CHAPITRE IV : LES LIMITES DE SUBSTITUTION

I. LA SUBSTITUTION CHEZ LES SUJETS A RIQUE.....	37
I.1. Définition.....	37
I.2. Les difficultés et les risques de la substitution.....	37
I.3. Difficultés et risque sur le terrain	37
I.3.1. Inquiétude et méfiance de principe.....	37
I.3.2. Difficultés de compréhension.....	38
I.3.3. Substitution itérative.....	38
I.3.4. Les difficultés de reconnaissance du produit.....	38
I.3.5. Mauvaise observance et erreur.....	38
I.3.6. Bon usage de la substitution générique.....	39
I.3.7. Actions à prendre en considération.....	39
II. MEDICAMENT A MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE.....	40
II.1. Définitions.....	40

II.2. Quelques exemples des médicaments à marge thérapeutique étroite.....	41
II.2.1. Les antiépileptiques.....	41
II.2.2. Les immunosuppresseurs.....	42
II.2.3. Les hypothyroïdies.....	42
II.3. Bioéquivalence des médicaments à marge thérapeutique étroite.....	43
II.4. Limite des essais de bioéquivalences.....	43
II.4.1. Comparaison de l'écart cinétique princeps- générique.....	44
III. LA GALENIQUE.....	44
IV. MEDICAMENT ET EFFET NOCEBO.....	45
V. QUELQUES EXEMPLE DE LA SUBSTITUTIONS DES OPIACES	
V.1. La méthadone.....	45
V.1.1. Les effets de la méthadone.....	45
V.1.2. Précautions d'emploi.....	46
V.2. La buprénorphine.....	46
V.2.1. Les effets de la buprénorphine.....	46
V.2.2. Précaution d'emploi et effets secondaires.....	46
V.3. La subuxone.....	47

CHAPITRE V: LE ROLE DU PHARMACIEN

I. DISPENSATION DES MEDICAMENTS ET RESPONSABILITE DU PHARMACIEN.....	49
I.1. Définition de l'acte de dispensation.....	49
I.2. Responsabilités de l'équipe officinale.....	49
I.3. Responsabilités du pharmacie.....	50
II. BONNES PRATIQUES DE DISPENSATION DES MEDICAMENTS PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE	
II.1. Sur l'accueil du patient de son mandataire.....	52
II.2. Sur le contrôle formel et réglementaire de la demande.....	53
II.3. Sur l'analyse de l'adéquation des produits au patient.....	54
II.4. Sur l'obtention des données de santé nécessaires pour l'analyse.....	55
II.5. Sur l'utilisation du dossier pharmaceutique.....	56
II.6. Sur la typologie des interventions des pharmaciens.....	57
II.7. Sur l'élaboration des conseils pharmaceutiques.....	58
II.8. Sur la formalisation des conseils pharmaceutiques.....	59
II.9. Sur la délivrance des médicaments à l'officine.....	60
CONCLUSION.....	62

GLOSSAIRE.....	63
BIBLIOGRAPHIE.....	64
RESUME ET LES MOTS CLES	

GIRDAC

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : un extrait d'un groupe générique.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : médicament générique et princeps.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

AZT : azidothymidine.

CNAMTS : caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés.

CNPM : centre nationale de pharmacovigilance et matériovigilance.

CPAM : caisse primaire d'assurance des maladies.

DC : dénomination commune.

DCI : dénomination commune internationale.

DP : dossier pharmaceutique.

EEN : les excipients à effets notoires.

EIM : effets indésirables des médicaments.

FIP : international pharmaceutical fédération.

FSPD : fédération des syndicats pharmaceutique de France.

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase.

LFSS : loi de financement de la sécurité sociale.

OPQ : ordre des pharmaciens du Québec.

OMS : organisation mondial de la santé.

PPA : prix public algérien.

PR : prix de référence.

SHP : service honoraire pharmaciens.

SNAPO : syndicat nationale des pharmaciens d'officine.

SFPC : société française de pharmacie clinique.

TAP : taxe sur l'activité professionnelle.

TR : tarif de référence.

TRF : tarif forfaitaire de responsabilité.

UNCAM : union nationale des caisses d'assurance maladie.

UNPF : l'union nationale des pharmaciens en France.

USPO : l'union des syndicats des pharmaciens d'officine.

GIRDAC

INTRODUCTION

Le pharmacien constitue le dernier maillon de la chaîne du médicament, garantissant le malade contre une mauvaise utilisation des spécialités prescrites. Il peut substituer, un médicament prescrit, par un autre ayant la même dénomination commune internationale.

En expliquant le traitement prescrit par le médecin, il favorise l'observance du traitement par le patient, informe le public et le rassure lorsqu'il est préoccupé par un problème de santé publique.

Le droit/devoir du pharmacien de substituer un médicament original par un générique moins cher et le cadre réglementaire dans lequel il est inséré sont parmi les éléments au cœur du présent travail.

La substitution des médicaments est régie, comme toute activité pharmaceutique, par des lois, des textes réglementaires et des règles de déontologie, ces législations diffèrent d'un pays à un autre, L'Algérie n'échappe pas au mouvement mondial, le droit de substitution a été abordé au pharmacien 1990, l'exécution de ce droit sur le terrain est en relation avec le développement de médicament générique, et l'attitude des médecins et patients vis-à-vis du médicament générique.

Le droit de substitution accordé aux officinaux dans un but purement économique, a eu des retentissements à bien d'autres niveaux, le médicament générique est souvent à l'origine de préjugés négatifs et de méfiance, de la part des professionnels de santé et des patients. Ils sont souvent considérés comme des médicaments de qualité inférieure, ceci pourrait être dû à plusieurs facteurs entre autre le manque de connaissance des utilisateurs sur ces médicaments.

L'objectif de travail est d'évaluer les politiques mises en place et leur impact sur la promotion de la consommation des médicaments génériques en Algérie. Notre mémoire est structuré autour de trois principaux axes ; le premier d'entre eux sera consacré à la présentation, des législations/réglementations en vigueur en différents pays du monde : Algérie, Maroc, et certains pays européens (France, Suisse,...), USA (Etats unis). Au cours du deuxième axe, on va s'intéresser aux modalités de l'application de ce droit en France et en Algérie afin d'en comparer les avantages et les inconvénients par rapport à la politique pharmaceutique dans les deux pays, ainsi les limites et les clauses de ce droit. Enfin, sera évaluée la politique d'encouragement de l'utilisation des génériques en Algérie, tout en essayant de donner quelques recommandations pour une meilleure incitation à la prescription, délivrance et consommation des génériques dans notre pays. On termine par montrer le rôle du pharmacien afin revaloriser l'acte pharmaceutique.

CHAPITRE I : GENERALITES ET DEFINITIONS

I. DEFINITIONS

I.1. Les médicaments princeps

Les princeps sont des produits innovants, différenciés par une marque originale. Les marques indiquent l'origine d'un produit déterminé dans une classe générique. Elles garantissent, d'une part, la qualité où permettent de présenter une réclamation au fabricant en cas de défectuosité, et, d'autre part, facilitent la recherche des médecins en leur indiquant des sources d'approvisionnement fiables et en les renseignant sur les traitements nouveaux.

Par ailleurs, les princeps représentent quelques points faibles ; les marques sont génératrices de monopoles et de domination du marché. Les princeps sont des médicaments caractérisés par prix de vente, souvent, cher. Ils sont concurrencés par les génériques, donc ils risquent de perdre leurs parts de marché en faveur des génériques qui présentent de meilleurs prix. Enfin, le dispositif de tarif de référence présente une menace pour les médicaments de marque dans la mesure où il est, le plus souvent, aligné sur le prix du médicament générique le moins cher sur le marché.

I.2. Les médicaments génériques

Selon L'OMS :

« Les génériques sont des copies de médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent, en outre, présenter un avantage économique. »

Un médicament générique est l'équivalent d'un médicament original (ou "princeps"), qui n'est plus protégé par des droits de propriété intellectuelle, produit et vendu sous **Dénomination Commune Internationale**. Il présente la même forme pharmaceutique (gélule, comprimé, solution) et la même composition qualitative et quantitative que sa spécialité de référence.

Un générique est donc conforme à la spécialité de référence, et présente les mêmes effets, même fabrication, même forme pharmaceutique, et démontre sa bioéquivalence avec le princeps, c'est-à-dire qu'il se comporte de la même manière dans l'organisme, Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique et d'une sécurité identique. Alors le générique ne peut pas avoir de nouvelles indications que la molécule princeps qu'il copie, de même, sa notice scientifique ne peut être

transformée qu'après modification de la notice de la molécule princeps. En revanche, le goût, la couleur, les excipients utilisés peuvent être différents, donc un générique est une copie d'un médicament original, mais pas nécessairement une copie strictement identique.

De façon générale, l'un ou l'autre peut être utilisé indifféremment, avec une efficacité équivalente, c'est pourquoi la loi autorise les pharmaciens à remplacer les médicaments prescrits par leurs équivalents génériques : c'est ce qu'on appelle le **droit de substitution**.

Le principal avantage des génériques est économique : en règle générale, ils sont moins chers que les médicaments de marque original (car il ne nécessite pas de programme de recherche fondamentale, la/les molécule(s) qui le compose(nt) a/ont déjà été étudié(es)) et sont donc susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'Assurance maladie.

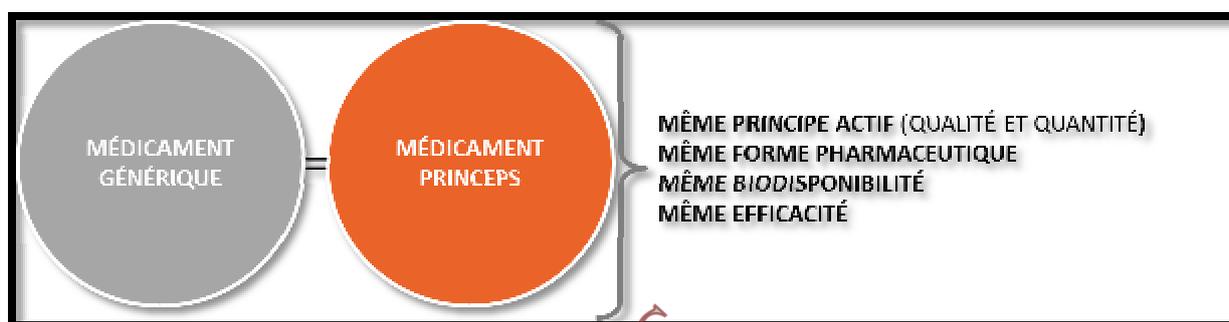


Figure 1 : médicament générique et princeps

I.3. Les excipients

Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques qui le rendent aptes à remplir son rôle d'excipient.

Les génériques peuvent avoir des excipients différents de la spécialité de référence ou des excipients identiques mais à une concentration différente.

Nous avons dans cette classe, les excipients à effets notoires qui peuvent entraîner des intolérances individuelles : exemple : le lactose ou l'huile d'arachide.

La présence de ces **excipients à effet notoire** détermine certaines précautions d'emplois propres à tel ou tel médicament générique, en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer.

I.4. La biodisponibilité et la bioéquivalence

I.4.1. La biodisponibilité

La biodisponibilité se définit comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles la substance active ou sa fraction active est absorbée à partir de sa formulation pharmaceutique et devient disponible au site d'action. Étant donné que le site d'action n'est généralement pas identifié, la biodisponibilité est redéfinie comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles la substance ou sa fraction active gagne la circulation générale c'est-à-dire parvient jusqu'à la circulation artérielle (aorte). Le sang aortique n'étant pas facilement prélevable, la biodisponibilité est généralement mesurée à partir des concentrations plasmatiques obtenues avec du sang veineux prélevé à partir d'une veine facilement accessible ce qui peut biaiser l'estimation de la quantité de la substance qui parvient réellement dans la circulation artérielle si l'effet de premier passage pulmonaire est important.

I.4.2. La bioéquivalence

La bioéquivalence entre le médicament de référence et son générique signifie qu'ils ont des biodisponibilités équivalentes, c'est-à-dire que la quantité de principe actif disponible (qui atteint la circulation sanguine) est la même et que la vitesse à laquelle ce principe actif atteint la circulation sanguine est également la même.

Bien que la biodisponibilité soit utilisée comme un critère de jugement pour démontrer la bioéquivalence de deux formulations (ou de deux voies d'administration), les deux concepts sont différents et ne doivent pas être confondus. Un essai de bioéquivalence a pour objectif d'établir une équivalence thérapeutique entre deux formulations mises à la disposition des prescripteurs en démontrant (statistiquement) que les expositions obtenues avec ces deux formulations sont relativement proches ; le but ultime est de permettre des substitutions entre ces deux formulations comme la substitution d'un médicament princeps par son générique. L'essai de bioéquivalence n'est pas conçu pour documenter les facteurs physiologiques qui sont à l'origine de variation dans la biodisponibilité. Dans un essai de bioéquivalence les sujets doivent être considérés comme des révélateurs biologiques de différences entre les deux formulations. En revanche, dans les essais de biodisponibilité, l'objectif est de documenter les facteurs physiologiques capables de la modifier (âge, genre, prise de nourriture maladie etc.) ou des facteurs pharmaceutiques (excipients, sels, esters etc.) qui sont l'objet de l'investigation.

I.4.3. Les études de bioéquivalences

Les études de bioéquivalence permettent de s'assurer que le devenir du principe actif dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme et élimination) est superposable au médicament princeps. L'étude est réalisée chez des volontaires sains. Elle consiste à comparer, après administration du médicament générique ou du médicament princeps, la concentration plasmatique du produit actif. Chaque volontaire reçoit en insu, une dose du princeps, puis la même dose du générique, ou inversement. Et dans chaque cas, des prélèvements sanguins permettent de mesurer l'évolution de la concentration dans le sang du principe actif au cours du temps. Une courbe comportant en abscisse le temps (à partir de la prise du médicament) et en ordonnée la concentration plasmatique en principe actif, est établie. A partir de ces courbes, plusieurs paramètres pharmacocinétiques sont calculés : la concentration maximale en principe actif (notée C_{max}) observée dans le plasma après administration orale et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée AUC). Les courbes obtenues pour le médicament générique et pour le princeps sont ensuite comparées par une étude statistique, dont les résultats établissent ou non la bioéquivalence entre les deux spécialités comparées. Pour que la bioéquivalence soit démontrée, il faut que les intervalles de confiance à 90 % des paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) moyens obtenus avec les deux produits soient inclus dans l'intervalle [80,00 %- 125,00 %]. Cet intervalle est défini par une règle européenne, il n'a pas été choisi au hasard. Il a été calculé pour que les variations entre les concentrations dans le sang d'un médicament générique et de son princeps varient dans des proportions semblables à celles qui sont tolérées pour les différents lots d'un même médicament.

Et pour les médicaments dits « à marge thérapeutique étroite », les concentrations efficaces et les concentrations toxiques sont très proches. Les concentrations dans le sang après la prise du médicament ne doivent donc pratiquement pas varier, sinon l'effet attendu risque de ne pas être obtenu ou des effets secondaires gênants risquent d'apparaître. Pour ces médicaments, les résultats comparatifs des paramètres pharmacocinétiques doivent être compris dans l'intervalle [90 %- 111 %].

II. LA SUBSTITUTION DES MEDICAMENTS

II.1. Définition

Une ordonnance est la conclusion habituelle de l'acte médical. Il s'agit d'un écrit contenant pour le malade des conseils qu'il est libre de suivre ou pas. L'ordonnance est aussi l'expression de la liberté du médecin qui se réalise par l'établissement de la prescription, dont le code de déontologie définit dans chaque pays, avec beaucoup de détails, ses conditions de forme. La loi dispose que le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté nécessaire en veillant à la bonne compréhension de celle-ci par le malade et son entourage. Le médecin ne peut utiliser des ordonnances préétablies ou pré-imprimées. L'imprécision ou l'erreur engage la responsabilité du rédacteur ainsi que celle de l'exécutant (le pharmacien) qui n'avait pas vérifié le libellé du document ou en cas de doute, n'avait pas averti le médecin prescripteur.

Le rôle du pharmacien est de délivrer les médicaments prescrits par un médecin ou tout autre professionnel de la santé habilité à le faire. Au-delà de ce rôle essentiel, il faut savoir que le pharmacien assume l'entière responsabilité de la vérification des prescriptions et de ce qu'il délivre. S'il estime que le traitement prescrit n'est pas adapté ou s'il a des doutes, il peut refuser de délivrer le médicament concerné. Il doit dès lors contacter le médecin pour s'assurer qu'il n'y a pas d'erreur et éventuellement, lui demander de modifier la prescription. Il doit impérativement vérifier si tous les médicaments qui se trouvent sur l'ordonnance sont compatibles entre eux et s'ils ne présentent pas d'interaction susceptible de diminuer l'efficacité du traitement ou poser des problèmes de tolérance comme par exemple des troubles intestinaux ou une allergie.

