

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thème :

***LES MEDICAMENTS GENERIQUES :
SITUATION ACTUELLE EN ALGERIE***

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme docteur en pharmacie

Session : juillet 2023

Présenté par :

- **ABBAD ABD EL MADJID.**
- **BOUCHAKOR ERRAHMANI ISLAM.**

Encadré par : Docteur LACEB.L, Maitre assistante en Chimie Thérapeutique.

Devant le jury :

- **Présidente : Professeur BENAZIZ.O, Maitre de conférences A en Pharmacie Galénique.**
- **Examinatrice : Docteur BENHAMIDA.S, Maitre assistante en Pharmacologie Médicale.**

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à remercier le Bon Dieu, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation et pouvoir réaliser ce travail.

A notre encadrante

Ce travail n'aurait pas eu la même valeur sans l'aide précieuse de **Dr LACEB.L** ; nous sommes honorés de travailler avec vous, nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour votre écoute, votre grande disponibilité, vos conseils et votre accompagnement tout au long de notre mémoire de fin d'étude.

Rassurez-vous, Docteur, nous vous en sommes très reconnaissants.

A nos jurys

Notre reconnaissance va également aux membres de jury qui ont bien voulu consacrer du temps à la lecture et à l'examen de ce travail et en particulier à **Pr. BENAZIZ.O** qui a fait l'honneur de présider notre jury, ainsi, qu'au **Pr. BENHAMIDA.S** pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Le présent travail est non seulement le résultat de notre courage, sacrifice, patience et endurance mais aussi une participation de plusieurs personnes qui nous sont chères, de ce fait, on adresse nos remerciements à tous ce qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace 01

Je remercie Allah le tout puissant, c'est grâce à lui que j'ai eu la force pour dépasser toutes les difficultés et l'énergie pour réaliser ce travail.

الحمد لله

Je dédie ce travail :

A mes chers Parents source d'espoir et de motivation, je tiens à remercier pour m'avoir toujours soutenue, aidé, encouragé, pour tous les sacrifices qui permis de réaliser ces études.

A mes chères Sœurs et Frères

A toute ma Famille, source de joie et de bonheur

A mes chers Ami(e)s et mes Proches

A toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment

A vous chers lecteurs.

ABBAD ABD ELMADJID



Dédicace 02

En tout premier lieu, je remercie le bon DIEU, ALLAH, le tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, la patience pour résister, ainsi que l'audace pour dépasser les échecs et les moments difficiles que j'ai vécu avant d'arriver à ce jour-là. El Hamdulillah.

Ensuite, je dédie cet humble travail à :

MES CHERS PARENTS. Ma mère, la personne numéro un derrière tout ce que j'ai pu accomplir dans ma vie. Celle qui m'a soutenu, encouragé, aimé, poussé, préservé, et était toujours dans mon côté durant toutes ces longues années. Celle qui m'a couvert par son affection, attention et amours inconditionnels. Sa présence était ma meilleure source de motivation et sans elle je ne pourrais jamais arriver où je suis maintenant, que Dieu la garde et récompense.

Et mon père, Dr. BOUCHAKOUR RAHMANI El Hadj, qui nous a quittés trop tôt mais qui reste toujours dans mon cœur et esprit jusqu'à l'éternité. Tu as été pour moi un exemple du père sage, respectueux, honnête, et méticuleux, mais aussi le prototype du médecin noble, passionné et empathique qui a tout donné pour sa famille, sa profession et ses malades. Je tiens à honorer l'homme et le médecin que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension, et ton soutien. Certes, j'aurai aimé que tu sois avec moi dans ce moment que tu as attendu depuis longtemps, et que tu vois enfin le résultat de tes efforts. J'aurai simplement te voir fier de moi, mais au fond de mon cœur, je sais très bien que tu l'es.

MON FRÈRE Sofiane, MES DEUX SŒURS, Lamia et Salima, avoir vous comme frères, est un don divin et un privilège que Dieu m'a offert. Merci pour votre présence précieuse dans ma vie.

J'adresse également mes vifs remerciements à tous mes professeurs pour tout ce qu'ils ont fait pour mes collègues et moi durant le cursus de pharmacie.

Enfin, une mention spéciale à MES FIDELS AMIS, Yahya, Younes, Zaki et Moussa.

