

Bien dispenser les médicaments - Le droit de substitution

La dispensation des médicaments est un "acte pharmaceutique" qui ne se limite pas à une "délivrance" de médicaments, que ce soit sur ordonnance médicale ou sur une demande de médicament ou de conseil. Après analyse de l'ordonnance ou de la demande, le pharmacien doit fournir les informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments avant de les délivrer (1). Cet acte pharmaceutique est encadré dans chaque pays par la législation nationale.

Des limites à la substitution. Le pharmacien est tenu d'exécuter strictement la prescription du médecin, sauf s'il y a relevé une anomalie (posologie, interaction médicamenteuse, etc.). Cependant, le droit de substituer un médicament prescrit sous le nom de la spécialité princeps par un générique équivalent, mais moins coûteux, a été donné au pharmacien dans la plupart des pays. Les textes législatifs autorisant la substitution sont plus ou moins explicites et limitatifs selon les pays.

Des guides d'équivalence entre spécialités princeps substituables et génériques sont généralement publiés. La bioéquivalence des génériques et ses limites est une question complexe souvent posée (2). Celle de leur qualité exige un contrôle vigilant de leur production et de leur approvisionnement.

Rappelons que les médicaments génériques sont des copies de spécialités dont le brevet est arrivé à expiration. Ils sont désignés par leur dénomination commune internationale (DCI), ou par de nouveaux noms de marque. La mise sur le marché de multiples génériques à base d'un même principe actif, mais portant des noms de marque différents, est source de confusions, de prises simultanées d'un même médicament et de surdosages.

Dans certains pays, au Mali par exemple, le droit de substitution est limité par les textes législatifs aux spécialités « *dont le principe actif figure sur la liste nationale des médicaments essentiels* » (3). Dans ce cas, la substitution de médicaments qui ne figurent pas sur la liste nationale des médicaments essentiels n'est pas autorisée.

Les médicaments génériques ne sont pas tous "essentiels". Parmi les médicaments génériques existant sur le marché international, nombreux ne figurent pas sur les listes nationales de médicaments essentiels, ni sur la liste publiée par l'OMS, périodiquement actualisée (4). Une confusion regrettable

règne parfois entre la notion de "médicaments essentiels" et celle de "médicaments génériques". En effet, tous les génériques n'ont pas un intérêt thérapeutique ni une sécurité d'emploi de même niveau. Certains contiennent des substances qui ne sont guère plus efficaces qu'un placebo ; d'autres sont destinés au traitement de symptômes sans gravité ; d'autres sont à base de substances efficaces, mais sont déconseillés en raison de leurs risques potentiels (effets indésirables, mésusage, etc.) (5). Ces génériques ne répondent donc pas à la définition du "médicament essentiel".

De nombreux médicaments de la liste OMS, repérables par un symbole carré (□) précédant la DCI, constituent « *un exemple représentatif d'un groupe thérapeutique* ». Autrement dit, « *divers médicaments peuvent être utilisés en remplacement de ceux figurant sur la liste* », donc pourraient être substituables.

La liste OMS présente 3 exemples de médicaments substituables (précédés d'un □), l'*hydrochlorothiazide*, l'*hydralazine* et le *séné* : pour chacun, les produits de remplacement proposés se limitent à ceux de sous-groupes thérapeutiques. L'*hydrochlorothiazide* par exemple peut être remplacé par « *tout autre diurétique thiazidique* », par exemple la *chlortalidone* (qui n'est pas citée nommément dans le texte OMS) ; par conséquent, un diurétique des autres sous-groupes (diurétique de l'anse tel que □ *furosémide*, épargneur de potassium tel que *amiloride* ou *spironolactone* non substituables) ne peut pas être utilisé à la place de l'*hydrochlorothiazide*.

Cette notion de médicament "substituable" est principalement destinée à la sélection des médicaments au niveau national ou hospitalier.

Les médicaments d'un groupe thérapeutique ne sont pas tous équivalents.

Il est vraisemblable que la substitution entre des médicaments d'un même groupe thérapeutique est pratiquée parfois lorsque le médicament prescrit ne fait pas partie de la nomenclature ou en cas de rupture de stock, à la pharmacie d'un hôpital ou dans une officine, notamment dans des pays africains¹.