Les pharmaciens ne sont pas titulaires du droit de prescription qui est réservé aux médecins et, limitativement, aux chirurgiens-dentistes, aux sages-femmes et aux kinésithérapeutes.

Avant, le pharmacien ne pouvait donc délivrer un autre médicament ou produit que celui qui avait été prescrit, ou ayant une DCI différente de celle prescrite, qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf urgence et dans l'intérêt du patient. Dans le cadre de son contrôle de l'ordonnance, il devait donc se cantonner à vérifier la posologie prescrite, les possibles contre-indications et les éventuelles interactions néfastes entre médicaments, mais ne pouvait en aucun cas remettre en cause la justification de la prescription. Depuis les années 90, le pharmacien est autorisé à substituer le médicament prescrit par une spécialité du même groupe générique, sous réserve que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité pour des raisons particulières tenant au patient.

Le droit de substitution constitue une avancée importante pour le pharmacien. De par les précautions qui l'encadrent, le droit de substitution consacre le double rôle du pharmacien,

professionnel de santé auteur d'actes responsables et acteur de la sauvegarde de l'assurance maladie, double rôle défini par le Code de déontologie dans chaque pays.

II.2. Les types de substitution

Il existe deux formes de substitution: la substitution générique et la substitution thérapeutique :

II.2.1. La substitution générique

Avec l'apparition et le développement de marché des génériques développé depuis une à deux décennies, les pharmaciens ont fait valoir qu'il était déraisonnable qu'ils aient à stocker la totalité des versions d'un même médicament, mises le plus souvent à disposition par de multiples laboratoires. Dès lors que ces produits sont réputés identiques, ils doivent être interchangeables, c'est là précisément que se situent l'étendue et les limites du droit de substitution accordé aux pharmaciens.

La substitution générique est définie comme la distribution du produit pharmaceutique prescrit sous une marque de fabrique différente; c'est-à-dire un produit chimique exactement identique et dont la forme du dosage est la même, mais distribuée par une compagnie différente.

Le pharmacien a le droit de délivrer par substitution, à la place de la spécialité prescrite, une spécialité générique du même groupe à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité. La substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie, supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du groupe. Par ailleurs, le pharmacien ne peut pas substituer en cas de refus du patient, car le droit de substitution ne peut s'exercer qu'après avoir recueilli son consentement, si le médecin s'y est opposé pour des raisons particulières tenant au patient, en portant la mention manuscrite " non substituable " devant le produit prescrit ou en dehors groupe générique sauf accord exprès et préalable du prescripteur, en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.

Dans la majorité des cas, substituer un médicament par une version «générique» n'a aucune incidence sur l'efficacité du traitement. Pour des problèmes ou des médicaments très spécifiques (épilepsie, médicaments antirejet pour les greffés, certains antipsychotiques, etc.), il pourrait y avoir un risque théorique en passant d'une formulation à l'autre.

II.2.2. la substitution thérapeutique

La substitution thérapeutique est une forme de substitution de produit pharmaceutique qui survient lorsque le pharmacien substitue un produit pharmaceutique de composition

chimique différente à celui ordonné, de fait, par le médecin. Le produit ainsi substitué par le médecin appartient à un même groupe pharmacologique et thérapeutique du médicament. Cependant, compte tenu de ce que la composition chimique diffère d'un produit à l'autre, il peut exister pour le patient des contre-indications.

Donc la substitution thérapeutique c'est une substitution de certains médicaments par Compositions chimiques et/ou molécules actives différentes :

- d'autres médicaments princeps moins chers,
- des médicaments génériques non bio-équivalents.

Lors de la substitution d'un médicament, le pharmacien doit tenir compte de certaines précautions :

II.3.Considération sur le patient

Le pharmacien doit porter une attention particulière à tout état clinique susceptible de rendre le patient plus sensible aux effets de sa médication, et notamment à la présence de:

- ❖ Pathologies difficiles à contrôler (entre autres: insuffisance cardiaque congestive, épilepsie, diabète, arythmie ventriculaire, asthme),
- ❖ allergie à certains produits (incluant ingrédients non médicinaux),
- ❖ effets indésirables antérieurs,
- ❖ insuffisance rénale ou hépatique,
- ❖ modification du métabolisme habituel (femme enceinte, enfant, personnes âgées),
- ❖ Il doit également tenir compte de l'acceptabilité du produit par le patient (goût, dimension, coût) et se rappeler que le choix du médicament ne constitue qu'un des éléments dont dépend le succès d'une pharmacothérapie. Parmi les autres éléments, citons:
 - ❖ l'adéquation entre le médicament prescrit et la situation clinique,
 - ❖ l'observance du patient au traitement prescrit, celle-ci dépend elle-même de nombreux paramètres:
 - compréhension et acceptation du traitement, fréquence et nature des effets secondaires,
 - l'horaire d'administration en fonction des paramètres pharmacocinétiques et chrono pharmacologiques,
 - les possibilités d'interactions entre deux ou plusieurs médicaments ou avec des aliments,
 - la modification de la condition pathologique du patient,

- le produit utilisé antérieurement par le patient : l'obtention de l'information à cet égard est particulièrement importante avant ou après une hospitalisation, ou lors du changement d'officine ou le patient a l'habitude de d'avoir ses médicaments.

II.4. Considération sur le médicament

Traitement de substitution, c'est aussi parler de biodisponibilité, de bioéquivalence, et d'équivalence thérapeutique, qui ne sont pas des synonymes. En théorie du moins, la biodisponibilité équivalente de deux produits, ou bioéquivalence, n'assure pas l'équivalence thérapeutique dans tous les cas.

Toutefois, il est généralement reconnu que la bioéquivalence implique qu'on peut s'attendre à ce qu'un médicament ait les mêmes effets systémiques thérapeutiques et défavorables que le produit de référence.

Le pharmacien assume donc la responsabilité de choisir, lors de l'exécution d'une ordonnance, un médicament susceptible de produire le résultat thérapeutique attendu.

Pour la majorité des médicaments, ceci ne pose que peu de problèmes. Cependant, la prévision de l'in-équivalence thérapeutique peut s'avérer plus difficile à assurer dans certains cas : exemple : pour les médicaments très toxiques ou à index thérapeutique étroit, pour ceux ayant une cinétique complexe ou variable, pour les formes pharmaceutiques à libération modifiée.

Par ailleurs, les ingrédients actifs de certains produits pharmaceutiques peuvent présenter entre eux des différences. C'est le cas, par exemple, des sels de morphine (sulfate et chlorhydrate). Dans la plupart des cas, ces produits sont considérés comme répondant à la définition de "teneur intégrale", et ils sont donc sujets à l'application du présent guide.

Dans quelques cas cependant, les différences sont suffisants pour que ces produits soient considérés comme ne répondant pas à cette définition; ils ne peuvent donc pas faire l'objet d'une substitution et ne font donc pas l'objet du guide.

Ce sont notamment:

Œstrogènes conjugués / œstrogènes estérifiés.

Néomycine (sulfate) / framycétine (sulfate).

CHAPITRE II :ASPECTS REGLEMENTAIRES

La substitution est le pouvoir de remplacer légalement la spécialité prescrite par le médecin par une autre.

Lors de la délivrance des médicaments, outre les vérifications d'usage, le pharmacien jouit d'un droit de substitution que lui confère certaines législations (Algérienne Française, Malienne, etc....).Ce qui a permis la revalorisation de l'acte pharmaceutique et la reconnaissance des compétences du pharmacien.

La plupart des pays, dont l'Algérie, accordent ce droit de substitution. Néanmoins, dans certains pays, le droit est limité à l'accord du médecin et c'est une pratique encore interdite en Angleterre, Norvège, Autriche, Grèce et Irlande.

Nous allons nous intéresser dans cette partie à la législation de la substitution en certains pays.

I. EN ALGERIE

En Algérie, le pharmacien d'officine a le droit de substituer un médicament par un autre dont la dénomination commune internationale (DCI) est la même. Ce droit a vu le jour au début des années 1990 après la crise dans le secteur de la santé suite aux pénuries des médicaments, dans le but de réduire les coûts des spécialités remboursées, de diminuer le déficit de la sécurité sociale et d'optimiser la mise sur le marché de molécules innovantes.

L'exercice du droit de substitution est cité dans l'article 145 du décret exécutif : 92-276 de Juillet 1992 :

« Le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre essentiellement similaire et sous réserves des dispositions de l'article 144 ne peut changer ni la forme ni le dosage »

Il n'existe pas encore de répertoire générique pré établi et officiel en Algérie mais l'utilisation de la liste des excipients à effet notoire de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'AFSSAPS) est possible pour tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

II. AU MAROC

Avant de parler de la situation législative en ce qu'il concerne le droit du pharmacien marocain de substituer des médicaments, il faut rappeler certaines réalités de l'exercice officinal au Maroc.

- Plus de 80% des malades / sans ordonnance,

- 34% de la population disposerait d'une couverture médicale,
- Liste limitée des pathologies prises en charge,
- Liste limitée de DCI remboursés,
- 2500 médicaments sont remboursés, soit environ 60% des médicaments présents sur le marché marocain.

Cette réalité a fait du pharmacien d'officine un prescripteur malgré lui, pratiquant un droit de substitution le plus souvent dicté par le faible niveau socio économique de son patient.

Légalement, la prescription d'un médicament ne peut être effectuée que par un Docteur en Médecine inscrit au tableau de l'Ordre (Dentiste, sage femme). Le pharmacien, dans le cadre de son contrôle de l'ordonnance, doit donc se cantonner à vérifier la posologie prescrite, les possibles contre indications entre plusieurs médicaments, mais en aucun cas il ne peut remettre en cause la justification de la prescription. Il doit délivrer le médicament tel qu'il a été prescrit, et toujours solliciter le médecin prescripteur en cas de difficulté.

Actuellement le Maroc ne dispose pas de législation pour la substitution. En effet la substitution est un élément majeur pour une politique d'encouragement des génériques.

II.1. La prolifération anarchique des médicaments génériques

Le pharmacien est tiraillé entre deux logiques, soit stocker l'ensemble des spécialités au risque de les voir se périmier, ou de stocker en fonction des prescriptions en prenant le risque de rater des ventes.

Il existe au Maroc :

- 137 amoxicilline,
- 62 amoxicilline + AC. Clavulanique.
- 60 paracétamol.
- 53 diclofénac.
- 34 oméprazole...

II.2. Contexte politique

Au Maroc il y'a :

- Volonté d'octroyer aux pharmaciens le droit de substitution
- Volonté de réviser les marges des pharmaciens

(Rapport de la Mission d'Information sur le Prix du Médicament au Maroc Présenté à la Commission des Finances et du Développement Economique de la Chambre des Représentants, le 3 Novembre 2009).

« Les pharmaciens, à travers le monde, sont généralement des alliés essentiels dans la bataille pour l'adoption des génériques. La Mission est consciente qu'aujourd'hui au Maroc, et notamment vue la situation financière de beaucoup d'entre eux, les pharmaciens n'ont aucune incitation économique à promouvoir le générique. L'absence de droit de substitution et la structure des marges actuelles n'offrent aux pharmaciens aucun encouragement économique à promouvoir les génériques. »

III. LES PAYX AFRICAINS DE LA ZONE FRANC

L'introduction des médicaments essentiels génériques dans le secteur commercial fait partie de la politique pharmaceutique prônée dans les pays africains de la zone franc et pays associés depuis 1994. Parmi les mesures décidées par l'ensemble des ministres lors des réunions d'Abidjan, Bruxelles et Libreville, plusieurs concernent la délivrance des génériques dans le secteur privé.

Depuis 1994 à Abidjan, il était recommandé d'autoriser les pharmaciens à remplacer une spécialité de marque inscrite sur une ordonnance médicale par un générique de même composition. Ce **droit de substitution** a été accordé au pharmacien par la réglementation dans seulement 6 des 18 pays concernés : **Burkina Faso, Centrafrique, Côte d'Ivoire, Mali, Niger, Sénégal** (données diffusées en 1998). Cette mesure devrait s'accompagner de l'élaboration et de la publication officielle de guide d'équivalence thérapeutique entre spécialités de marque et génériques sous DCI.

De nombreux médecins semblent peu favorables à ce droit de substitution et, par ailleurs, peu familiarisés avec la prescription en DCI ; de nombreux pharmaciens feraient de la substitution, même en l'absence d'autorisation officielle ; il n'existe pas de guide d'équivalence dans tous les pays concernés.

IV. EN EUROPE

IV.1. En France

C'est en 1999, que (l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) l'AFSSAPS a introduit pour la première fois un droit de substitution entre spécialité prescrite et spécialité appartenant au même groupe générique.

Créé par Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 - art. 29 JORF 27 décembre 1998

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

Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des

raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L. 162-16 de ce code.

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

Un décret en Conseil d'Etat précise les conditions d'application du présent article. »

Les modalités d'application de ce dispositif ont été réglées par le décret du 11 juin 1999.

Décret no 99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

Art. 1er. - L'intitulé du paragraphe 6 de la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) est remplacé par l'intitulé suivant : « Spécialités génériques et droit de substitution du pharmacien ».

Art. 2. - L'article R. 5143-8 du même code est ainsi modifié :

- Le premier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« Pour l'application de l'article L. 601-6, les spécialités génériques répondant à la définition énoncée à cet article sont identifiées par une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, prise après avis de la commission prévue à l'article R. 5140, portant inscription au répertoire des génériques. Ce répertoire présente les spécialités génériques et leur spécialité de référence par groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique, ainsi que les excipients à effet notoire des spécialités qui en contiennent. Les groupes génériques sont regroupés par principe actif désigné par sa dénomination commune internationale et par voie d'administration. »

- Les deux derniers alinéas sont remplacés par les dispositions suivantes :

« On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

« Le répertoire des génériques indique, pour chaque spécialité, sa dénomination au sens de l'article R. 5000, ainsi que le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou organisme exploitant la spécialité.

« La décision mentionnée au premier alinéa est publiée au Journal officiel de la République française. »

Art. 3. - Au paragraphe 6 de la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), après l'article R. 5143-9, sont insérés deux articles R. 5143-10 et R. 5143-11 ainsi rédigés :

« Art. R. 5143-10. - Lorsqu'il délivre un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit en application de l'article L. 512-3, le pharmacien indique sur l'ordonnance le nom du médicament ou du produit délivré, qui, dans le cas d'une spécialité pharmaceutique, est sa dénomination au sens de l'article R. 5000. Il inscrit sur l'ordonnance la forme pharmaceutique du médicament délivré si celle-ci diffère de celle du médicament prescrit ; il fait de même pour le nombre d'unités de prise correspondant à la posologie du traitement prescrit, si ce nombre d'unités diffère pour le médicament délivré de celui du médicament prescrit. »

« Il appose, en outre, sur cette ordonnance, le timbre de l'officine et la date de la délivrance »

« Art. R. 5143-11. - La mention expresse par laquelle le prescripteur exclut la possibilité de la substitution prévue au deuxième alinéa de l'article L. 512-3 est la suivante : "Non substituable". Cette mention est portée de manière manuscrite sur l'ordonnance avant la dénomination de la spécialité prescrite. »

Art. 4. - Il est inséré, au premier alinéa de l'article R. 5194 du code de la santé publique, un 6o ainsi rédigé :

« 6o Le cas échéant, la mention prévue à l'article R. 5143-11. »

Art. 5. - Il est inséré, à l'article R. 5199 du même code, un 5o ainsi rédigé :

« 5o Le cas échéant, les mentions prévues au premier alinéa de l'article R. 5143-10. »

Art. 6. - Il est ajouté à l'article R. 315-1 du code de la sécurité sociale un IV ainsi rédigé :

« IV. - Lorsque le service du contrôle médical constate qu'une prescription établie par un professionnel de santé a exclu la possibilité de substitution prévue au deuxième alinéa de l'article L. 512-3 du code de la santé publique, il peut se faire communiquer par ce professionnel, dans le respect des règles de la déontologie médicale, les éléments de toute nature relatifs à cette exclusion ; cette communication est éventuellement suivie de la mise en œuvre de la procédure prévue à l'article R. 315-1-2. »

Art. 7. - A titre transitoire, et au plus tard jusqu'au 31 décembre 2000, lorsqu'il délivre un médicament autre que celui qui a été prescrit, le pharmacien porte sur la feuille de soins un code fixé par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale et de l'agriculture et permettant d'identifier le motif de la substitution. La mention de ce code dispense le pharmacien d'indiquer le code du médicament prescrit.