BOUCHAKOR ERRAHMANI ISLAM

Table des matières

Remerciements	
Dédicace 01	
Dédicace 02	
Table des matières	i
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	v
Liste d'abréviations	vi
Glossaire	ix
Introduction générale	1

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le médicament

I.1 Notions de base :	3
I.2 Classification des médicaments :	4
I.2.1 Classement par DCI (dénomination commune internationale) :	4
I.2.1 Classement par action thérapeutique :	4
I.3 Devenir de médicament dans l'organisme :	5
I.3.1 Pharmacodynamique :	5
I.3.2 Pharmacocinétique :	6
I.4 Différentes voies d'administrations et leurs formes associées :	8
I.4.1 Voie parentale :	9
I.4.2 Voie orale ou per os :	10
I.4.3 Voie rectale :	12
I.4.4 Voie pulmonaire :	12
I.4.5 Voie nasale :	12
I.4.6 Voie cutanée ou transdermique :	13
I.4.7 Voies muqueuses : Oculaire, Auriculaire et Vaginale :	13

Chapitre II : Généralités sur la réglementation pharmaceutique

II.1 Réglementation pharmaceutique et ses principales fonctions :	16
II.2 Autorités réglementaires dans le monde :	17
II.2.1 Internationales :	17
II.2.2 En Europe	18
II.2.3 Aux Etats-Unis :	19
II.2.4 En Algérie	20
II.3 Bases réglementaires :	21
II.3.1 BPF/BPL :	21
II.3.2 Pharmacopée :	23
II.3.3 Textes réglementaires algériens :	24
II.4 Autorisation de mise sur le marché (AMM) :	25
II.4.1 Common Technical Document (CTD)	26
II.5 Décision d'enregistrement de médicament en Algérie (DE) :	27

Chapitre III : Médicaments génériques et les princeps

III.1 Historique sur les médicaments génériques :	31
III.2 Définition de médicaments princeps et génériques :	32
III.2.1 Princeps :	32
III.2.2 Médicaments génériques :	34
III.3 Bioéquivalence des génériques vis à vis des médicaments originaux :	39
III.3.1 Biodisponibilité :	39
III.3.2 Bioéquivalence :	40
III.3.4 Génériques dans le monde :	46

Partie pratique : Étude descriptive transversale sur les médicaments génériques en Algérie

1. Objectif de l'étude :	49
2. Matériels :	49

3. Méthode.....	50
3.1 Type de l'étude :	50
3.2 Durée et lieu d'étude :	50
3.3 Choix de la population :	50
3.4 Description de l'étude et de la population :	50
4. Résultats :	52
4.1 Patients : 139 interrogés.	52
4.1.1 Données socio-professionnelles (questions 1, 2 et 3) :	52
4.1.2 Connaissance des médicaments génériques (questions 4, 5, 6, 7 et 8) :	53
4.1.3 Expériences personnelles (questions 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 et 17) :	54
4.2 Médecins : 20 interrogés.	57
4.2.1 Information sur les médicaments génériques (question 1 et 11) :	57
4.2.2 Confiance dans les médicaments génériques (question 2) :	58
4.2.3 Modalités de prescription (question 9 et 10) :	58
4.2.4 Expériences personnelles (question 6, 12 et 13) :	59
4.3 Pharmaciens : 19 interrogés.....	60
4.3.1 Information sur les génériques (question 2) :	60
4.3.2 Expériences personnelles (questions 3, 4, 8, 9, 10) :	61
4.3.3 Modalités de choisir le générique à délivré (question 5, 6 et 7) :	63
5 Discussion.....	64
5.1 Problème de confiance :	64
5.1.1 Pour les patients :	64
5.1.2 Pour les professionnels de santé :	65
5.2 Rôle des professionnels de santé :	66
5.3 Comparaison avec d'autres études :	67
5.4 Propositions d'améliorations :	68
5.4.1 Encouragement de la concurrence par une politique de promotion des génériques :	68

5.4.2 Encouragement de la consommation du médicament générique :	69
5.4.3 Encouragement de l'industrie locale des génériques :	70
5.5 Biais de l'étude :	72
Conclusion générale :	74
Références bibliographiques	I
Annexes	II
Résumé	
Abstract	
المخلص	

Liste des figures

Figure 1 : Principe de pharmacocinétique et pharmacodynamique.	5
Figure 2 : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme.	6
Figure 3 : Différentes voies d'administration des médicaments.	8