¹ Par exemple, le *métronidazole* (précédé d'un □ sur la liste OMS) a été substitué par le *niridazole* dans un cas de rupture de stock : c'est ce que signalait un pharmacien hospitalier du Nigeria. L'efficacité du *niridazole* dans les cas d'amibiase, de giardiase et de trichomonase ayant été satisfaisante sans effets indésirables notables, ce pharmacien recherchait des informations sur la possibilité d'utiliser aussi le *niridazole* en substitution du *métronidazole* dans le schéma de traitement pour l'élimination de *Helicobacter pylori* dans l'ulcère gastrique. Forum de discussion e-drug du 20 avril 2005.

Pour substituer éventuellement un médicament par un autre, s'il s'agit d'un cas de nécessité, ou encore pour participer à une sélection de médicaments (au niveau hospitalier ou national), il est indispensable de bien connaître l'efficacité et les effets indésirables de chaque médicament d'un groupe thérapeutique afin de savoir les différencier. En effet, les médicaments d'un groupe thérapeutique ne sont pas tous équivalents. L'exemple donné par le groupe des diurétiques se vérifie dans de nombreux groupes de médicaments.

Autre exemple dans le groupe des antihypertenseurs : tous les médicaments des 5 sous-groupes utilisés en première ligne réduisent la tension artérielle avec une efficacité plus ou moins équivalente, mais il a été démontré que seuls les bêtabloquants et les diurétiques réduisent les complications cardiovasculaires de l'hypertension et la mortalité (6).

Les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les contre-indications diffèrent également entre les médicaments d'un même groupe thérapeutique. Par exemple, parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le risque d'effets indésirables digestifs graves est moins élevé pour l'*ibuprofène* que pour les autres AINS (7) ; dans le sous-groupe des coxibs, la tolérance digestive est prétendue meilleure, mais des risques d'effets indésirables cardiovasculaires graves limitent strictement leur utilisation (7). Des accidents cardiovasculaires graves voire mortels ont motivé le retrait du marché mondial du *rofécoxib* (ex-Vioxx[®]) en septembre 2004.

Rechercher une information fiable, comparative et actualisée. Pour bien dispenser, et substituer à bon escient, le pharmacien doit actualiser en permanence ses connaissances. La diffusion de l'information sur le médicament et la thérapeutique est aujourd'hui accélérée et facilitée dans le monde entier. Encore faut-il distinguer l'information fiable de la pseudo-information qui vise surtout à promouvoir la prescription et la vente des spécialités. Il faut savoir discerner parmi les médicaments nouvellement commercialisés ceux qui représentent un réel progrès thérapeutique, c'est-à-dire une plus large efficacité, moins d'effets indésirables ou une amélioration des conditions de traitement, par comparaison avec les traitements déjà existants (8).

L'analyse de l'ensemble de la documentation disponible sur les nouveaux médicaments et l'actualisation des données sur des médicaments anciens ou

moins récents sont l'affaire des spécialistes de la pharmacologie et de la thérapeutique.

Les médecins et les pharmaciens ont besoin d'informations fiables et actualisées, et adaptées à leur pratique. Ils les trouvent dans des revues et des formulaires de médicaments, indépendants des firmes pharmaceutiques. Les dictionnaires de spécialités ne leur permettent guère d'établir des comparaisons entre les médicaments, ni d'établir une hiérarchie parmi les innombrables spécialités qui sont disponibles sur le marché (lire page ??).

1- "Bien dispenser les médicaments" *ReMeD* 2000 n° 23 : 1-3.

2- Prescrire Rédaction "Génériques : quelles limites à la bioéquivalence" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (257) : 75-76.

3- "Formulaire thérapeutique national" Ministère de la Santé du Mali, Bamako 1998 : 474.

4- Liste modèle des médicaments essentiels, 14ème édition, *OMS*, mars 2005, 32p, http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87351_fre.pdf

5- Prescrire Rédaction "Les copies en France – Bilan de deux ans d'observation" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (256 suppl.) : 933-935.

6- "Antihypertensive drugs". In : "WHO Model Formulary 2002" : 229-238.

7- "Non-steroidal anti-inflammatory drugs". In : "British National Formulary" march 2005 (49) : 470-480.

8- "Nouveaux médicaments : savoir discerner le véritable progrès thérapeutique" *ReMeD* 2002 n° 26 : 1,11.