Art. 8. - Par dérogation au deuxième alinéa de l'article R. 5143-8 du code de la santé publique, les spécialités qui bénéficient à la date de publication du présent décret d'une autorisation de mise sur le marché obtenue dans les conditions prévues au 1 du c de l'article R. 5133 du même code, moins de dix ans après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence originale, figurent dans le répertoire mentionné au premier alinéa du même article comme spécialité de référence, si leur dossier pharmaceutique est identique à celui de la spécialité de référence originale et si le titulaire de leur autorisation de mise sur le marché met les autres parties du dossier en conformité avec celles du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence originale.

Afin d'encourager cette substitution par les pharmaciens d'officine, le législateur a simultanément instauré une marge officinale unique à l'intérieur d'un même groupe de génériques. Le pharmacien est depuis lors assuré de réaliser une marge égale à celle qu'il réaliserait en cas de vente du princeps, alors que le prix de vente d'une spécialité de référence (ou princeps) est normalement plus élevé que celui de ses générique. Par ailleurs, un premier objectif de substitution par des génériques avait été fixé conventionnellement à 35 % avant la fin de l'année 1999. Cet objectif portait sur le champ du répertoire des médicaments génériques alors en vigueur.

Conséquence logique de l'introduction du droit de substitution par les pharmaciens en 1999, la prescription en DCI par le médecin a été introduite pour la première fois par la l'AFSSAPS en 2002. L'AFSSAPS en 2003 a par ailleurs précisé les conditions de délivrance par les pharmaciens des médicaments prescrits en DCI. En effet, depuis cette modification législative, « lorsque le pharmacien d'officine délivre une spécialité sur présentation d'une prescription libellée en dénomination commune, [...] la délivrance de cette spécialité ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe ».

Le pharmacien qui ne respecterait pas cette règle peut se voir contraint de rembourser à l'Assurance maladie le coût que cet écart a pu représenter. À la suite de l'introduction de la prescription en DCI, l'Assurance maladie avait convenu avec les médecins généralistes que le tarif de la consultation serait augmenté, en échange de quoi un objectif de 25 % de prescription en DCI avait été fixé. Cependant, cet objectif de 25 % n'ayant pas été atteint en

2008, l'AFSSAPS, en 2009, a rendu la prescription en DCI obligatoire, pour l'ensemble des spécialités figurant dans un même groupe générique. Dès lors, et comme déjà mentionné, le pharmacien peut délivrer une spécialité figurant dans le groupe générique auquel se réfère la DCI. Toutefois, le prescripteur peut, pour des raisons particulières au patient, exclure la possibilité de substitution par une mention manuscrite sur l'ordonnance.

Fin 2011, la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé est venue généraliser la prescription en DCI obligatoire, en l'étendant aux médicaments princeps également, avec une entrée en vigueur prévue pour le 1er janvier 2015 au plus tard.

IV .2. En Suisse

«Un grand nombre de préparations originales peuvent être remplacées par des génériques moins chers.»

Conformément à la base légale dans la loi fédérale sur l'assurance maladie, les pharmaciennes et les pharmaciens peuvent remplacer des préparations originales de la liste des spécialités par des génériques meilleurs marchés de cette liste, à moins que le professionnel prescripteur (médecin) n'exige expressément la délivrance d'une préparation originale. Les conditions sont le consentement du patient et l'information du professionnel prescripteur.

Le droit de substitution est établi par l'article 52a de la loi fédérale sur l'assurance maladie qui établit que : *« Le pharmacien peut remplacer des préparations originales de la liste des spécialités par des génériques meilleur marché de cette liste, à moins que le médecin ou le chiropraticien n'exige expressément la délivrance d'une préparation originale. Il informe la personne qui a prescrit la médication de la préparation qu'il a délivrée. »*

IV .3. En Allemagne

La loi prévoit que lorsque le médecin ne spécifie pas le contraire dans sa prescription en indiquant « ne pas substituer », le pharmacien est obligé d'effectuer la substitution avec un générique dont le prix se situe dans le tiers inférieur de la fourchette des prix du groupe.

La substitution ne doit pas être effectuées lorsque le médecin a déjà prescrit un médicament avec un prix faisant partie du tiers inférieur de la fourchette ou lorsqu'il indique expressément de délivrer le médicament prescrit. La réforme de 2007 a introduit des exceptions à cette règle puisqu'elle consent aux caisses de passer des accords avec les médecins et les pharmaciens.

« À présent, la loi prévoit que les caisses peuvent passer des accords avec les médecins et les pharmaciens afin qu'ils privilégient la prescription ou la délivrance des produits faisant l'objet d'un contrat de rabais. Par ailleurs, lorsqu'il existe une possibilité de substitution par un produit pour lequel la caisse d'affiliation du patient a signé un contrat de rabais, le pharmacien est à présent obligé d'effectuer la substitution de préférence avec ce produit, quel que soit son prix affiché»

IV .4. En Italie

La loi prévoit que lorsque le médecin ne spécifie pas le contraire dans sa prescription en indiquant « ne pas substituer », le pharmacien a le devoir d'informer le patient de l'existence d'un médicament générique moins cher et, avec son accord, il peut ensuite lui délivrer un médicament générique présent dans le cycle de distribution régional. Le devoir du pharmacien d'informer le patient sur l'existence d'un générique moins cher s'applique aussi pour les médicaments à la charge du patient.

V. EN AUTRICHE

La loi ne prévoit aucun droit/devoir de substitution mais il existe une proposition de loi qui devrait permettre de l'introduire dans les prochaines années.

VI. EN AMERIQUE

VI.1. Au Canada

Chapitre P-10 : LOI SUR LA PHARMACIE

«Un pharmacien doit exécuter une ordonnance suivant sa teneur intégrale :

Il peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive à son dossier, substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même, à moins d'indication contraire formulée par l'auteur de l'ordonnance lorsque la situation de la personne le requiert.»

« Il est interdit à un pharmacien de substituer à un médicament prescrit un médicament fabriqué par une entreprise dans laquelle il a un intérêt, direct ou indirect. »

Au Canada, certaines règles sont applicables en matière de substitution d'un générique au médicament prescrit, et ce, qu'il s'agisse d'une « marque maison » ou de celle d'un indépendant. Tout d'abord, la Loi sur la pharmacie autorise une telle substitution sous réserve de respecter les conditions suivantes :

- en aviser le client,
- faire mention de la substitution au dossier du patient,
- s'assurer que le prescripteur n'a pas inscrit de sa main une indication contraire,
- s'assurer que la dénomination commune est la même,
- ne pas substituer un médicament fabriqué par une entreprise dans laquelle le pharmacien a un intérêt direct ou indirect.

« Cette dernière condition mérite qu'on s'y attarde. Si vous possédez un intérêt direct ou indirect dans l'entreprise qui fabrique un générique, vous ne pouvez substituer un tel médicament à celui prescrit. »

On considère que le pharmacien a un intérêt dans l'entreprise qui fabrique le générique si, par exemple :

- il est actionnaire de cette entreprise ou de sa compagnie mère,
- il est directement ou indirectement créancier de cette entreprise ou de sa compagnie mère.

Dans certaines circonstances, un pharmacien pourrait avoir un intérêt indirect dans l'entreprise si son conjoint et/ou un de ses enfants mineurs étaient actionnaires ou créanciers de cette entreprise. Mais là ne s'arrêtent pas ses obligations. Même si il ne possède aucun intérêt direct ou indirect dans l'entreprise du fabricant, il doit veiller à préserver son indépendance professionnelle (art. 10 du Code de déontologie des pharmaciens). Comme le choix des médicaments qu'il tient dans sa pharmacie relève de l'exercice de la profession (art. 27 de la Loi sur la pharmacie), il doit préserver la faculté de choisir les médicaments génériques ; un tiers ne peut lui dicter sa conduite à cet égard. Il doit également prévenir toute situation où il serait en conflit d'intérêts (art. 52 du Code de déontologie des pharmaciens). Rappelons à cet égard que toute substitution nécessite une évaluation professionnelle qui tient compte des considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques et cliniques (Guide sur la substitution en pharmacie, OPQ, 1994). Si la substitution lui apporte un avantage personnel, le pharmacien est en conflit d'intérêts et il doit donc s'abstenir de l'effectuer. Font exception à cette règle les avantages suivants :

- le rabais pour prompt paiement usuel,
- le rabais consenti en raison du volume de ses achats d'un médicament qui n'est pas inscrit à la liste visée à l'article 60 de la Loi sur l'assurance médicaments,
- l'avantage autorisé par la Loi sur l'assurance médicaments (c.-à-d. les avantages autorisés),
- les coûts de publicités professionnelles reçus conformément au Code de déontologie des pharmaciens (art. 51(4°)).

À titre d'exemple, si le fabricant de génériques, ou encore sa compagnie mère ou une filiale, fournit un avantage au pharmacien autre que ceux visés par les exceptions précitées

- une remise en biens, en services ou en argent versée directement ou appliquée sur des sommes dues par le pharmacien,

Il y aura contravention aux obligations déontologiques. Il est important pour tous d'être conscients que l'intérêt des patients comprend le fait de pouvoir s'adresser en toute confiance à un pharmacien libre de toute influence externe susceptible d'affecter son jugement professionnel. Le pharmacien qui substitue un générique doit le faire à l'avantage du patient sans que ce dernier y voie même l'apparence d'un conflit d'intérêts. À l'heure où les sondages font état de la confiance que le public accorde aux pharmaciens du Québec, il est plus que jamais primordial de mettre tout en œuvre afin de préserver celle-ci.

VI.2. Aux Etats Unis (USA)

Les lois de substitution génériques sont spécifiques pour chaque Etat. Dans la plupart des Etats, les pharmaciens ne peuvent pas remplacer les produits non thérapeutiquement équivalents. Certains États permettent la substitution entre les produits aussi longtemps que les critères spécifiques à l'état sont remplis, comme ayant le même ingrédient actif, la forme posologique, la dose et la voie d'administration. Il est important d'utiliser le jugement professionnel lors de la substitution des produits pour assurer la sécurité et l'efficacité.

▪ Michigan

- Pharmacists may substitute with a generically equivalent product, identical in dosage, form, and content of active ingredients.
- Les pharmaciens peuvent remplacer un produit par équivalent générique, identique dans le dosage, la forme et le contenu des ingrédients actifs.

▪ Hawaii

- A pharmacist may substitute a therapeutically equivalent drug product listed in the current state drug formulary. In addition, pharmacists shall not substitute an equivalent generic product for any antiepileptic prescription without consent of the prescriber and

the patient or patient's guardian plus may not substitute antiepileptic drugs without practitioner and patient consent.

- Un pharmacien peut substituer un médicament équivalent thérapeutique répertorié dans le formulaire actuel des médicaments de l'Etat. En outre, les pharmaciens ne doivent pas remplacer un produit générique pour toute prescription antiépileptique sans le consentement du médecin prescripteur et le patient ou le tuteur du patient ainsi que ne peuvent pas remplacer les médicaments antiépileptiques sans praticien et le consentement du patient.

GIRDAC

CHAPITRE III : LES MODALITES DE SUBSTITUTION

I. EN ALGERIE

I.1. Introduction

Selon l'article 145 du code de déontologie algérien, le pharmacien a le droit de substituer ou remplacer une spécialité prescrite dans l'ordonnance par une autre « essentiellement similaire » « générique » en marge d'une interdiction de modification, il ne peut en changer ni la forme, ni le dosage.

Le médecin qui estime qu'une substitution est impossible doit s'opposer à ce que le pharmacien modifie quoi que ce soit, le médecin doit mentionner dans son ordonnance qu'il s'agit d'un médicament «non substituable».

Cependant, au vu des expériences vécues à l'étranger, il semble que le droit de substitution du pharmacien constituait un passage obligé pour asseoir le succès d'une politique des génériques, et d'un autre côté l'application de ce droit sur le terrain dépend de la promotion des médicaments génériques.

En Algérie, Le marché du générique est cependant assez désorganisé si l'on examine la liste assez étroite des médicaments et des classes de médicaments génériques fabriqués localement sous différentes appellations. La palette est assez grande alors que l'on observe des concentrations sur les médicaments comme les antibiotiques ou les antigrippaux, médicaments de la classe paracétamol que l'on retrouve sous une vingtaine d'appellations, (exemple : 20 génériques de Piroxicam, 10 du Triatec) ce qui entraîne des choix délicats pour les pharmaciens.

I.2. Encouragement de la substitution en Algérie=encouragement de la consommation de médicament générique :

I.2.1. Problématique

Malgré un prix relativement abordable, le médicament générique n'arrive toujours pas à s'imposer sur le marché pharmaceutique algérien, le malade portant souvent son choix sur la molécule d'origine, ou le princeps, pendant que le médecin semble hésiter, de son côté, à le prescrire.

Dans une officine privée à Médéa, on a interrogé, Monsieur K.Mohamed, qui souffre d'une maladie cardiovasculaire depuis une année, confie qu'il préfère se traiter avec des médicaments «d'origine» car, selon lui, ils sont plus efficaces et que son médecin lui a toujours prescrit ce type de produits.

Un autre, qui demandait un traitement d'appoint contre la fièvre, il a aussi choisi des médicaments d'origine, en dépit de leurs prix élevés, expliquant qu'il avait déjà utilisé des génériques mais a constaté qu'ils guérissaient «moins vite que les princeps».

✓ Le Médecin face aux génériques

Bien que le patient soit le consommateur final du médicament, c'est le médecin prescripteur qui est considéré comme le décideur principal du choix du médicament.

Pendant la période d'exclusivité du brevet, les médecins prescrivent nécessairement le médicament du laboratoire innovant, le princeps, et se familiarise avec son nom. Il semble donc que le comportement de prescription des médecins est lié aux effets d'habitude. D'autant plus que le nom générique est plus long, moins familier et plus difficile à retenir que le nom de la marque du princeps. De même, la longueur du nom de la molécule affecte négativement la disposition des médecins à prescrire en Dénomination Commune Internationale (DCI), c'est-à-dire à rédiger le nom chimique de la molécule au lieu de son nom de marque. La prescription d'un médicament générique requiert aussi que les médecins s'informent sur la posologie exacte du générique, sur les excipients et leurs interactions potentiels avec d'autres molécules. Ainsi, le médecin doit connaître la disponibilité d'alternatives génériques sur le marché. Nous savons que le seul avantage d'un médicament générique par rapport au princeps est son prix moins onéreux. Or, le médecin est, généralement, pas concerné par ce différentiel de prix, réduisant ainsi substantiellement l'élasticité-prix des médicaments de prescriptions. Par ailleurs, il semble que cette mesure n'a pas donné les résultats escomptés puisque le taux de prescription en nom de générique reste faible par rapport à l'ensemble prescrits d'une même molécule.

Un autre point important : En Algérie, l'obstacle principal à la prescription de médicaments génériques provient, de la méfiance, peu argumentée, des médecins à leur égard et d'une quasi-absence de campagnes de sensibilisation sur le générique au niveau notamment des moyens d'information audio-visuels.

La plus part des médecins ne font pas confiance à qui va prendre en charge ,au sein des officines privés, et dispenser le traitement à leurs malades, parce que la majorité des pharmaciens ne sont pas présents dans leurs officines, et ils sont remplacés par des vendeurs (qui ne sont même pas du domaine médicale) de ce fait ils préfèrent que leur ordonnance soit appliquée telle qu'elle est sans la moindre modification, et certains cas des médecins algériens demandent aux malades de leur ramener les médicaments pour vérifier que le traitement délivré est le même prescrit dans l'ordonnance.

Et finalement la relation médecin/laboratoire pharmaceutique : certains prescripteurs préfèrent un tel ou tel générique, non pas parce que un est plus efficace, mais pour des raisons commerciales, par apport au laboratoire qui offre plus d'avantages aux médecins (vacances, et des cadeaux...), sans tenir compte de l'intérêt du patient.

De ce fait, les pharmaciens d'officines algériens n'arrivent pas souvent à appliquer le droit de substitution convenablement et souffrent d'un manque d'information sur les médicaments génériques.

✓ **Pharmaciens faces aux génériques**

Le Syndicat national des pharmaciens d'officine (SNAPO) dénonce, le fait que « les pharmaciens d'officine soient marginalisés dans cette grande campagne de promotion du générique visant à l'encouragement de la consommation de ce type de médicament », «...Tout a été bien réfléchi, sauf que l'on a oublié de revoir les marges bénéficiaires et de permettre aux pharmaciens de continuer à exercer sans être inquiétés de fermeture...», Déclare un responsable du SNAPO.

Avec les ruptures enregistrées suite à la décision de l'interdiction des médicaments dont les génériques sont fabriqués en Algérie et la faiblesse des marges bénéficiaires, un grand nombre de pharmaciens algériens ont mis la clef sous le paillason.