Figure 4 : Différentes formes galéniques.....	14
Figure 5 : Structure du CTD.	27
Figure 6 : Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie.	29
Figure 7 : Sécurité de brevet.	32
Figure 8 : Exemples des conditionnements secondaires des médicaments de meme DCI (Amlodipine).	37
Figure 9 : Schéma des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques.	41
Figure 10 : Graphique déterminant les différents paramètres pharmacocinétiques.	42
Figure 11 : Marché du générique dans les différents pays européens (source Giropharm).	46
Figure 12 : Sources d'informations des médicaments génériques pour les patients.	53
Figure 13 : Diagramme évaluant l'appréciation des patients sur l'information diffusées sur le médicament générique.	53
Figure 14 : Principales raisons évoqués pour lesquelles les patients utilisent les médicaments génériques.	54
Figure 15 : Freins à l'utilisation des médicaments génériques par les patients.	56
Figure 16 : Que feront-ils dans le cas où l'Algérie interdit les princeps et ne commercialise que les médicaments génériques.	56
Figure 17 : Appréciation du degré d'information des médecins sur le des médicaments génériques.	57
Figure 18 : Degré de confiance des médecins vis à vis des génériques.	58
Figure 19 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les médecins.	59
Figure 20 : Appréciation des informations diffusées sur les génériques par les pharmaciens.	60
Figure 21 : Les taux de substitutions en termes d'ordonnance par les pharmaciens pour le mois dernière.	61
Figure 22 : Facteurs évoqués pas les pharmaciens limitant la substitution.	61
Figure 23 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les pharmaciens.	62
Figure 24 : Les critères de choix de génériques à délivré par les pharmaciens.	63

Liste des tableaux

Tableau I : Exemple des médicaments princeps et leurs DCI	34
Tableau II : Les classes des médicaments génériques.....	39
Tableau III : Caractéristiques des patients.....	52

Liste d'abréviations

ADME : Absorption Distribution Métabolisme et Elimination des médicaments

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOVA : *Analysis of Variance*

ANPP : Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AQ : Assurance Qualité

Art : Article

ASC : Aire Sous Courbe

AUC : *Area Under Curve*

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CECOMED : Centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments

Cee : Communauté économique européenne

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLV : Certificat de Libre Vente

Cmax : Concentration maximale

CTD : Document Technique Commun

DCI : Dénomination Commune Internationale

DE : Décision d'Enregistrement des médicaments en Algérie

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DP : Direction de la Pharmacie

DT : Direction Technique

EEN : Excipient à Effet Notoire

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : *Food And Drug Administration*

g : Gramme

IC : *Inhibitory Concentration*

ICH : Conseil International d'Harmonisation

IM : Intramusculaire

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

IV : Intraveineuse

JORADP : Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et Populaire

L : Litre

LNCPP : Laboratoire Nationale de Contrôle des Produits Pharmaceutiques

LO : Licence Obligatoire

Med DRA : Dictionnaire Médicale pour les Activités Réglementaires

mg : Milligramme

MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

OMC : Organisation Mondiale du Commerce

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC: *Over the Counter drugs*

PA: Principe Actif

pH : Potentiel Hydrogène (degré d'acidité)

PRAC : Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

TAP : Taxe sur la Valeur Ajoutée

TGI : Tube Gastro-Intestinale

Tmax : Temps maximale

TR : Tarif de Référence

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

T $\frac{1}{2}$: Temps de demi-vie

UE : Union Européenne

USP : *United States Pharmacopeia*

Vd : Volume de distribution

μg : Microgramme

Glossaire

Biodisponibilité (F) : d'un médicament est définie comme la fraction de la dose administrée ou du principe actif libéré par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce processus. Elle pourra être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique.

Bioéquivalence : la bioéquivalence entre le médicament princeps et le médicament générique signifie que la quantité de principe actif disponible (atteignant la circulation sanguine) et la

vitesse à laquelle celui-ci atteint la circulation sanguine sont identiques. Tous deux se comportent de la même manière dans l'organisme du patient en termes d'absorption, de distribution et d'élimination.

Demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) : est définie comme le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique. C'est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme ; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.

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.

Eudra Vigilance : Eudra Vigilance est le réseau européen de traitement des données et le système de gestion pour la notification et l'évaluation des effets indésirables suspectés de médicaments qui ont été autorisés ou en cours d'étude dans des essais cliniques dans l'espace économique européen.

