



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## ÉDITORIAL

# Ne pas substituer

Do not substitute

## C. Trivalle

*Pôle de gériatrie, hôpital Paul-Brousse, hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, 14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France*

Disponible sur Internet le 23 octobre 2012

Les polémiques concernant les médicaments génériques ont été relancées par le rapport de l'Académie nationale de médecine en février 2012 [1] et, cet été, par un avenant à la convention pharmaceutique prévoyant une généralisation du dispositif réservant le tiers-payant aux assurés acceptant le générique. Or, cette politique du générique est purement économique et doit être analysée d'un point de vue médical, en particulier en ce qui concerne les personnes âgées. Celles-ci prennent souvent plusieurs médicaments et sont potentiellement les sujets ayant les plus grands risques de iatrogénie.

Depuis 1999, de par la loi, le pharmacien a le droit de délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité générique du même groupe, sauf si le prescripteur a noté « non substituable ». Il faut noter que l'article 20 de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé stipule que cette mention doit être exclusivement manuscrite. Si le médecin n'a rien noté et que le patient refuse le générique, alors il ne peut bénéficier du tiers-payant pour cette molécule seulement. Le surcoût du médicament spécifique est à la charge du patient ou de sa mutuelle (tarif forfaitaire de responsabilité). Fin août, le taux de substitution des génériques était de 79,1% pour un objectif annuel fixé à 85%. Cet été, une pharmacienne des Deux-Sèvres a été sanctionnée parce qu'elle ne substituait pas suffisamment.

Un laboratoire peut commercialiser la version générique d'une molécule princeps dès lors que le brevet de cette molécule est tombé dans le domaine public (20 ans). Le prix doit être de 40% inférieur à celui du princeps. Ces génériques ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité que la spécialité de référence (article L5121-1 du Code de la santé publique). Une étude de bioéquivalence sur des volontaires sains est nécessaire pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit le plus souvent d'études type « dose unique » avec le dosage le plus faible. Les concentrations plasmatiques du générique ne doivent pas être différentes de plus de 5 à 7% (< 10%) de celles obtenues avec le princeps [2–4].

Adresse e-mail : christophe.trivalle@pbr.aphp.fr

Il ne s'agit donc pas d'une copie parfaite, et cette différence possible, même légère, de biodisponibilité peut poser problème pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Cela concerne en particulier les antiépileptiques (valproate, acide valproïque, lamotrigine), les anticoagulants, les hypoglycémiantes et les hormones thyroïdiennes (thyroxine). Il a aussi été observé des différences pour certains antibiotiques avec une moindre efficacité et un délai d'action allongé, y compris pour ceux utilisés par voie injectable. De même, se pose la question des chimiothérapies et, récemment, le médicament antirejet Cellcept® a été retiré du dispositif tiers-payant contre générique en attendant les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). La surveillance des génériques est identique à celle des autres médicaments de même que la pharmacovigilance. Compte tenu de la mondialisation, de la délocalisation de la fabrication des médicaments en général (Chine, Inde, Brésil, Mexique, Turquie) et des nombreux sous-traitants, les contrôles sont de plus en plus difficiles.

Il faut noter que ce qui compte, c'est le principe actif et que, par conséquent, la forme orale (galénique) du générique peut varier et que le principe actif peut être sous une forme différente : sels, esters, éthers, isomères, mélange d'isomères, complexes ou dérivés... ce qui peut entraîner des différences de sécurité ou d'efficacité, ou parfois une simple différence de goût. Ainsi, un générique peut avoir un temps de dissolution différent du princeps avec possiblement une toxicité locale différente. Ou encore, la nature du sel utilisé peut modifier la biodisponibilité du principe actif (exemple du clopidogrel) en modifiant la vitesse de dissolution. De même, un comprimé peut être remplacé par une gélule ou une forme sécable par une qui ne l'est pas ; un comprimé dragéifié peut être « générique » sous forme de gélule, de capsule, de granulés ou de suspension buvable [5]. Le pharmacien doit faire attention à ne pas substituer un produit retard par un produit à libération immédiate. Enfin, l'excipient peut être de nature différente. Cela a d'ailleurs entraîné de nombreux problèmes d'allergie avec des génériques (excipients à effet notoire : lactose, huile d'arachide, amidon de blé...) qui ont souvent conduit à accuser, à tort, les malades de « mauvaise volonté ».

On comprend dès lors que les malades âgés fassent des erreurs avec ces médicaments qui n'ont plus ni le même aspect, ni parfois le même dosage que les médicaments auxquels ils sont habitués de longue date. Ils ne reconnaissent ni la boîte, ni la couleur, ni le nom. S'ils ont plusieurs médicaments génériques, il peut y avoir confusion car les comprimés et les emballages se ressemblent beaucoup d'une molécule à l'autre. Par ailleurs, le fait d'utiliser la dénomination commune internationale (DCI) (article L5125-23 du Code de la santé publique) complique beaucoup les choses et peut être source d'erreur. Ainsi,

qui peut mémoriser des noms comme pentoxifylline ou phloroglucinol ? Ce problème de DCI entraîne un risque de surdosage lorsque, par ignorance, la personne âgée prend deux fois la même molécule : une fois sous sa forme princeps et une fois sous sa forme générique [6]. Ce risque est majoré en cas de troubles cognitifs. De plus, une même molécule proposée par des laboratoires différents peut avoir des formes et des couleurs différentes, ce qui augmente encore le risque d'erreurs. Il faut donc, une fois la substitution effectuée, conserver toujours le même générique (il n'y a pas d'études de bioéquivalence entre génériques), ce qui peut aller à l'encontre du principe économique de donner la molécule la moins chère. Or, il est fréquent d'observer des ruptures de stock des médicaments génériques.

La meilleure solution en ce qui concerne les génériques serait d'exiger des autogénériques, c'est-à-dire un générique fabriqué par le laboratoire commercialisant le princeps. Ce qui signifie une régulation des prix, mais c'est le seul moyen d'avoir avec certitude des génériques totalement identiques au princeps : molécule, préparation, bioéquivalence, excipients, galénique, présentation, emballage et nom commercial. C'est le seul moyen d'éviter la iatrogénie pour les malades âgés, tout en faisant des économies au plan national. Enfin, l'information et la formation des médecins, des pharmaciens, des malades et des aidants sont indispensables pour améliorer l'observance.

En conclusion, chez les patients âgés, et pour les médicaments à marge thérapeutique étroite ou lorsqu'il existe un risque de confusion ou d'erreur médicamenteuse du fait du malade ou de son entourage, il ne faut pas hésiter à écrire « NE PAS SUBSTITUER ».

## Références

- [1] <http://www.academie-medicine.fr/upload/place%20des%20g%c3%89n%c3%89riques%20dans%20la%20prescription%20f.pdf>
- [2] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [aujourd'hui : ANSM]. Commission nationale de pharmacovigilance du 29 janvier 2008. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913-dd1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/51b8cbe9f849863e72aa535591913-dd1.pdf)
- [3] Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009;43:1583–97.
- [4] Le Corre P. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite. *Presse Med* 2010;39:169–76.
- [5] Laroche ML, Crepin S, Merle L. Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés. *La Lettre du Pharmacologue* 2005;19:87–94.
- [6] Adam M, Coffinet C, Corbière C, et al. Iatrogénèse des médicaments génériques en gériatrie. *Thérapie* 2011;66:459–60.