La promotion du générique en Algérie souffre d'un dysfonctionnement du système de marges. Les marges en pourcentage n'encourage pas le pharmacien à substituer les princeps par les génériques. Les marges actuelles sont jugées très basses par l'ensemble des pharmaciens.

L'exercice du droit de substitution en Algérie est entravé par:

- L'attitude du médecin vis-à-vis de la substitution,
- les habitudes de prescription des médecins (faible taux de prescription en DCI),
- perturbation du marché des médicaments (les ruptures),
- l'attitude des patients (l'image des génériques n'est pas renforcée auprès des consommateurs),
- la demande des médicaments par les patients peut être induite par des effets d'habitudes. Cette raison explique, en partie, le faible taux de substitution des médicaments au niveau des officines,
- La promotion du générique en Algérie souffre d'un dysfonctionnement du système de marges,
- Il n'existe pas encore de répertoire générique pré établi et officiel en Algérie

- Il n'existe pas une liste des excipients à effet notoire (EEN) mais l'utilisation de celle (de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'AFSSAPS) est possible pour tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

✓ **Patients face aux génériques**

Le rôle du patient dans la sélection des médicaments, en tant que consommateur final ne doit pas être négligé. Tout comme les médecins, les patients peuvent développer des préférences pour des médicaments connus, déjà utilisés. Il paraît donc que la demande des médicaments par les patients peut être induite par des effets d'habitudes. C'est le cas, le plus souvent des personnes atteintes de maladies chroniques, soignés longtemps à un médicament de marque, qui expriment une réticence envers d'autres médicaments génériques auxquels ils ne se sont pas habitués. Cette raison explique, en partie, le faible taux de substitution des médicaments au niveau des officines.

I.2.2. Recommandations

✓ **Le tarif de référence**

La politique de " Prix de Référence " (PR), appelé « Tarif de Référence » (TR) en Algérie, pour les médicaments représente un des moyens utilisés par les pouvoirs publics pour réduire les coûts de dépenses de médicaments par la promotion des génériques tout en permettant un meilleur accès, notamment économique, aux médicaments. Ainsi, le système de TR est perçu comme un système qui permettrait de contenir les coûts tout en proposant une couverture universelle et complète des médicaments sans que cela représente un inconvénient pour les assurés. Il s'agit d'un tarif fixé par les pouvoirs publics quant au remboursement des médicaments considérés comme interchangeables. Le prix d'une spécialité est fixé par la firme. Si ce prix excède le plafond fixé, le solde est acquitté par le patient. Les objectifs de ce système sont donc de limiter les dépenses prises en charge en incitant les firmes pharmaceutiques à baisser le prix de leurs produits, les médecins à prescrire des produits moins chers, et les consommateurs à accepter ces produits ou à payer le surcoût. Ainsi, l'objectif principal du système de TR est d'accroître la compétition des prix, et, de réduire les dépenses publiques en médicaments tout en encourageant la consommation et par conséquent la production c'est-à-dire la promotion des médicaments génériques.

✓ **Marges**

Un responsable du Syndicat national algérien des pharmaciens d'officines (SNAPO) a indiqué que le pharmacien a le droit de substituer un princeps par un générique à la faveur de

l'article 145 de déontologie médicale. « C'est lui en tant que professionnel du médicament qui doit convaincre le malade d'acheter le générique, c'est encore lui qui adapte ou propose les médicaments aux malades », a-t-il souligné. Le responsable a exhorté les pouvoirs publics à revoir à la hausse les marges bénéficiaires des pharmaciens et de proposer des mesures incitatives comme par exemple une marge spécifique pour les génériques et un service honoraire pharmacien (SHP) qui correspond à l'acte pharmaceutique comme les conseils aux malades.

✓ **Répertoire des médicaments génériques**

L'absence d'un répertoire des médicaments génériques, le pharmacien "n'est pas protégé" du point de vue juridique en cas d'effets secondaires provoqués par le médicament non prescrit par le médecin. Alors c'est aux pharmaciens Algérien d'appeler les pouvoirs publics à "s'engager" à établir un répertoire des médicaments génériques commercialisés en Algérie et une liste des excipients à effet notoire (EEN).

II. EN FRANCE

VI.1. Un peu d'histoire

Avant toute chose, une petite rétrospective s'impose donc quant au parcours du fameux médicament de substitution. C'est en 1981, que la première définition du médicament générique a été donnée : *« On entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous dénomination commune internationale du ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabricant ».*

En avril 1996 un nouveau décret sur les médicaments génériques, en introduit la définition médicale en droit français et favorise ainsi l'essor de ce type de produit.

En 1998, le Répertoire des groupes génériques est créé, il est géré par l'AFSSAPS, puis par l'ANSM.

Enfin, c'est en 1999 que le médicament de substitution se démocratise grâce à la loi qui instaure un droit de substitution pour les pharmaciens.

En 2002, un accord entre les médecins et la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) est signé. La mesure phare est la revalorisation du tarif de la consultation au cabinet du médecin puisqu'elle passe de 18,5 euros à 20 euros. Mais, en contrepartie, les médecins se sont engagés à rédiger 25% des ordonnances en médicaments

génériques. En partie grâce à cela, entre 2002 et 2012, la France voit son nombre de boîtes vendues multiplié par trois : l'Hexagone passe de 225 millions de boîtes à 689 millions.

En 2012, le dispositif « Tiers payant contre génériques » est renforcé. Ce dernier veut que le tiers payant soit réservé aux seuls assurés qui acceptent la substitution et à ceux dont l'ordonnance comprend la mention « non substituable ».

Pour finir, c'est en 2015 que s'est effectuée l'obligation de la prescription en DCI : c'est à dire que tous prescripteurs doit désigner le nom de la substance active que le médicament contient. Ainsi, la compréhension est améliorée quant au mode d'action des médicaments et les potentiels risques.

VI.2. Les modalités de substitutions

C'est l'article 296 de la Loi de financement de la sécurité sociale pour 1999 qui a posé le principe de la substitution générique par le pharmacien. Ainsi, depuis l'entrée en application de cette loi, la substitution est la règle pour les médicaments dont le brevet est tombé dans le domaine public, le prescripteur n'a donc pas à l'autoriser. Cependant, il peut s'opposer à ce que le pharmacien opère une telle substitution « *pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite* ».

Les dispositions réglementaires ont ensuite précisé la mention expresse qui doit être portée sur l'ordonnance lorsque, pour des raisons particulières, le prescripteur s'oppose à la substitution générique pour son patient. Ainsi, l'article L. 512-3 du Code de la santé publique dispose que le prescripteur peut apposer la mention manuscrite " non substituable " avant la dénomination de la spécialité prescrite.

L'article R315-1 du Code de la sécurité sociale précise que le service de contrôle médical peut se faire communiquer par ce professionnel les éléments motivant une telle exclusion. De tels éléments sont notamment la compatibilité : « *avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins* ».

VI.3. L'encadrement du droit de substitution

Le droit de substitution du pharmacien doit s'exercer dans le respect de la décision du prescripteur et dans les limites posées qui sont de quatre ordres :

- ✓ la spécialité substituée doit relever d'un même groupe de générique figurant au répertoire approuvé par agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM),

- ✓ le prescripteur ne doit pas s'y être expressément opposé (mention expresse non substituable portée sur la prescription), sauf en cas d'urgence, après accord préalable et exprès du prescripteur,
- ✓ cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe (neutralité financière),
- ✓ le patient ne s'est pas opposé à la substitution, ce droit ne peut en effet s'exercer qu'après avoir recueilli son consentement.

En cas de substitution, le pharmacien est tenu en vertu de d'apposer certaines mentions sur l'ordonnance et notamment le nom du produit délivré, la forme pharmaceutique si elle diffère de celle prescrite ainsi que le nombre d'unités de prise s'il diffère.

Le pharmacien bénéficie d'une liberté de choix de la marque ou du laboratoire fabricant, pour un groupe générique donné.

La substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie. En cas de dépassement d'un montant fixé par voie réglementaire, cela entraîne un remboursement à l'organisme concerné.

La violation de ces dispositions entraînerait la mise en jeu de la responsabilité du pharmacien :

- sur le plan disciplinaire devant l'Ordre national des pharmaciens,
- devant les tribunaux répressifs par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

VI.4. Les référentiels utilisés

VI.4.1. Groupes génériques et répertoire des médicaments génériques

Le groupe générique s'entend du regroupement d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont génériques. Ce répertoire liste sous la forme de tableaux, pour chaque médicament de référence, les médicaments génériques associés. Chaque tableau correspond à un groupe générique tel que défini précédemment. Les groupes sont listés par ordre alphabétique de la dénomination commune internationale (autrement dit le nom du principe actif du médicament) et par voie d'administration. Dans chaque groupe, il est notamment précisé le nom de chaque spécialité, son dosage, sa forme pharmaceutique et le cas échéant, les excipients à effet notoire qu'elle contient.

Le répertoire est établi et actualisé par l'ANSM. Dans sa version d'octobre 2012, le répertoire comprend :

- 421 principes actifs (ou associations),
- 970 groupes génériques,
- 1096 spécialités de référence
- et 7769 spécialités génériques.

Les mises en garde Dans certains cas particuliers, bien que le médicament générique ait démontré son équivalence au médicament de référence, il est toutefois nécessaire de prendre des précautions pour délivrer ce médicament. En effet, lorsqu'un traitement est difficile à équilibrer, ou lorsque la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible, ou bien encore dans le cas de certaines pathologies, tout changement de spécialité, qu'il s'opère d'une spécialité de référence vers une spécialité générique, d'une spécialité générique vers une spécialité de référence ou d'une spécialité générique vers une autre spécialité générique, doit s'envisager avec précaution. Ainsi, le répertoire peut préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation. À ce jour, une mise en garde accompagne les groupes génériques de deux principes actifs : fentanyl et lévothyroxine.

Le répertoire des groupes génériques est l'outil sur lequel le pharmacien d'officine se base pour délivrer les médicaments génériques.

o Un extrait du répertoire

Dénomination commune Amoxicilline:

Voie orale

Groupes génériques Clamoxyl

Groupe générique : Amoxicilline 1 g - Clamoxyl 1 g, comprimé dispersible.

Spécialités pharmaceutiques	Excipients
Clamoxyl 1 g, comprimé dispersible, laboratoire GlaxoSmithKline	Aspartam.
Amodex 1 g, comprimé dispersible, Bouchara Recordati, laboratoires Bouchara Recordati (exploitant).	Aspartam.

Amoxicilline Alter 1 g, comprimé dispersible, laboratoires Alter.	Lactose, sodium.
Amoxicilline Arrow 1 g, comprimé pelliculé dispersible, Arrow Génériques.	Aspartam, sorbitol.

Tableau 1 : Un extrait d'un groupe générique

VI.4.2. Les excipients à effets notoires (EEN)

Les excipients sont des substances sans aucune activité pharmacologique. Toutefois, dans de rares cas, certains excipients sont la cause d'une mauvaise tolérance chez des patients sensibles (souvent allergiques ou présentant un syndrome d'intolérance particulier). Dans ce cas, l'excipient est considéré comme un excipient à effet notoire. On entend par excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

Ces excipients sont bien identifiés et listés dans une ligne directrice européenne. Ainsi l'amidon de blé est contre-indiqué en cas d'allergie au gluten, l'aspartam est une source de phénylalanine et donc contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie, ou l'huile d'arachide est contre-indiquée en cas d'allergie à l'arachide (risque d'urticaire, choc anaphylactique).

« Ils sont présents aussi bien dans les princeps que dans les génériques »

Si en pratique, peu de personnes sont sensibles à ce type d'excipients, ils doivent néanmoins, absolument être pris en compte lors de la substitution :

- ✓ pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité également dépourvue de tout excipient à effet notoire,
- ✓ pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.

Cependant, la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire que ne contient pas la spécialité prescrite est possible lorsqu'après avoir interrogé le patient, il apparaît que celui-ci ne présente pas de risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effet notoire. La présence de ces excipients à effets notoires est signalée dans le répertoire des génériques pour toutes les spécialités (génériques et princeps) qui en contiennent.

Par ailleurs ces excipients à effets notoires sont signalés au patient dans la notice du médicament et dans certains cas sur son emballage.

Les ENN sont à prendre en compte lors de la substitution

- EXCIPIENT 1 : APROTININE
- EXCIPIENT 2 : HUILE D'ARACHIDE EXCIPIENT
- EXCIPIENT 3 : ASPARTAM (E951)
- EXCIPIENT 4 : COLORANTS AZOÏQUES
- EXCIPIENT 5 : BAUME DU PEROU
- EXCIPIENT 6 : CHLORURE DE BENZALKONIUM
- EXCIPIENT 7 : ACIDE BENZOÏQUE ET BENZOATES
- EXCIPIENT 8 : ALCOOL BENZYLIQUE
- EXCIPIENT 9 : HUILE DE BERGAMOTE BERGAPTENE
- EXCIPIENT 10 : BRNOPOL
- EXCIPIENT 11 : HYDROXYANISOLE BUTYLE (E320)
- EXCIPIENT 12 : HYDROXYTOLUENE BUTYLE (E321)
- EXCIPIENT 13 : HUILE DE RICIN POLYOXYL ET HUILE DE RICIN POLYOXYLHYDROGENEE
- EXCIPIENT 14 : ALCOOL CETOSTÉARYLIQUE Y COMPRIS ALCOOL CÉTYLIQUE
- EXCIPIENT 15 : CHLOROCRESOL
- EXCIPIENT 16 : DIMETHYL SULFOXYDE.
- EXCIPIENT 17 : ETHANOL
- EXCIPIENT 18 : FORMALDEHYDE
- EXCIPIENT 19 : *FRUCTOSE*
- EXCIPIENT 20 : *GALACTOSE*
- EXCIPIENT 21 : *GLUCOSE*
- EXCIPIENT 22 : GLYCEROL
- EXCIPIENT 23 : HÉPARINE (EN TANT QU'EXCIPIENT)
- EXCIPIENT 24 : *SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE (OU MALTITOL LIQUIDE)*
- EXCIPIENT 25 : *SUCRE INVERTI*
- EXCIPIENT 26 : *LACTITOL, E966*
- EXCIPIENT 27 : *LACTOSE*
- EXCIPIENT 28 : LANOLINE (GRAISSE DE LAINE)
- EXCIPIENT 29 : LATEX CAOUTCHOUC NATUREL (LATEX)
- EXCIPIENT 30 : *MALTITOL E965 ET ISOMALTITOL E953, MALTITOL LIQUIDE (VOIR SIROP DE GLUCOSE HYDROGENE)*
- EXCIPIENT 31 : MANNITOL, E421
- EXCIPIENT 32 : COMPOSES ORGANOMERCURIELS
- EXCIPIENT 33 : PARAHYDROXYBENZOATES ET LEURS ESTERS
- EXCIPIENT 34 : PHENYLALANINE
- EXCIPIENT 35 : POTASSIUM
- EXCIPIENT 36 : PROPYLENE GLYCOL ET ESTERS
- EXCIPIENT 37 : HUILE DE SESAME
- EXCIPIENT 38 : SODIUM
- EXCIPIENT 39 : ACIDE SORBIQUE ET SELS
- EXCIPIENT 40 : *SORBITOL E420*
- EXCIPIENT 41 : HUILE DE SOJA (ET HUILE DE SOJA HYDROGENEE)
- EXCIPIENT 42 : ALCOOL STÉARYLIQUE
- EXCIPIENT 43 : *SACCHAROSE*

- EXCIPIENT 44 : SULFITES, Y COMPRIS METABISULFITES
- EXCIPIENT 45 : AMIDON DE BLE
- EXCIPIENT 46 : GRAISSE DE LAINE : VOIR LANOLINE
- EXCIPIENT 47 : *XYLITOL*

VI.4.3. Les systèmes de convention en France

- ✓ Substitution et prise en charge du remboursement

La convention nationale de mai 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie accorde une place importante au développement des génériques et fixe des objectifs de substitution :

- 85 % est le taux de pénétration des spécialités génériques fixé par ce nouvel accord national d'objectifs de délivrance pour l'année 2012. 76,3 % était le taux de pénétration des molécules génériques constaté en 2011.

Cette nouvelle convention donne une part importante, dans l'activité des officines, aux missions d'accompagnement et au suivi de certains malades chroniques.

Elle reconnaît le rôle de conseil des pharmaciens et leur engagement en faveur de la qualité et au service de la santé de leurs patients: aide à l'observance des traitements, suivi des prescriptions, contrôle des contre-indications et des risques iatrogéniques.