Inducteur enzymatique : en stimulant l'activité des enzymes dont le cytochrome P450, un inducteur enzymatique diminue l'efficacité d'un médicament administré en même temps du fait de l'accélération de son métabolisme. Il peut également majorer la toxicité ou les effets indésirables de ce médicament en accélérant et en augmentant la formation des produits de dégradation (métabolites).

Inhibiteur enzymatique : effet inducteur est peu spécifique. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs iso-formes des CYP.

Licence Obligatoire : une licence obligatoire est une autorisation donnée par une autorité nationale à une personne pour l'usage et l'exploitation d'un produit ou procédé protégé sans le consentement du détenteur de la licence. L'octroi d'une licence obligatoire est une exception aux principes généraux du droit de la propriété intellectuelle, droit selon lequel le détenteur d'une licence jouit du droit exclusif d'autoriser l'usage de son invention protégée.

Lot prototype : un "lot prototype" est une quantité limitée d'un produit fabriqué à des fins de prototypage, permettant aux concepteurs de tester et d'améliorer le produit avant une production à plus grande échelle.

Marge bénéficiaire : est le montant supplémentaire facturé par la pharmacie pour un médicament, au-delà de son coût d'origine. La marge bénéficiaire appliquée aide à payer les coûts d'exploitation de la pharmacie.

Marge brute : la différence hors taxes entre le prix de vente et le coût de revient total des produits et services vendus.

Muscles deltoïdes : deux muscles qui recouvrent les faces externes des épaules.

Néologisme : un néologisme désigne un mot nouvellement créé. L'invention de mots se fait grâce à divers procédés comme la composition, la dérivation, le télescopage...

Période de « Wash out » : est une période d'un essai clinique pendant laquelle le sujet ou le patient ne prend pas de médicament pharmacologiquement actif.

Pharmacopée : recueil officiel, légal et obligatoire dans toutes les pharmacies d'un pays déterminé, contenant une description des médicaments d'usage courant en médecine et notamment : la formule de constitution, la composition analytique, les constantes physiques, les principales propriétés chimiques pouvant être utilisées pour leur identification et dans le cas des médicaments composés, la formule et le mode de préparation.

Scale-up : est un terme anglais qui désigne une startup qui a réussi à sortir de la phase de maturation et qui est rentrée en hypercroissance.

Système d'assurance maladie : un système d'assurance maladie public peut être géré par un organisme d'État, délégué à des organismes privés ou être mixte. Le fonctionnement, comme toutes les autres assurances, est fondé sur la mutualisation du risque : chaque personne cotise, et en échange, elle est remboursée selon un barème fixé.

Tarif de référence : il s'agit d'un tarif fixé par les pouvoirs publics et relatif au remboursement des médicaments considérés comme interchangeables.

Test ANOVA : est une succession de formules statistiques qui expérimente deux hypothèses. L'hypothèse nulle met en évidence l'égalité des moyennes : la variable qualitative n'a aucune influence sur la variable quantitative. L'hypothèse alternative permet de constater qu'une moyenne s'écarte significativement des autres.

Volume de distribution (Vd) : est un volume fictif théorique, qui représente le volume dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à l'équilibre à la même concentration que dans le plasma. Il représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme.

Introduction générale

Introduction générale

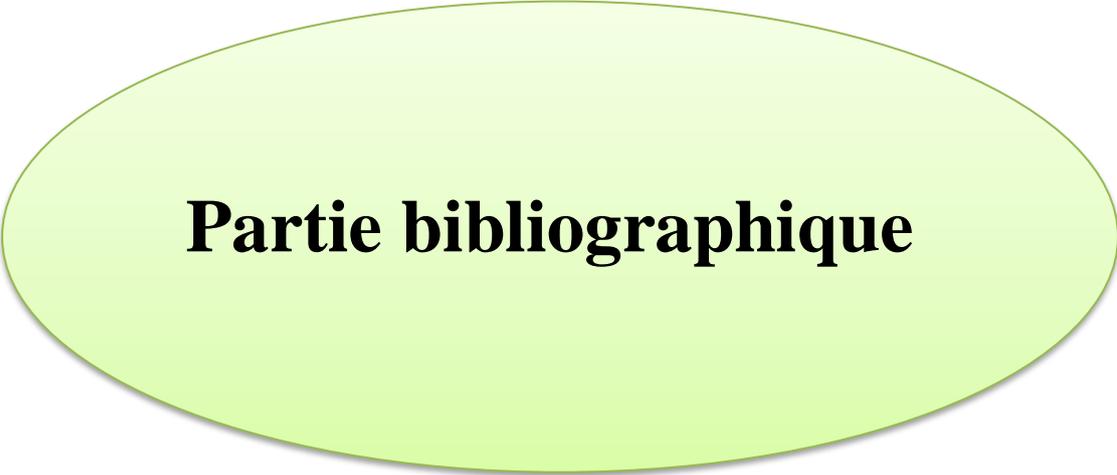
Le pharmacien d'officine est l'acteur principal de la dispensation du médicament. Il est à ce titre en première ligne de la dispensation des médicaments génériques, copies d'un médicament original. Or ces médicaments, bien que présents depuis plus de vingt ans sur le marché ne sont toujours pas complètement acceptés de la population.

En effet, malgré l'intérêt économique qu'il représente, le générique semble souffrir d'un problème de confiance, en particulier à l'égard de son efficacité et notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. La réussite de la politique de substitution par un générique se résume aujourd'hui à l'attitude finale du consommateur.

On va donc dans une première partie, rappeler ce qu'est un médicament, ce qui le caractérise et les différentes étapes nécessaires pour arriver à sa conception, ces différentes formes et voies d'administration et son parcours de l'AMM à sa commercialisation. Ces données permettant de mieux appréhender la notion de médicament générique que nous aborderons par la suite.

Dans une seconde partie, seront discutés les aspects controversés de l'utilisation des médicaments génériques. Enfin, nous rapportons les résultats d'une étude que nous avons menée en 2023 et qui évalue l'acceptation du médicament générique par les patients, les médecins et les pharmaciens d'officine dans quelques wilayas d'Algérie.

Ainsi, l'objectif de ce travail est de connaître la place des médicaments génériques face au princeps en Algérie ceci en évaluant l'acceptation de ces derniers par le patient et par les différents professionnels de santé, médecins généralistes et pharmaciens d'officine, quel est le point de vue du patient ? Que connaît-il des médicaments génériques et a-t-il confiance en eux ? Quelle est l'attitude des professionnels de santé vis à vis du générique et sont-ils pleinement convaincus ?



Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le médicament

I.1 Notions de base :

Les médicaments sont des éléments incontournables du système de soin : en effet ils peuvent être utilisés pour soigner les malades et calmer la douleur mais aussi en prévention de certaines pathologies. Ils peuvent également être administrés afin de permettre un diagnostic, leur administration ne constituant alors qu'une partie de l'examen, comme par exemple l'administration de produits de contraste iode en vue d'un examen radiologique.

Un médicament est un traitement. Mais tous les traitements ne sont pas des médicaments. Par exemple, si tu te casses un os, le traitement c'est de te mettre un plâtre ou de t'opérer. [1]

L'ensemble de la chaîne des médicaments (recherche, production, contrôle qualité, distribution en gros, délivrance aux patients, pharmacovigilance est sous la responsabilité de spécialistes diplômés des médicaments, les pharmaciens. [2]

Le Code de la Santé Publique donne du médicament la définition suivante (article L5111-1) [1] : « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

Tout médicament se compose de :

- Substance active (Principe actif) : une ou plusieurs substance(s) dont l'intérêt thérapeutique a été démontré. Chaque substance active est connue sous sa dénomination commune internationale (DCI), valable dans un grand nombre de langues ;

- les excipients : une ou plusieurs substance(s), sans intérêt thérapeutique, mais incorporées au médicament pour en faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme. Ces derniers permettent de mettre en forme le médicament. Il peut s'agir d'aider à son administration avec un enrobage spécifique ou de faire en sorte qu'il reste liquide pour des gouttes mais aussi lui donner un goût agréable dans le cas d'un sirop pour la fièvre à destination des jeunes enfants malades. [3]

- Le conditionnement : Il permet la conservation et l'identification du médicament. Le conditionnement primaire se trouve directement au contact du médicament (blisters, flacons ou tubes par exemple), tandis que le conditionnement secondaire ou « conditionnement externe » contient, lui, le conditionnement primaire et la notice. Ces deux types de conditionnements permettent ainsi l'identification du médicament, son transport et sa conservation. [4]

I.2 Classification des médicaments :

Il existe plus d'une dizaine de milliers de médicaments. Chaque médicament est utilisé dans un but précis et par des spécialités médicales différentes.