- ✓ Remboursement des médicaments génériques au patient

La substitution ne doit pas entraîner pour l'Assurance maladie une dépense supérieure à celle qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe du répertoire.

Dans le cas d'un médicament générique pris en charge sur la base d'un forfait de responsabilité (TFR) le surcoût, s'il y a pour la dispensation d'un médicament de marque, reste à la charge du patient. Dans le cas d'une prise en charge à 100 % la prise en charge sera toujours de 100 % mais sur la base de ce nouveau tarif.

- ✓ Dispense d'avance de frais ou tiers-payant pharmacie

Pour toutes dispensations de médicaments remboursables, le patient peut bénéficier de l'avance des frais et demander l'avantage du tiers payant.

Dans le cas du refus par un patient de la délivrance du médicament générique le pharmacien d'officine ne peut pas pratiquer le tiers payant et le patient doit dans ce cas faire l'avance des frais. Cette mesure ne s'applique pas pour les médicaments soumis au TFR ni aux médicaments de marque dont le prix est inférieur ou égal à celui des génériques.

- ✓ Tiers payant contre génériques

Cette procédure a été renforcée par l'accord conventionnel Tiers payant contre génériques pour soutenir « la mobilisation des officines et inciter les patients à accepter la substitution ». Le taux de substitution « plancher », duquel les caisses d'Assurance maladie peuvent engager une action conventionnelle vers le pharmacien ne respectant pas le dispositif, passe de 55 % en 2011 à 60 % en 2012.

Le dispositif « Tiers payant contre génériques » a eu un effet dynamisant avéré sur l'augmentation du taux de génériques.

Quelles sont les modalités pratiques de cette mesure ?

- **le patient accepte la substitution** : Il conserve le bénéfice de la dispense d'avance des frais.
- **le patient refuse la substitution (partiellement ou totalement)** : Il ne bénéficie pas de la dispense d'avance des frais sur la totalité de l'ordonnance ou sur le médicament générique refusé.
- **la substitution n'est pas possible** :
 - le médecin qui a établi la prescription indique la mention « non substituable ». Le patient bénéficie de la dispense d'avance des frais.
 - le pharmacien juge impossible la substitution (raison médicale), il justifie la non substitution sur l'ordonnance. Le patient bénéficie de la dispense d'avance des frais.
- **Qui est concerné ?** Tous les assurés sont concernés.
- **L'exception !** Maintien de la dispense d'avance des frais pour les médicaments soumis au Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) et pour les médicaments de marque « princeps » ayant un prix inférieur ou égal à celui des génériques.

VI.4.4. Le droit de refus du prescripteur

La question actuellement en débat porte sur la mention « **non substituable** » par le prescripteur et sa justification.

Dans les limites fixées par la loi, le prescripteur est libre de ses prescriptions, qui sont celles qu'il estime les plus appropriées à chaque malade, à chaque instant de sa maladie. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins.

Mais la loi instituant le droit de refus de substitution par le médecin reste vague sur les motifs d'ordre médical laissés à l'appréciation du prescripteur fondé sur son analyse médicale.

Ce droit de refus du médecin d'une dispensation par le pharmacien de médicament générique doit être totalement respecté si l'intérêt des malades le justifie. Mais la mention « non substituable » ne peut en aucun cas être automatique. Le service du contrôle médical de

l'Assurance maladie peut demander aux médecins de préciser les raisons qui les ont conduits à refuser de manière répétée la substitution.

Ces raisons sont diverses et spécifiques à chaque patient, fonction de sa pathologie, de son âge, de son état intellectuel et mnésique, de son niveau socio-culturel. Il faudra ainsi que le prescripteur fasse la part de raisons uniquement personnelles et psychologiques du malade (avec leurs conséquences éventuelles sur l'observance) par rapport à des motivations purement médicales en particulier lors d'états pathologiques difficiles à contrôler pour lesquels sont utilisés des médicaments à marge thérapeutique étroite comme l'épilepsie ou l'hypothyroïdie. Il est de sa responsabilité de ne pas prendre en compte une demande du patient non fondée sur une analyse objective des paramètres de décision. Par ailleurs cette mention « non substituable » devrait être justifiée par le prescripteur afin que le pharmacien puisse renseigner le cas échéant le dossier de suivi pharmaco thérapeutique établi avec l'accord du patient dans son logiciel métier.

La mention non substituable à gauche du nom de marque de la spécialité pharmaceutique doit être rédigée actuellement « *sous forme exclusivement manuscrite* », ce qui à l'époque électronique n'apparaît pas raisonnable et peut conduire à des fraudes (le malade pouvant lui-même rajouter la mention à la main).

VI.4.5. La substitution acte intégrante de l'acte pharmaceutique

La substitution comme la dispensation du médicament générique fait partie intégrante de l'acte pharmaceutique.

Comme pour le médicament princeps le pharmacien d'officine peut refuser de délivrer un médicament générique si ce dernier est formellement contre-indiqué par rapport à un état physiologique connu ou une interaction médicamenteuse dangereuse avec un autre médicament de la même ou d'une autre prescription.

Dans ce cas le « pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur son ordonnance ».

VI.4.6. Le dossier pharmaceutique

En France et dans ce contexte pour renforcer leur rôle d'information, de conseil et d'accompagnement, le rendre plus efficient et pérenne, les pharmaciens doivent pouvoir s'appuyer sur un ensemble de données exhaustives et mémorisables en rapport avec la situation de leurs malades.

Le dossier pharmaceutique (DP) constitue un de ces dispositifs.

Le dossier pharmaceutique qui est un dossier électronique de santé partagé recense tous les produits de santé (en particulier médicaments princeps et génériques) délivrés c'est-à-dire effectivement facturés et remis au patient, au cours des quatre derniers mois dans n'importe quelle officine reliée au dispositif.

Le dossier pharmaceutique a démontré son utilité quand le patient ou l'aidant du patient pratique le nomadisme pharmaceutique c'est à dire qu'il sollicite successivement plusieurs pharmacies pour honorer une même ordonnance et son renouvellement. Pour une même ordonnance, le patient peut se voir délivrer des médicaments génériques produits par des fabricants différents et présentant par conséquent un emballage et/ou une présentation différents. Si le patient a accepté qu'un des pharmaciens ouvre un dossier pharmaceutique il a la possibilité de demander aux autres pharmaciens de délivrer si possible des médicaments génériques du même fabricant et en cas contraire porter une attention toute particulière lors de leur dispensation. Cette obligation de surveillance et de délivrance fait partie des nouveaux accords de la nouvelle convention nationale signée en 2012. « Pour réduire chez les patients âgés les risques éventuels de confusion entre les médicaments liés à la différence de conditionnement et de forme galénique... le pharmacien s'engage à garantir au patient de plus de 75 ans, pour un médicament générique donné, la délivrance dans son officine de la même marque ».

Dans un premier temps, sera seulement retenue une liste de « médicaments prescrits dans le cadre des traitements chroniques en cardiologie et en diabétologie ». Cette démarche favorable au bon usage du médicament générique pourrait être généralisée à d'autres pathologies, aux malades chroniques polymédicamentés et aux enfants.

Dans le cas d'une utilisation optimisée du DP, le patient et les professionnels de santé autorisés ont à leur disposition la connaissance de l'ensemble des médicaments dispensés par l'ensemble des officines pendant quatre mois mais aucune information sur son état physiopathologique ou sur des risques d'allergies graves, par exemple, à un excipient.

CHAPITRE IV : LES LIMITES DE SUBSTITUTION

I .LA SUBSTITUTION CHEZ LES SUJETS A RISQUE

I.1. Définition

Les sujets à risque : sujets chez qui la substitution en tant que telle peut entraîner des difficultés du fait de leur état plus particulièrement psychique ou amnésique. Les sujets âgés représentent la plus grande partie de ces populations.

La substitution est maintenant bien acceptée par les patients, même si la population âgée reste un peu plus réticente. Malgré le nombre assez faible de cas rapportés, il est vraisemblable que le nombre d'erreurs et d'incompréhension liée à la substitution est plus important qu'il n'y paraît. Les relatives difficultés viennent plutôt de l'aspect extérieur du médicament lorsqu'il est différent du princeps en particulier de sa marque et de son conditionnement.

I.2. Les difficultés et les risques de la substitution

Elles se posent chez les sujets à risques essentiellement dans les pathologies chroniques en cas de remplacement d'un traitement composé de médicaments, parfois anciens, considérés comme efficaces et bien tolérés, auxquels le malade s'était habitué. Cette situation susceptible d'entraîner des difficultés nécessite une attitude proactive destinée à faciliter l'acceptation et la compréhension de la substitution.

Chez un malade chronique, polymédiqué, âgé, le changement de forme, de couleur ou de marque des médicaments d'un mois sur l'autre au gré des renouvellements risquerait fort d'entraîner des confusions ou des défauts d'observance, générateurs de défauts d'efficacité ou d'incidents voire d'accidents thérapeutiques. Chez ces patients, la substitution d'un princeps de l'ordonnance par un générique devra se faire graduellement (un produit par mois par exemple), une fois pour toutes (la marque choisie pour substituer devra être maintenue lors des renouvellements successifs), idéalement en plein accord entre médecin prescripteur et pharmacien dispensateur.

I.3. Difficultés et risques sur le terrain

I.3.1. Inquiétude et méfiance de principe

Des difficultés particulières peuvent survenir lors de la mise en route de la substitution devant nécessiter une attention toute particulière en raison des risques de non observance.

I.3.2. Difficultés de compréhension

Compte tenu de l'âge des patients, ceux-ci peuvent ne pas bien comprendre l'ensemble de leur traitement et être amenés à faire des erreurs, en particulier à prendre en même temps produit princeps et générique. Ceci est moins vrai pour les patients venant eux-mêmes à la pharmacie que pour les autres catégories de malades. Ils sont en effet souvent en meilleur état intellectuel et bénéficient par ailleurs du contact direct avec le pharmacien.

I.3.3. Substitution itérative

Dans un certain nombre de cas, en particulier pour des pharmaciens qui semblent changer régulièrement de fournisseurs, le patient âgé est confronté à la dispensation de produits différents successifs, en remplacement d'un même produit princeps. Par ailleurs, les patients eux-mêmes sont loin d'être aussi fidèles que l'on peut le penser : une grande majorité se fournit dans des pharmacies différentes, en fonction d'événements extérieurs et de fermeture liée au weekend et jours fériés.

I.3.4. Les difficultés de reconnaissance du produit

Elles sont liées, par exemple :

- **à l'aspect extérieur du produit**
 - Existence d'une charte graphique ayant comme conséquence l'uniformisation du conditionnement des médicaments d'un même laboratoire (couleurs trop proches),
 - dans d'autres cas au contraire, existence d'un conditionnement « trop différent » du produit princeps (forme, couleur...).
 - difficulté de lecture due à la taille relative à la mention de la marque, de la DCI, du nom du laboratoire.
- **à la forme pharmaceutique lorsqu'elle n'est pas strictement identique**
 - difficulté de sécabilité (incidence en particulier chez la personne âgée)
 - goût différent (incidence en particulier chez les enfants). Tous ces éléments sont susceptibles de susciter inquiétude et non-observance mais aussi peuvent être à l'origine de confusions et d'erreurs dans la prise du médicament.

I.3.5. Mauvaise observance et erreurs

L'ensemble de ces différents paramètres peut conduire à l'absence ou à une prise incomplète ou bien prise répétée des produits prescrits et délivrés. Ils peuvent également conduire à des erreurs.

I.3.6. Bon usage de la substitution générique

Globalement, il conviendra de privilégier chez chaque patient faisant l'objet d'une substitution tous les éléments qui faciliteront l'observance grâce à une perception positive et une meilleure compréhension de cette substitution par le patient lui-même et/ou son entourage s'il est responsable de la prise des médicaments. Chez tous les patients, mais plus spécifiquement chez le sujet à risques, les rôles complémentaires du médecin, en limitant sa prescription aux médicaments nécessaires, et du pharmacien assurant le suivi pharmaceutique sont essentiels pour diminuer les difficultés et les risques liés à la substitution.

Le rôle du dossier pharmaceutique assurant un suivi en temps réel de la réalité de la délivrance apparaît comme un élément important permettant à la fois l'information du pharmacien et l'ouverture d'un dialogue nécessaire avec le malade et/ou son entourage.

I.3.7. Actions à prendre en considération

✓ Par le médecin traitant

Lors de la prescription, mentionner la possibilité de substitution au patient et le sensibiliser positivement.

✓ Par le pharmacien d'officine

- expliquer l'acte de substitution lors de la délivrance en détaillant le plan de prise, et essayer de délivrer toujours le même générique.
- adapter cette explication aux circonstances (maladie aiguë ou chronique, première substitution) et à la situation personnelle du malade en prenant en compte son état intellectuel et amnésique.
- si le médicament est délivré à une tierce personne, l'informer de telle manière qu'elle transmette les informations au malade ou l'utilise elle-même lors de la prise du médicament.
- mentionner systématiquement le nom du produit substitué.
- prendre un certain nombre de précautions pour éviter les erreurs du malade, comme une substitution progressive en cas de produits multiples, limiter les substitutions successives pour le même produit princeps, faire revenir le produit princeps pour éviter la superposition des prises.

✓ Par l'Industrie Pharmaceutique

- rapprocher les médicaments génériques le plus possible du médicament princeps dans leur forme pharmaceutique, leur goût, leur couleur, tout en tenant compte des règles de propriété intellectuelle et de protection du produit princeps.
- prendre toute disposition, au sein du même laboratoire, pour une identification distincte des différents médicaments en cas d'existence de charte graphique, pour éviter toute erreur.
- tenir compte dans le choix de la forme pharmaceutique des spécificités des groupes de malades versus la taille des gélules à avaler, les difficultés de sécabilité, le goût des formes liquides...).

II. MEDICAMENTS A MARGE THERAPEUTIQUE ETROITE

II.1. Définitions

Pour certains médicaments, des différences de dose ou de concentrations relativement légères peuvent entraîner des échecs thérapeutiques et/ou des effets indésirables graves.

Ces médicaments sont appelés médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la différence entre la dose toxique et la dose thérapeutique est faible. Parmi ceux-ci, la plupart nécessitent un suivi de la concentration sanguine afin de contrôler et d'individualiser le traitement du patient.

Enfin les médicaments à « marge thérapeutique étroite » signifie que toute variation de sa Concentration dans l'organisme, même légère, peut éventuellement entraîner des effets Indésirables potentiellement grave.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite se retrouvent principalement dans les classes thérapeutiques citées ci-dessous.

- Antiarythmiques.
- Antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, primidone.
- Anticoagulants oraux.
- Digitaliques : digoxine, digitaline
- Immunosupresseurs.
- Théophylline et dérivés.

II.2. Quelques exemples des médicaments à marge thérapeutique étroite

II.2.1. Les antiépileptiques

Dans le cas des antiépileptiques, la substitution princeps-générique a suscité des positions très hétérogènes. Ainsi seuls quelques rapports anecdotiques mais anciens ont été publiés sur l'augmentation des crises des suites d'une substitution automatique des antiépileptiques princeps par des génériques. Ces données de la littérature sur les problèmes cliniques rencontrés lors de la substitution princeps générique concernent essentiellement la carbamazépine et phénytoïne qui sont par ailleurs des médicaments présentant des caractéristiques biopharmaceutiques et pharmacocinétiques particuliers (pharmacocinétiques non linéaire, inducteur enzymatique).

Plusieurs indications montrant que la substitution d'un antiépileptique pour un générique peut être défavorable. Par exemple :

- La lamotrigine (Lamictal), dont le brevet a expiré en 2004 en Suisse, les nombreux génériques mis sur le marché ont occasionné une confusion chez certains patients du fait de leur aspect différent ; de plus, certains génériques n'ont pas été disponibles à long terme. Vu l'index thérapeutique étroit, la substitution d'un médicament original par un générique peut conduire à une diminution des taux sanguins et donc à une récurrence des crises.
- la carbamazépine (Tégrétol), une substance fréquemment prescrite sous une forme galénique permettant une libération contrôlée, lors d'une substitution par un générique, l'absorption est plus rapide, ce qui conduit à une augmentation des effets secondaires.
- La phénytoïne est une substance avec une cinétique non linéaire et un index thérapeutique très étroit. Les génériques n'ont pas montré une stabilité satisfaisante et il en est résulté une diminution des taux sériques avec récurrence des crises.

Une étude, effectuée par le biais d'un questionnaire envoyé aux médecins traitants de 50 patients épileptiques bien contrôlés, a montré, après remplacement par des génériques (phénytoïne, valproate, gabapentine et zonisamide), une augmentation des crises ; chez 21 patients, les taux sériques étaient diminués. L'étude a conclu à un effet défavorable sur la qualité de vie, à une perte de la capacité à conduire et une perte de jours de travail.

Malgré les absences de preuve de différence princeps-génériques, il faut rappeler que l'épilepsie est une pathologie connue pour être l'objet de fluctuations spontanées des manifestations et une détérioration du contrôle des crises lors d'un changement de produit pourrait être simplement dû au hasard ou à des facteurs sans lien direct avec le

médicament prescrit. En effet, la principale cause de crises lors du passage à un générique est sans doute la crainte du patient vis-à-vis qu'un médicament qui lui a été imposé alors qu'il était bien équilibré. Ceci souligne la nécessité de ne pas imposer une substitution d'un médicament à marge thérapeutique étroite à un patient épileptique, que ce soit de la part du médecin ou du pharmacien. On peut donc se poser la question de l'intérêt de la substitution chez des patients qui n'ont pas de crises ou chez qui une révision complète a été obtenue.

II.2.2. Les immunosuppresseurs

Ces médicaments sont l'archétype des traitements à marges thérapeutiques étroites qui nécessitent, compte tenu aussi de la très forte variabilité interindividuelle (métabolisme, interactions médicament / médicament ou médicament / alimentation), des adaptations posologiques basées sur les dosages plasmatiques (monitoring thérapeutique). De plus, ces Produits doivent être pris au long cours et/ou indéfiniment (prévention du rejet chronique) avec pour objectifs d'éviter les sur- ou sous- dosages et leurs conséquences délétères (épisode de rejet aigu ou rejet chronique, effets indésirables liés à l'immunosuppression). De ce fait, une observance parfaite du patient à son traitement est essentielle, ainsi qu'une garantie de l'équivalence de l'efficacité thérapeutique des formulations princeps et générique en cas de substitution. Le nombre de médicaments immunosuppresseurs est limité et pour certains leurs génériques sont relativement récents. Ne seront pas traités les corticostéroïdes (essentiellement utiles dans la phase immédiate post- greffe) car ils sont utilisés par voie injectable et donc la question de la bioéquivalence n'a pas de pertinence.

II.2.3. Les hypothyroïdies

- **la lévothyroxine :**

La lévothyroxine sodique est indiquée dans le traitement des hypothyroïdies et dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Cependant, la lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite (ou substance dite à dose critique). En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Ainsi, chez certains patients, une variation de l'exposition, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique.

Compte tenu des variations individuelles possibles, l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) recommande, en cas de changement entre

deux spécialités à base de lévothyroxine sodique : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique, une surveillance de l'équilibre thérapeutique est nécessaire.

II.3. Bioéquivalence des médicaments à marge thérapeutique étroite

Quand il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite, une légère différence dans la quantité disponible pour l'organisme peut avoir des conséquences plus graves que pour d'autres médicaments. Il faut donc obtenir des garanties strictes quant à leur bioéquivalence, c'est notamment le cas pour un médicament générique comparé à un médicament original.

Les experts évaluent les médicaments à marge thérapeutique étroite, génériques ou autres, en appliquant des critères adaptés, stricts et rigoureux, garantissant une efficacité, une sécurité et une qualité équivalentes aux autres médicaments.

Par exemple, l'évaluation statistique des différents paramètres pharmacocinétiques utilisés en bioéquivalence peut être plus sévère dans le cas de ces médicaments grâce à l'utilisation de limites d'acceptation encore plus étroites. La fourchette stricte de 80-125% utilisée habituellement est, dans certains cas, resserrée à 90-111%.

Même si la bioéquivalence entre deux médicaments est assurée, il est bon de prendre certaines mesures de précaution lors d'un éventuel passage, par le médecin, d'un médicament à marge thérapeutique étroite à un autre contenant le même principe actif, qu'il s'agisse de médicaments originaux ou génériques. Ce changement nécessite un suivi plus rapproché durant la période de transition, avec une éventuelle adaptation des doses.

Cependant, de manière générale, la substitution de produits contenant des substances actives avec index thérapeutique étroit (que ce soit de générique à innovateur, innovateur à innovateur, générique à générique, ou innovateur à générique) est déconseillée parce que de petites fluctuations en concentrations plasmatiques peuvent mener à des modifications dans les propriétés en termes d'efficacité et de sécurité.

II.4. Limite des essais de bioéquivalences

Le générique n'est pas testé pour son efficacité chez des malades mais comparé à un médicament dont l'efficacité thérapeutique a été prouvée chez des malades. Au final, cela revient-il à la même chose ?

II.4.1. Comparaison de l'écart cinétique princeps-générique

Les rapports des moyennes des C max et des AUC pour le princeps et son générique doivent être situés dans un intervalle de 80 à 125 %. Les bornes de cet intervalle de confiance sont discutées notamment pour les PA à marge thérapeutique étroite.

Par ailleurs, cette approche a l'inconvénient de s'intéresser essentiellement à une comparaison de moyennes dans une population, en laissant partiellement de côté la variabilité des mesures et l'interaction médicament-sujet.

Ce modèle a cependant été amélioré grâce à des calculs prenant en compte la bioéquivalence de population et la bioéquivalence individuelle.

Un autre problème qui se pose est la comparaison se faisant toujours avec le princeps ; elle n'a jamais lieu entre génériques. Le fait que deux génériques soient chacun isolément, bio-équivalents à un même princeps ne signifie pas que ces deux génériques soient bio-équivalents entre eux.

En théorie, des écarts significatifs entre deux génériques pourraient être observés.²

Un seuil de variation de plus de 20 % devient d'autant plus important qu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite.

Outre les molécules à index thérapeutique étroit, la bioéquivalence n'est pas facilement garantie pour les médicaments à cinétique non linéaire, les molécules à faible solubilité dans l'eau ou encore à faible perméabilité intestinale.

De faible solubilité et perméabilité intestinale diminuent l'absorption et donc la biodisponibilité d'une molécule. La mise au point de la formule galénique est donc plus délicate. Si les excipients d'un médicament qui a déjà une biodisponibilité faible sont modifiés, le risque est de perturber l'équilibre de libération et d'absorption qui avait été trouvé pour le princeps.

III. LA GALENIQUE

La formulation peut influencer l'effet du médicament générique en terme d'efficacité et de sécurité (puretés, résidus, traces de solvants, présence d'excipients différents de ceux du princeps...).

Certaines formes pharmaceutiques dont la biodisponibilité est conditionnée par la formulation (systèmes transdermiques, aérosols doseurs, forme à libération prolongée...) ou par leur voie d'administration (formes topiques) peuvent présenter un risque de « non » équivalence thérapeutique.

Prenons l'exemple des formes transdermiques. L'administration transdermique est une alternative à la voie orale permettant d'éviter les problèmes gastro-intestinaux, l'effet de premier passage hépatique et les difficultés de compliance liées à la poly-médication.

Un faible nombre de médicaments existent sous forme de dispositif transdermique :

- la trinitrine
- le fentanyl

- la rivastigmine
- l'oestradiol
- la scopolamine

La peau subit des remaniements importants avec l'âge, les variations inter-individuelles d'absorption cutanée, certaines pathologies intercurrentes (fièvre, déshydratation, amaigrissement majeur) peuvent modifier l'absorption cutanée et nécessiter une surveillance clinique appropriée notamment pour les médicaments à faible index thérapeutique.

IV. MEDICAMENT ET EFFET NOCEBO

Le patient peut présenter un effet nocebo vis-à-vis de n'importe quel médicament princeps ou générique et ceci peut conduire à un défaut d'observance.

Cet effet nocebo peut prendre la forme des effets indésirables d'un vrai médicament. Le patient recrée inconsciemment les effets indésirables dont il a pu entendre parler auprès de ses amis, dans les médias, ou simplement lus sur la notice. Ces effets, distincts des effets secondaires réels d'un médicament, sont de nature purement psychologique, même si la distinction entre les deux n'est pas toujours aisée.

V. QUELQUE EXEMPLE DE LA SUBSTITUTION DES OPIACÉS

V.1. La méthadone

V.1.1. Les effets de la méthadone

La méthadone contrôle le syndrome de manque aux opiacés, les dépressions du sevrage et les pathologies à motivationnelles. L'appétence aux opiacés disparaît si les posologies sont correctement adaptées. En diminuant, voire en annulant les effets des opiacés pris en même temps, la méthadone permet de prévenir les rechutes. Cependant, un sujet sur deux continue à prendre des drogues. Le traitement agit sur les aspects neurobiologiques de la pharmacodépendance et en révèle les dimensions psychologiques et sociales.

V.1.2. Précautions d'emploi

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses et importantes à connaître. Les inducteurs enzymatiques accélèrent son catabolisme hépatique : carbamazépine, rifampicine, phénitoïne, griséofulvine, alcool et barbituriques. Les effets centraux de la méthadone sont majorés par les carbamates, les antihistaminiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques.

Les autres dérivés morphiniques entraînent un risque de surdosage.

Certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, en particulier (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, mais pas le citalopram), de même que la cimétidine, la

ramitidine et le ketoconazole sont des inhibiteurs du cytochrome P 450.

La méthadone interagit sur le métabolisme de certains médicaments, en potentialisant l'effet des neuroleptiques et en augmentant les taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques (ceux de la désipramine seraient doublés).

La méthadone majore de 30 à 40 % la bio disponibilité de l'azidothymidine(AZT) =Rétrovir.

Des précautions d'emploi sont nécessaires avec le gamma-hydroxybutyrate de sodium (Gamma OH), le dextropropoxyphène (Antalvic, Diantalvic).

Les IMAO sont strictement contre-indiqués.

Les acidifiants urinaires augmentent l'élimination de la méthadone, alors que les alcalinisants la retardent.

V.2. La buprénorphine

V.2.1. Les effets de la buprénorphine

Après avoir été utilisée, à faible dose, comme antalgique, elle est maintenant proposée, à posologie plus élevée, en traitement de substitution aux opiacés.

Comme la méthadone, la buprénorphine n'agit que sur les aspects biologiques de la dépendance. Elle nécessite donc également un suivi médicopsychologique et socio-éducatif. La buprénorphine diminue, voire bloque les effets de l'héroïne.

Il existe une relation dose-effet sans risque d'overdose en monothérapie.

En usage prolongé elle entraîne un syndrome de dépendance modéré.

V.2.2. Précaution d'emploi et effets secondaires

La buprénorphine possède un effet sédatif mais peu d'effet narcotique. L'expérience acquise depuis 1996 montre une bonne tolérance du produit à doses élevées.

Les effets secondaires sont peu nombreux et surviennent le plus souvent en début de traitement. On peut observer : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, nausées, sécheresse buccale.

L'existence d'une somnolence témoigne d'une posologie trop forte ou de la prise simultanée d'alcool, de tranquillisants, d'hypnotiques ou de sédatifs. A forte dose, on peut observer des hallucinations. Des décès ont été rapportés lors d'association avec les benzodiazépines.

Les contre-indications formelles à la prescription de buprénorphine sont les suivantes :

- âge inférieur à 15 ans, insuffisance respiratoire sévère, hypersensibilité à la buprénorphine, intoxication alcoolique aiguë, association avec un IMAO.
- L'asthme n'est pas une contre-indication, car les effets dépressogènes respiratoires sont modérés, même à dose élevée bien qu'aucun effet tératogène n'ait été rapporté, son usage

est contre-indiqué chez la femme enceinte. Il est nécessaire de rappeler que la molécule passe dans le lait maternel dont il diminuerait la sécrétion.

- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévères, il est nécessaire d'adapter les posologies.

Les risques de détournement et de toxicomanie intraveineuse sont fréquents et ne vont pas sans poser de graves problèmes, en particulier chez les injecteurs compulsifs.

Il est important de rappeler la possible survenue d'un syndrome de sevrage en cas de consommation de dérivés morphiniques avant celle de buprénorphine, que l'association avec l'alcool, les benzodiazépines et les hypnotiques peut entraîner une dépression respiratoire, des décès et des risques de complications en cas d'injection de mélanges à base de comprimés écrasés.

Lors du suivi de l'efficacité du traitement, il est important de savoir que la buprénorphine ne possédant pas une structure morphinane, ne donne pas de réaction positive lors de la recherche des dérivés morphiniques dans les milieux biologiques.

V.3. La subuxone

La spécialité Suboxone (buprénorphine + naloxone) serait moins à même d'être injectée par voie intraveineuse que la spécialité Subutex du fait de l'association de la naloxone, antagoniste complet au niveau des récepteurs morphiniques à la buprénorphine. L'ajout de la naloxone n'altère pas l'efficacité de la buprénorphine par voie sublinguale et réduit le risque de l'administration par voie intraveineuse.

Le rapport optimal de l'association de la naloxone à la buprénorphine, qui permet de limiter au mieux l'usage abusif par voie intraveineuse est de 1/4.

Le profil de tolérance de la Suboxone et du Subutex sont comparables. Il est nécessaire de rappeler que la difficulté de développement galénique de la spécialité Suboxone est lié à l'instabilité de l'association de ces deux molécules.

Il faut prendre en considération le problème potentiel de l'injection intraveineuse compte tenu de la posologie quotidienne retenue particulièrement élevée (16 mg de buprénorphine et 4 mg de naloxone) et des pratiques que les toxicomanes pourraient mettre au point pour limiter l'effet de la naloxone .

CHAPITRE V: LE ROLE DU PHARMACIEN

I. DISPENSATION DES MEDICAMENTS ET RESPONSABILITES DU PHARMACIEN

I.1. Définition de l'acte de dispensation

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe.

La préparation éventuelle des doses à administrer.

- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.
- Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.
- Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

I.2. Responsabilités de l'équipe officinale

Le niveau de responsabilités et les obligations de chacun des membres de l'équipe officinale dépendent de la fonction qu'ils occupent.

Le pharmacien titulaire est tenu au devoir d'exercice personnel qui « consiste pour celui-ci à exécuter lui-même les actes professionnels, ou à en surveiller attentivement l'exécution s'il ne les accomplit pas lui-même.

Le pharmacien adjoint a les mêmes prérogatives d'exercice professionnel que le titulaire qui « doit définir par écrit les attributions des pharmaciens qui l'assistent ou auxquels il donne délégation. »

Le pharmacien remplaçant endosse la responsabilité du diplômé qu'il remplace.

« Les préparateurs en pharmacie sont seuls autorisés à seconder le titulaire de l'officine et les pharmaciens qui l'assistent dans la préparation et la délivrance au public des médicaments destinés à la médecine humaine et à la médecine vétérinaire. Ils assument leurs tâches sous la responsabilité et le contrôle effectif d'un pharmacien. Leur responsabilité pénale demeure engagée. »

I.3. Responsabilités du pharmacien

La responsabilité peut se définir comme l'obligation de répondre de ses actes et d'en supporter les conséquences. Sur le plan juridique, un même acte peut entraîner la mise en jeu de divers types de responsabilités. Ainsi, la délivrance d'un médicament peut engager la responsabilité du pharmacien :

- considéré en tant que personne juridique soumise aux règles de droit commun.
- considéré en tant que membre d'une profession organisée par un ordre professionnel et soumise à une déontologie.
- considéré en tant que professionnel de santé dans ses rapports avec la sécurité sociale.

- **La responsabilité civile :**

La responsabilité civile a pour objectif la réparation des dommages causés à autrui, à un « tiers ». Dans le cadre de l'activité officinale, c'est-à-dire de la dispensation de produits au « tiers-patient », elle est de nature contractuelle. Le pharmacien engage sa responsabilité civile lorsqu'il commet une erreur à l'occasion d'un acte professionnel, par exemple quand il se trompe dans la délivrance d'une ordonnance, ou quand il délivre une préparation ou un médicament défectueux en raison d'une mauvaise conservation ou d'une date de péremption dépassée.

Pour le pharmacien titulaire de l'officine, cette responsabilité est large puisqu'elle le concerne pour les dommages causés au « tiers-patient » de son propre fait mais aussi pour ceux causés du fait de son personnel (pharmacien adjoint, préparateur, rayonniste...), excepté lorsqu'il agit hors des limites de sa mission, ou des choses qu'il a sous sa garde. La sanction porte dans ce cas sur un défaut de surveillance.

La réparation d'un préjudice se fait sous forme de paiement de dommages et intérêts, ou d'une rente, accordés avec ou sans recours aux tribunaux civils compétents.

- **La responsabilité pénale :**

La responsabilité pénale régit les rapports de l'individu avec la société dont il a troublé l'ordre. Cette responsabilité correspond à une sanction et peut être mise en jeu en l'absence de tout dommage. A la différence de la réparation civile, la sanction d'une infraction pénale est proportionnelle à la gravité de la faute. Les contraventions (tribunal de police) correspondent aux infractions les plus légères et sont sanctionnées par une peine d'amende n'excédant pas. Les délits (tribunal correctionnel) sont frappés d'emprisonnement de dix ans au plus.