Les classifications utilisées en médecine. Il y a de nombreuses façons de classer les médicaments. Les deux plus importantes sont :

I.2.1 Classement par DCI (dénomination commune internationale) :

Un médicament est classé selon son (ou ses) principes actifs. Ce type de classification permet de retrouver un médicament dans n'importe quel pays du monde et quel que soit le nom de marque qu'il porte. La DCI a servi de base pour de nombreux médicaments génériques.

I.2.1 Classement par action thérapeutique :

On appelle cela les "Familles pharmaco-thérapeutiques". Par exemple les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, etc. qui sont classés dans la spécialité "Psychiatrie". Autre exemple, les antihypertenseurs, les antiarythmiques, les vasodilatateurs, etc. qui sont classés dans la spécialité "Cardiologie-Angéiologie". Par esprit de simplification, ces familles ont été rattachées à une spécialité médicale. Toutefois, une spécialité médicale peut faire appel à des médicaments d'une autre spécialité dans un but précis.

Il existe aussi d'autres façon de classer les médicaments :

Les médicaments à visée symptomatique (traitement du symptôme), et les médicaments à visée étiologique (traitement de la cause). Par exemple, médicaments antidiarrhéiques, et médicaments antiseptiques intestinaux. Dans cet exemple, l'antidiarrhéique soigne le symptôme sans s'attaquer à la cause alors que l'antiseptique

intestinal va s'attaquer à l'une des causes possibles de diarrhée et donc faire céder le symptôme. [5]

I.3 Devenir de médicament dans l'organisme :

Pour développer un médicament, il est nécessaire de connaître le devenir de son principe actif dans l'organisme et ainsi que les effets qu'il produit. Dans ces recherches, deux branches pharmacologiques complémentaires analysent les effets du médicament : la pharmacodynamie et la pharmacocinétique.

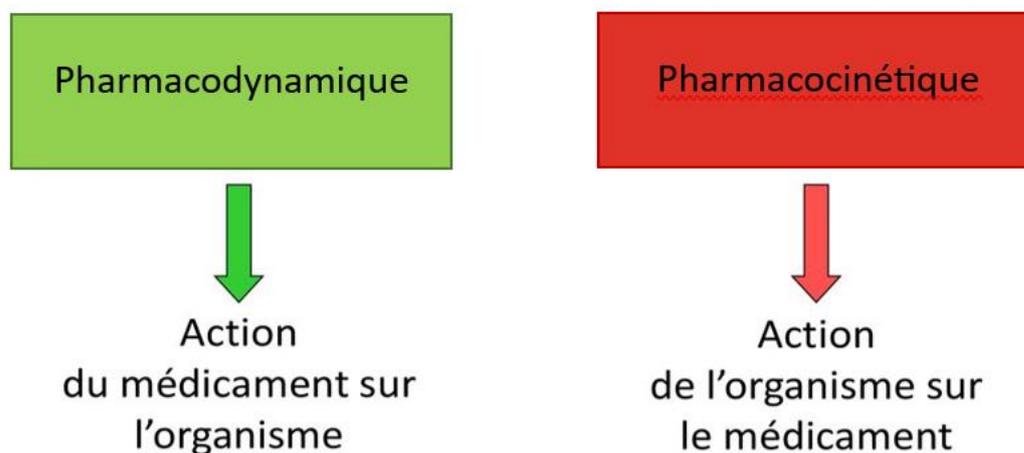


Figure 1 : Principe de pharmacocinétique et pharmacodynamique.

I.3.1 Pharmacodynamique :

Concerne l'étude de l'action des principes actifs des substances médicamenteuses sur le corps humain. Plus précisément, la pharmacodynamie observe et caractérise les différents effets entre une substance active et les récepteurs visés. Ce domaine est particulièrement utile pour adapter les traitements thérapeutiques en fonction du but recherché. En effet, un principe actif est transporté par le système sanguin jusqu'au lieu où il doit agir. L'association de cette substance active avec un récepteur, une cellule ou une enzyme engendre la réponse du corps face à la cible. [6]

I.3.2 Pharmacocinétique :

Est la science qui étudie, en fonction du temps, le devenir du médicament dans l'organisme humain ou animal. Elle distingue quatre étapes, désignées par les lettres ADME, dans le devenir du médicament après son administration :