Enfin, les crimes (cour d'assises) représentent les infractions les plus graves et sont réprimés par une peine de réclusion criminelle ou de détention criminelle à perpétuité, ou de réclusion ou détention criminelle de 30, 20 ou 15 ans.

- **La responsabilité disciplinaire :**

La responsabilité disciplinaire a pour objectif la sanction de l'auteur du manquement à un devoir professionnel c'est-à-dire de non respect du code de déontologie et d'atteinte à l'éthique. les peines susceptibles d'être prononcées sont les suivantes :

- l'avertissement.
- le blâme avec ou sans publication.
- l'interdiction temporaire ou définitive de servir une ou la totalité des fournitures faites, à quelque titre que ce soit, aux établissements publics ou reconnus d'utilité publique, aux communes, aux départements ou à l'Etat.
- L'interdiction, pour une durée maximum de cinq ans avec ou sans sursis, d'exercer la pharmacie.
- l'interdiction définitive d'exercer la pharmacie.

Les deux dernières sanctions comportent l'interdiction définitive de faire partie d'un Conseil de l'Ordre.

- **La responsabilité liée aux prestations sociales**

La responsabilité liée aux prestations sociales est engagée lorsque des prestations servies aux assurés sociaux ont entraîné une dépense injustifiée pour les caisses. Elle découle du Code de la Sécurité Sociale organisant le contentieux du « contrôle technique » des praticiens, des auxiliaires médicaux et des pharmaciens. Les peines susceptibles d'être prononcées à l'encontre des pharmaciens sont : l'avertissement, le blâme avec ou sans publication, l'interdiction temporaire ou permanente de servir des prestations aux assurés sociaux.

Ces différentes formes de responsabilités sont cumulables : un même fait peut entraîner des poursuites à l'encontre du pharmacien tant au civil qu'au pénal ou au disciplinaire. Cependant un fait peut constituer une faute disciplinaire sans pour autant correspondre à une infraction.

II. BONNES PRATIQUES DE DISPENSATION DE MEDICAMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE

II.1. Sur l'accueil du patient de son mandataire

La dispensation, qui doit être assurée dans son intégralité sous l'autorité du pharmacien, peut avoir lieu dans l'officine. Considérant que la gestion des compétences et l'organisation des lieux doivent être assurés par le pharmacien conformément aux lois et règlements applicables. Considérant que l'accueil du patient ou de son mandataire peut être différent selon que la dispensation a ou non pour objet le renouvellement d'un traitement chronique stabilisé.

- Le pharmacien doit veiller à la compétence et au développement de l'expérience de ses collaborateurs au travers des formations initiales et continues appropriées.
- Le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose en nombre suffisant de collaborateurs pharmaciens et préparateurs qualifiés selon la nature et le degré d'expertise requis par les services proposés ou les traitements dispensés.
- Le pharmacien peut faire appel de façon temporaire à des pharmaciens qualifiés pour le remplacer, ou pour proposer des services spécialisés qu'il ne pourrait assurer lui-même en permanence, du fait de la taille de son officine ou de la structure de son activité.
- Le pharmacien doit s'assurer que la compétence de ses collaborateurs est immédiatement identifiable par le patient (tenue professionnelle, badge intelligible) ou par son mandataire et d'une façon générale par le public fréquentant son officine.
- Les lieux doivent être aménagés de façon à pouvoir accueillir des personnes à mobilité réduite ainsi qu'à assurer à chacun la confidentialité des échanges lorsqu'elle est requise.
- Le pharmacien doit s'assurer d'une séparation et d'un espacement suffisant des postes de dispensation afin d'instaurer des limites de courtoisie dans l'accueil du public dans l'officine.
- Le pharmacien devrait organiser un ou des espaces de confidentialité permettant des échanges approfondis avec le patient, éventuellement en télécommunication avec le médecin prescripteur.
- L'officine de pharmacie doit être conçue pour que les actes de dispensation puissent être assurés avec la qualité requise décrite ci-après y compris durant les périodes de garde.
- Le pharmacien peut, selon sa propre appréciation de la situation, proposer d'orienter le patient vers l'espace de confidentialité au sein de la pharmacie.
- Le pharmacien peut, selon la situation du patient éventuellement appréciée en lien avec le médecin, proposer un rendez-vous pour une dispensation particulière.

II.2. Sur le contrôle formel et réglementaire de la demande

La mission essentielle du pharmacien vise, par l'analyse pharmaceutique d'une demande et d'une situation particulière, à la mise à disposition des médicaments et des conseils appropriés au traitement prescrit par le médecin ou demandé par le patient, Considérant que, en tant que produits dangereux en cas de défaut de qualité ou de mésusage, les médicaments font l'objet d'une surveillance particulière en France s'exprimant dans une réglementation rigoureuse quant aux conditions d'autorisation formelle de leur délivrance.

- Le pharmacien doit accomplir dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, qu'il relève ou non de la prescription obligatoire.
- Le pharmacien a une obligation renforcée de conseil et d'orientation du patient pour les médicaments qui ne relèvent pas de la prescription médicale obligatoire.
- Le pharmacien doit accéder à l'original de l'ordonnance si la prescription du médicament par un médecin est la condition réglementaire de sa dispensation.
- Le pharmacien devrait inciter le patient à rapporter son ordonnance lors de chaque dispensation, et à demander la mise à jour de son dossier pharmaceutique.
- Le pharmacien doit s'assurer de la régularité formelle de l'ordonnance selon le statut des produits prescrits, et selon la réglementation dont ils relèvent (ordonnance sécurisée ou non, comportant toutes les mentions requises).
- Le pharmacien doit s'assurer de la qualification du prescripteur selon les produits prescrits (prescription réservée à usage hospitalier, initiale hospitalière, réservée à certains spécialistes, pour des actes de biologie médicale, de chirurgie dentaire, sage-femme).
- Le pharmacien doit s'assurer du respect des règles de bonne prescription en DCI, au cas où le médecin lui laisse le choix de la marque du médicament devant être délivré.
- En cas de doute quant à l'authenticité ou l'intégrité de l'ordonnance, le pharmacien doit interrompre le processus de dispensation et prendre contact avec le prescripteur.
- Le pharmacien peut préparer une commande de médicaments sur la base d'une demande faxée ou électronique, mais ne saurait dispenser les médicaments sans avoir accès à l'original de l'ordonnance qu'il doit valider, lorsque celle-ci est obligatoire.
- Le pharmacien qui dispense un médicament ne saurait se limiter à l'analyse de conformité formelle et réglementaire de l'ordonnance, la validation de la demande requérant l'extension de l'analyse pharmaceutique aux données de santé du patient.

II.3.L'analyse de l'adéquation des produits au patient

L'exercice professionnel du pharmacien est dédié à la protection de la santé du patient et suppose la connaissance des données cliniques permettant la validation de l'ordonnance ou de la demande, et considérant que seul le pharmacien dispose de la compétence pour procéder à cette analyse et en conséquence valider ou non l'ordonnance ou la demande dont il est saisi, Considérant qu'il y a lieu de distinguer la première dispensation à un patient dont le profil doit être alors établi, d'un renouvellement de traitement supposant le profil du patient connu. Que le renouvellement de traitement par un pharmacien autre que le primo-dispensateur ne libère pas ce pharmacien de sa propre obligation d'analyse pharmaceutique. que la connaissance du profil d'un patient par le pharmacien primo-dispensateur ne libère pas celui-ci de l'obligation d'actualiser sa connaissance des données relatives au patient.

- En cas de demande d'un médicament de prescription facultative, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose des informations suffisantes pour pouvoir le dispenser en sécurité.
- Face à une ordonnance, le pharmacien doit s'assurer de l'identité du patient, de la mention de son sexe et de son âge, voire de son poids actualisé et de sa taille.
- Le pharmacien doit détecter d'éventuelles erreurs d'identification du patient au regard des indications et/ou posologie des médicaments prescrits ou demandés.
- Le pharmacien doit détecter d'éventuelles erreurs de dénomination de médicament au regard du patient auquel les médicaments sont prescrits ou pour lequel ils sont demandés.
- Le pharmacien doit spécialement veiller à la bonne compréhension et acceptation du traitement en cas de substitution de médicaments génériques à ceux prescrits.
- Le pharmacien doit détecter d'éventuelles incohérences pouvant conduire à des interactions entre les ou des médicaments prescrits ou demandés par le patient.
- Le pharmacien devrait s'assurer de l'absence de risques d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements consommés par le patient, prescrits ou non, chroniques ou pas.
- Le pharmacien devrait, selon les médicaments prescrits ou demandés, veiller à l'absence de possibles contre-indications avec l'état physiologique ou pathologique du patient.
- Le pharmacien doit s'assurer que le médicament qu'il délivre (princeps ou générique) ne contient pas d'excipients à effet notoire susceptibles d'induire un risque iatrogène.
- Le pharmacien doit prendre en compte les conséquences pharmacocinétiques de l'âge, de l'Indice de Masse Corporelle voire de l'Indice de Surface Corporelle dans le contrôle de Posologie notamment.
- Le pharmacien devrait considérer les antécédents du patient en cas notamment de traitements antérieurs surveillés par biologie, imagerie, ou faisant l'objet d'un suivi médical.

- Le pharmacien devrait veiller à l'accomplissement des analyses biologiques nécessaires en vue de la dispensation qui les requiert (créatinémie, test grossesse).
- Pour valider l'ordonnance, le pharmacien devrait donc pouvoir accéder au diagnostic (maladie traitée, comorbidités éventuelles) permettant l'analyse pharmaceutique appliquée.

II.4. Sur l'obtention des données de santé nécessaires pour l'analyse

La validation de l'ordonnance ou de la demande peut faire appel à des données de santé personnelles, afin de sécuriser la délivrance des traitements, déterminer les précautions d'emploi et mesures de suivi requises selon le profil du patient.

- Dans le but d'éviter les contre-indications avec un état pathologique ou physiologique, et d'affiner l'analyse pharmaceutique selon l'intention médicale, le pharmacien devrait pouvoir accéder au diagnostic.
- Le pharmacien doit s'assurer que l'ensemble des médicaments prescrits sur une même ordonnance sont bien destinés à un même patient, et doit à défaut différencier les analyses voire les délivrances et conserver la trace de ses actes.
- A la première dispensation d'un médicament (prise de connaissance d'un nouveau patient ou initialisation d'un nouveau traitement), le pharmacien devrait prendre le temps nécessaire à l'analyse de l'ordonnance et à l'établissement des conseils requis selon la situation.
- En cas de présence d'excipients à effets notoires dans le médicament (princeps ou générique) qu'il est amené à délivrer ou à substituer, le pharmacien doit avec le médecin veiller à l'absence de risque d'hypersensibilité du patient.
- En cas de délivrance des médicaments à un mandataire du patient et en l'absence de celui-ci, le pharmacien devrait s'assurer que le mandataire dispose des informations nécessaires à la sécurité de l'utilisateur final.
- au cas où le mandataire ne pourrait ou ne saurait disposer d'informations décisives pour l'analyse pharmaceutique, le pharmacien devrait prendre attache avec le patient, avec son entourage immédiat habilité, ou avec le prescripteur.
- au cas où le patient ou son mandataire prétendraient pouvoir répondre aux questions, le pharmacien devrait s'assurer de la fiabilité des données personnelles qu'il considère décisives notamment pour la sécurité de la dispensation du médicament.
- Le pharmacien devrait, dans ses rapports avec le ou les médecins impliqués, justifier scientifiquement dans des termes appropriés et documentés du caractère nécessaire de l'obtention des données personnelles décisives dont le diagnostic s'il est requis.

- Face à la prescription de médicaments hors des termes de leur AMM dont les conditions prévues par la réglementation, le pharmacien devrait rechercher la justification clinique et scientifique afin d'en analyser le bénéfice/risque d'un point de vue thérapeutique.
- Avec l'accord du patient, le pharmacien devrait tenir et être en mesure d'éditer le dossier détenu sur demande du pharmacien hospitalier en vue de la (re)conciliation des ordonnances dans la perspective de l'entrée à l'hôpital ou d'autres traitements.
- Avec l'accord du patient, le pharmacien devrait être en contact avec le pharmacien hospitalier en vue d'élaborer les informations de sortie et organiser la continuité du traitement consécutif à une sortie d'hôpital.
- Le pharmacien est, avec tous ses collaborateurs, tenu au secret professionnel.

II.5. Sur l'utilisation du dossier pharmaceutique

Le Dossier Pharmaceutique est un outil professionnel de partage d'informations dédié au suivi individualisé de la consommation médicamenteuse du patient qui y consent dans les conditions prévues par la réglementation, Considérant que ce suivi est décisif pour la sécurité des dispensations ultérieures, notamment en vue de l'évitement d'interactions médicamenteuses mais aussi de contre-indications.

- Le pharmacien devrait s'efforcer de convaincre le patient avec tact de l'intérêt de l'ouverture, à son profit, d'un Dossier Pharmaceutique permettant la prévention des risques iatrogènes par interactions entre traitements concomitants ou successifs.
- Le pharmacien devrait s'efforcer de convaincre le patient avec tact de l'opportunité de renseigner de façon exhaustive et continue le Dossier Pharmaceutique ouvert à son profit dans les conditions fixées par la réglementation.
- Le pharmacien devrait s'efforcer de convaincre avec tact le patient de la nécessité, lors de la dispensation initiale mais aussi de renouvellement de traitements, de consulter son Dossier Pharmaceutique dans le but de prévenir les risques précités d'interactions notamment.
- Le pharmacien devrait s'efforcer de convaincre avec tact le patient de l'opportunité, lors de la dispensation initiale et des renouvellements, de consulter son Dossier Pharmaceutique dans le but d'assurer la stabilité de délivrance de génériques notamment.
- Le pharmacien devrait s'assurer de l'absence d'interactions et de la cohérence des traitements médicaments qu'il dispense avec ceux saisis dans le Dossier Pharmaceutique.
- Le pharmacien devrait, avec tact, s'assurer de l'absence de risques d'interactions avec des traitements qui pourraient ne pas être saisis dans le Dossier Pharmaceutique.

- Dans la mesure du possible, le pharmacien devrait grâce au Dossier Pharmaceutique s'assurer d'une stabilité possible de la substitution de médicaments génériques chez le patient âgé notamment.
- Le pharmacien peut, dans les conditions prévues par la loi et dans l'attente d'outils interprofessionnels dédiés, développer des outils complémentaires de suivi du patient propres à son officine (dossier de suivi pharmaco-thérapeutique)
- En Algérie il n'y a pas de suivi du dossier pharmaceutique du patient par le pharmacien d'officine.

II.6. Sur la typologie des interventions des pharmaciens :

La responsabilité du pharmacien face au patient est d'ordre essentiellement décisionnel, et qu'au-delà du conseil pharmaceutique elle s'exprime dans des interventions pouvant conduire jusqu'au refus de délivrer un médicament prescrit ou demandé. Considérant que toute réflexion, décision ou orientation doit être communiquée avec le tact et les précautions requis afin de ne pas induire d'inquiétude du patient ni de défiance à l'égard du Médecin.

- Le pharmacien doit surseoir à délivrer, en cas de doute quant à l'identité du patient et/ou l'authenticité et l'intégrité de l'ordonnance, et prendre contact avec le prescripteur supposé.
- Le pharmacien devrait suspendre le processus de dispensation d'un traitement, dans l'attente d'une donnée diagnostique, biométrique ou biologique décisive de la validation.
- Le pharmacien doit gérer à son niveau les interactions médicamenteuses non formellement contre-indiquées, et éventuellement en référer au médecin.
- Le pharmacien ne peut délivrer un médicament autre que celui prescrit que dans l'hypothèse d'une urgence et dans l'intérêt caractérisé du patient.
- Le pharmacien doit accomplir lui-même l'acte de substitution du médicament générique au médicament princeps, dans les cas, pour les buts et dans les conditions précités.
- Le pharmacien doit rechercher l'accord préalable et exprès du prescripteur en cas de besoin de modification de la prescription pour des raisons tenant aux produits ou au patient.
- En cas de nécessité de modifier la prescription, la proposition du pharmacien au médecin devrait être dûment documentée, motivée et formalisée pour pouvoir être discutée et tracée.
- Le pharmacien peut toujours refuser la délivrance d'un médicament ou d'un ensemble de médicaments s'il considérait que cette délivrance constituerait un danger pour le patient.
- Le pharmacien ne saurait être libéré de ses devoirs fondamentaux par la confirmation, par le prescripteur, d'une ordonnance que le pharmacien considérerait dangereuse.

- Le pharmacien doit, en cas de refus d'une délivrance dangereuse, marquer l'ordonnance et conserver la mémoire formelle et traçable des circonstances et motifs de sa décision.
- Le pharmacien refusant la délivrance dangereuse doit immédiatement prévenir le médecin de sa décision, ou de la confirmation de sa décision après leur éventuel échange.
- Le pharmacien qui refuse la délivrance dangereuse doit informer le patient ou le mandataire de sa décision avec le tact et précautions requis pour ne pas rompre la confiance.
- Le pharmacien saisi d'une ordonnance ayant donné lieu à un refus antérieur par un confrère devrait procéder à l'analyse pharmaceutique et prendre contact avec son confrère.
- Toute intervention du pharmacien devrait être formalisée, motivée et tracée idéalement selon la procédure de l'opinion pharmaceutique.

II.7. Sur l'élaboration des conseils pharmaceutiques

Toute demande formulée auprès du pharmacien d'officine n'aboutit pas nécessairement à la délivrance d'un médicament ou d'un autre produit de santé.

- Le pharmacien a une obligation renforcée de conseil lorsque la dispensation du médicament ne requiert pas d'ordonnance médicale, et orienter vers un praticien qualifié.
- Après la validation par lui de l'ordonnance médicale, le pharmacien peut éventuellement déléguer aux préparateurs tous conseils qui seraient justifiés par sa propre analyse de la situation du patient, à moins qu'il estime devoir les donner lui-même.
- Le pharmacien doit veiller à élaborer son conseil selon les informations qu'il aura estimé devoir rassembler en vue de valider l'ordonnance ou la demande de médicaments.
- Le pharmacien doit prendre en considération les éléments pouvant déterminer l'observance du traitement (mode de vie, psychologie et croyances du patient).
- Le pharmacien doit conseiller le patient sur le bon usage des médicaments, souligner les précautions d'emploi et alerter sur les mises en garde.
- Le pharmacien doit attirer l'attention du patient sur la possibilité d'effets indésirables dont l'ignorance pourrait conduire à une rupture d'observance ou un refus de traitement.
- Le pharmacien doit s'assurer du caractère pratique et intelligible des conseils donnés, selon notamment les facultés intellectuelles ou capacités linguistiques de son interlocuteur.
- Le pharmacien doit s'assurer du droit et de la capacité cognitive du mandataire du patient à rapporter fidèlement les conseils donnés pour la conservation et le bon usage.
- Le pharmacien devrait, en tant que nécessaire pour les patients poly médicamenteux ou âgés, formaliser un plan de traitement sous la forme de l'édition du plan de prise prescrit.

- Le pharmacien reste tenu par sa pleine obligation de conseil au patient dans le cas où le médicament est délivré dans le cadre du renouvellement d'un traitement chronique stabilisé.
- En cas de substitution d'un médicament générique à un médicament princeps ou à un autre générique, le pharmacien doit spécialement s'assurer de la compréhension de l'acte et de l'acceptation du traitement.
- Le pharmacien doit s'assurer de la pertinence des conseils donnés au patient, si ces conseils sont donnés par le personnel préparateur ou pharmacien placé sous sa responsabilité.
- Le pharmacien peut, dans le respect de la réglementation, montrer au patient comment reconstituer voire administrer un médicament, dans une finalité exclusive de bon usage.
- Le pharmacien doit dispenser avec empathie tout conseil et information permettant d'améliorer la qualité de vie du patient.
- Le pharmacien doit inciter le patient à signaler au médecin ou au pharmacien tout effet indésirable pouvant être lié à la prise d'un médicament quel qu'il soit (de prescription médicale ou de médication officinale, princeps ou générique).
- Le pharmacien peut éventuellement orienter le patient vers l'éducation thérapeutique pour la compréhension de sa maladie, de son traitement et de son environnement.

II.8. Sur la formalisation des conseils pharmaceutiques

Le conseil pharmaceutique ne se limite pas au rappel ou à l'explicitation de la notice du médicament, mais qu'il doit nécessairement recouvrir la situation singulière du patient et répondre à ses besoins spécifiques.

- Le pharmacien peut, dans les cas qui lui semblent le requérir (traitements complexes, patients vulnérables, mandataire habilité), proposer une formalisation et édition de ses conseils en vue de leur remise au patient ou à son mandataire.
- Le pharmacien peut, si l'acte de substitution lui semble le requérir, proposer une formalisation et édition de ses conseils, en vue de leur remise au patient ou à son mandataire.
- Le pharmacien devrait formaliser et éditer le plan de prise lorsqu'il l'estime nécessaire et que ce plan n'a pu être formalisé par le prescripteur.
- Le pharmacien qui estime devoir formaliser et éditer un conseil particulier ou un plan de prise devrait le délivrer imprimé dans une enveloppe fermée nominative, lorsque le médicament est délivré au mandataire du patient.
- Le pharmacien devrait conserver la trace informatique des conseils édités et délivrés, en les reliant informatiquement au dossier du patient interne à sa pharmacie.

- Le pharmacien ou ses collaborateurs doivent le cas échéant formaliser les conseils relatifs au transport et à la conservation des médicaments, particulièrement ceux thermosensibles.
- Le pharmacien doit donner des conseils relatifs aux modalités de préparation des médicaments en vue de leur administration, afin d'éviter les risques liés à une manipulation inappropriée, une contamination ou dégradation des produits.
- Le pharmacien doit informer le patient, ses proches ou le personnel soignant des formes galéniques qui ne doivent pas être ouvertes ou broyées en vue de faciliter leur administration.
- Le pharmacien doit, en cas de problématique d'observance qu'il a pu détecter lors de la dispensation (plaintes liées à l'état, fréquence anormale de délivrances subséquentes, retours de médicaments non utilisés), orienter avec tact vers le médecin traitant .

II.9. Sur la délivrance des médicaments à l'officine

La délivrance des médicaments à l'officine est déterminée par la validation pharmaceutique de l'ordonnance par le pharmacien exclusivement, et nécessairement accompagnée de conseils donnés le cas échéant par ses collaborateurs.

- Le pharmacien peut, sous sa responsabilité, déléguer à ses collaborateurs préparateurs la délivrance des médicaments et des conseils de bon usage comme de leur conservation, sachant la validation de la demande de médicaments préalablement assurée par lui.
- Le pharmacien ou son personnel doit, lors de la délivrance, rappeler la posologie prescrite dans l'espace prévu à cet effet sur le conditionnement extérieur du médicament délivré.
- Le pharmacien ne doit pas fractionner la délivrance de polythérapies pour des raisons économiques, une telle demande du patient pouvant justifier avec son accord son orientation pour une prise en charge spécialisée.
- Le pharmacien ne doit pas délivrer ou laisser délivrer de quantités de médicaments supérieures à celles requise par le traitement selon la réglementation applicable, sauf exception tracée, dûment justifiée par le médecin ou dans l'intérêt caractérisé du patient.
- Le pharmacien doit attirer l'attention sur les conditions de conservation domestique des médicaments, à température appropriée pour les médicaments thermosensibles notamment.

CONCLUSION

Il faut rendre à César ce qui est César ! À l'instar de presque tout les pays, le pharmacien en Algérie se voit accorder le fameux droit de substitution.

Un droit pour que le pharmacien exerce son métier et son savoir professionnellement et dignement, sans dépendre de bon vouloir, des aléas, de l'humeur voir du chantage de certains prescripteurs, c'est un acte visant à privilégier intellectuel, il ne s'agit pas bien sur d'une faveur, mais un droit plus que nécessaire.

Après 25 ans de son instauration, Il est clair que ni la marge bénéficiaire unique maigre ou les marges à paliers dégressifs (aux effets incitatifs ou au contraire dissuasifs pour vendre tel produit aux dépens d'un autre), ne sont favorables à l'épanouissement des comportements professionnels tels que dicté par la conscience et les règles déontologiques, ou à la concrétisation dans l'espace santé de l'officine des valeurs du serment médical.

Des mesures doivent être prises :

- ✓ le respect de la réglementation et l'encouragement à l'acceptation des génériques et la sensibilisation à tous les niveaux (patient, prescripteur),
- ✓ Les médecins doivent respecter le fait que le pharmacien est le spécialiste de médicament, ses études supérieures lui donnent le droit de substituer et gérer les spécialités médicamenteuses, **c'est son droit**,
- ✓ L'encouragement du marché de génériques, et veillez pour avoir un générique de bonne qualité,
- ✓ Réduire le nombre de générique de la même dénomination commune internationale(DCI),
- ✓ Assurer la disponibilité du même générique,
- ✓ Etablir une réglementation stricte et bien détaillé, dans ce domaine et pour quoi ne pas s'inspirer des autres pays développés en matière de santé comme la France (Une définition plus stricte du générique prenant la taille de l'emballage comme critère d'interchangeabilité serait à envisager),
- ✓ Une législation est envisagée pour encadrer la relation médecin/laboratoire pharmaceutique.

GLOSSAIRE

Acte pharmaceutique : La délivrance d'un médicament ou d'un produit pharmaceutique non médicamenteux associée à l'analyse de l'ordonnance ou de la commande les concernant.

Déontologie : Ensemble des règles et des devoirs qui régissent une profession, la conduite de ceux qui l'exercent, les rapports entre ceux-ci et leurs clients et le public.

Dispensation : Pour un pharmacien, action d'analyser une prescription de médicaments, de les délivrer et d'aider à leur correcte administration.

Effet nocebo : Apparition d'effets indésirables bénins, d'origine surtout psychologique, après administration d'un médicament inactif ou qui ne peut lui-même produire ces effets.

Hypothyroïdie : Affection caractérisée par un déficit en hormones thyroïdiennes (thyroxine et triiodothyronine).

Itérative : recommencer, répéter.

Modalités : particularités de l'acte.

Poly médicamenté : Traité avec plusieurs médicaments.

Précaution d'emploi : Mesure de prudence, de prévoyance minutieuse que l'on observe pour éviter ou atténuer un mal, inconvénient, un risque ultérieurement ressenti.

Promotion : Article, produit dont les conditions de vente sont déterminées pour en accroître la vente.

Revaloriser : Redonner du prestige, une valeur plus grande à quelque chose : *Revaloriser une théorie.*

BIBLIOGRAPHIE

Les ouvrages :

- [1] Avis n° 13-A-24 du 19 décembre 2013 : relatif au fonctionnement de la concurrence dans le secteur de la distribution du médicament à usage humain en ville.
- [2] CLERC Marie-Anne ; Pharmacien chef de service –CHU Angers ; *MEDICAMENTS GENERIQUES* ; France.
- [3] DERRAJI Abderrahim ; Rédacteur en chef de L'Officinal ; *Droit de substitution: craintes et réalité* ; Maroc.
- [4] FENNICH Anouar ; président de la Fédération National des syndicats des pharmaciens du Maroc, Journées pharmaceutiques internationales ; *Le cadre juridique de la pharmacie au Maroc* ; Alger.
- [5] FRANCESCO D'AGOSTINO ; diplômé en pharmacie ; *Médicament générique: droit/devoir de substitution, quotepart et potentiel d'économie, analyse de la législation en suisse et comparaison avec d'autre pays* ; Suisse.
- [6] Gasnier Marie | Les erreurs de dispensation à l'officine – De la réalité à la prévention.
- [7] Journal officiel algérien.
- [8] Dr. M. Maeder-Ingvar et Dr. G.B. Foletti : Rev Med Suisse 2010; 6 : 907-9 ; Génériques des médicaments antiépileptiques .
- [9] MARTINEZ Caroline ; *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie ; PERCEPTION DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE PAR LES PATIENTS DE MIDI--PYRÉNÉES : LES CATÉGORIES SOCIO--PROFESSIONNELLES ONT--ELLES UNE INFLUENCE?* France.
- [10] OSTAN Isabelle ; *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie ; PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE DIX ANS APRES LE DROIT DE SUBSTITUTION : ENQUÊTE AUPRES DE PHARMACIENS D'OFFICINE ET DE PATIENTS EN HAUTE-GARONNE* ; France.
- [11] Pr Paul LAFARGUE Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie ; les effets secondaires des traitements de substitution et des médicaments psychotropes.
- [12] Rapport Bonnes pratiques de dispensation VF Séance 6.11.2013 & Conseil 27.11.2013.
- [13] Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie ; *Bonnes pratiques de dispensation du médicament par le pharmacien d'officine* ; France.
- [14] Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie ; *Médicaments génériques* ; France.

[15] REGGABI.K, Maitre assistante e pharmacologie au CHU Blida, cours de 6 éme année pharmacie ; *La substitution des médicaments* ; Algérie.

[16] SNOUSSI Zoulikha; *Marché du médicament générique en Algérie : quelle régulation pour quelle promotion* Algérie.

[17] Thèse la controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception des médicaments génériques des patients d'officine en Isère

[18] ZOUANTI née SNOUSSI Zoulikha ; *L'accès aux médicaments en Algérie : Une ambiguïté entre les brevets des multinationales et le marché du générique* ; Algérie.

Les sites internet :

[1] <http://www.djazairess.com/fr/liberte/133871>.

[2] <http://www.sap-dz.org/index.php/activites/officines/23-le-developpement-du-medicament-generique>.

[3] <http://www.djazairess.com/fr/info-soir/111181>.

[4] <http://www.sap-dz.org/index.php/activites/officines/18-le-pharmacien-d-officine-son-role-sa-responsabilite-ses-obligations>.

[5] Madame Haleh BAGHERI ; perception du médicament générique 10 ans après droit de substitution : Enquête auprès de pharmaciens d'officine et de patients en haute-garonne ; Algérie.

[6] ANSM 2012 .Evaluation de la politique française des médicaments génériques. Septembre 2012 consulté le 21 /12/2014 sur : http://www.igas.fr/IMG/pdf/RM2012-115P-DEF_sans_sign.pdf .

[7] AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé "Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique". Sur <http://ansm.sante.fr/content/download/26057/344450/version/1/file/lp-100524-Levothyroxinepharmaciens.pdf>

[8] <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/d13/>

[9] <http://www.pharmacienphar.com/annexe/marge-therapeutique-etroite>

[10] http://www.afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence

GIRDAC

- **Nom et Prénom 1.**
Bekri Hiba
- **Adresse mail.**
Sweetbiba5@gmail.com

- **Nom et Prénom 2.**
Hamouche Faiza
- **Adresse mail.**
Faizaham123@yahoo.com

GIRDAC

RESUME

La substitution est l'exécution d'une ordonnance en utilisant un produit pharmaceutique dont le nom commercial est différent de celui prescrit mais dont la DCI est la même.

En Algérie, Le droit de substitution a vu le jour au début des années 1990, dans le but de réduire les coûts des spécialités remboursées, de diminuer le déficit de la sécurité sociale et d'optimiser la mise sur le marché de molécules innovantes. Malheureusement le pharmacien rencontre plusieurs difficultés sur le terrain, à cause plusieurs raisons : l'absence d'un répertoire générique et une liste d'excipients à effets notoires pré établis et officiels en Algérie. L'attitude des médecins et patients vis à vis des médicaments génériques est le principal obstacle, certains médecins algériens n'acceptent pas que le pharmacien puisse remplacer un médicament prescrit par un autre, par méfiance vis-à-vis la qualité du générique, ou bien ils exigent un générique précis à cause des avantages offerts par le laboratoire fabriquant.

Le Pharmacien reste l'interface de l'ensemble des disciplines scientifiques et médicales ainsi son rôle devient fondamental dans l'objectif d'un meilleur usage des médicaments.

Dans un but de la revalorisation de la fonction de pharmacien d'officine, il y a lieu de prendre en charge le rôle de conseil du pharmacien sans omettre sa fonction commerciale.

Mots clés : droit de substitution, médicament générique, législation, applications des lois, pharmacien, prescripteur.

SUM-UP

The substitution is the execution of the prescription using pharmaceutical products whose commercial name is different from the prescribed ones though its DCI is the same.

In Algeria, the right of substitution started in 1990's, so as to reduce the costs of the reimbursed specialties, to diminish the deficit of the social security, and to optimise the setting load of innovative molecule.

Unfortunately, pharmacists know many difficulties in practice because of many reasons such as the absence of generic directory and a notorious effect of excipients pre-established and officialised in Algeria. Doctors' and patients' attitudes towards the generic medicaments are the principal obstacle. Some Algerian doctors don't accept the idea that pharmacists have the right to replace medicaments prescribed by other ones mistrusting the generic quality or they oblige a precise generic owing to the advantages offered by the producing laboratory.

Pharmacists remain the interface in all the scientific and medical disciplines besides their role of becoming fundamental due to the objective of medicaments best use.

In order to revalue the function of pharmacists, pharmacists' roles and advice are taken into consideration without omitting their commercial function.

Key words: right of substitution, generic medicaments, legislation, Law Enforcement, pharmacist, prescriber.