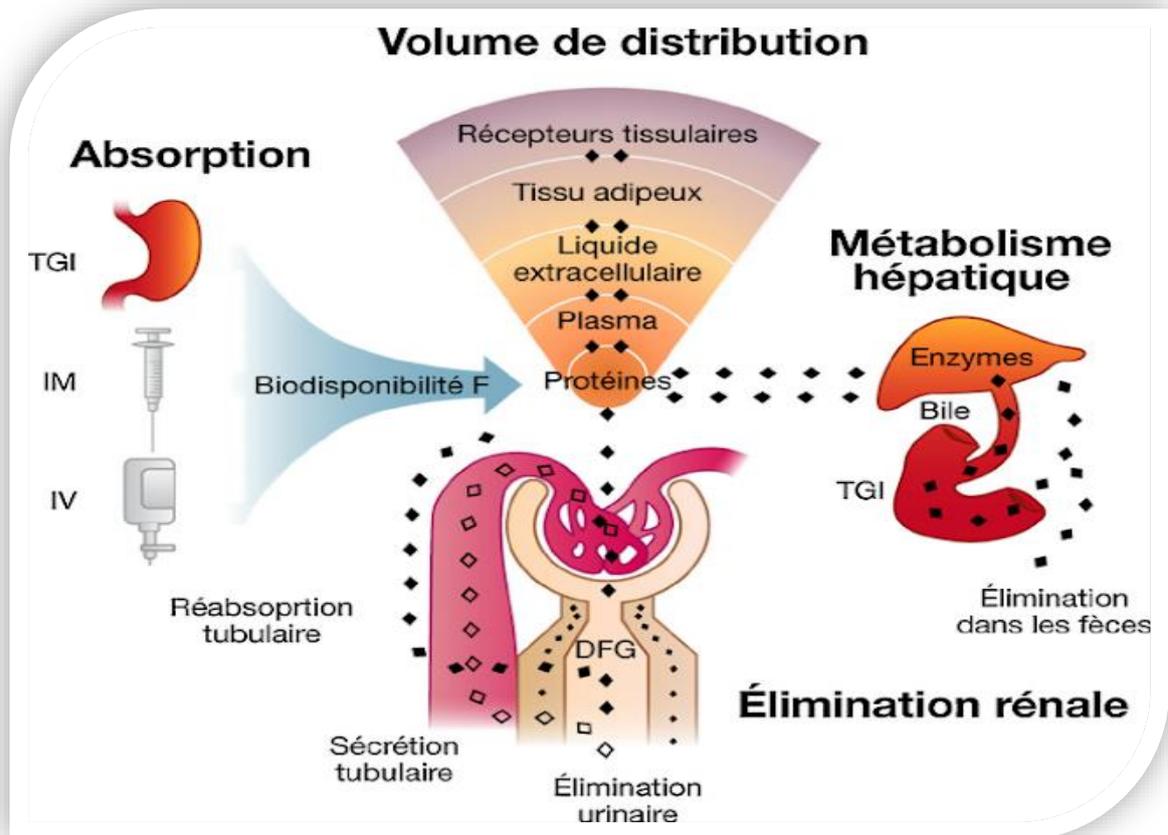


Figure 2 : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme.

I.3.2.a Absorption :

L'étude de l'absorption du médicament sert à déterminer sa biodisponibilité (fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint).

Elle dépend de la voie d'administration (orale, parentérale, pulmonaire, rectale, cutanée...) mais aussi d'autres facteurs comme l'alimentation, le transit ou les médicaments associés. La biodisponibilité est l'un des paramètres nécessaires pour calculer la dose efficace à administrer.

I.3.2.b Distribution :

L'analyse de la diffusion du médicament dans les tissus organiques détermine la quantité de médicament actif (non fixé aux protéines plasmatiques) et sa vitesse de distribution dans l'organisme.

Le volume apparent de distribution (Vd) se calcule à partir de la quantité de médicament dans l'organisme divisé par la concentration plasmatique du médicament. Sa variation nécessite une adaptation de la posologie.

I.3.2.c Métabolisme :

Le métabolisme ou biotransformation du principe actif médicamenteux est dû à des réactions chimiques au niveau du foie, des reins, des poumons ou de l'intestin. Il met en jeu des systèmes enzymatiques, présents dans l'organisme, qui peuvent être stimulés ou inhibés par d'autres principes actifs médicamenteux ou alimentaires (inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques).

Les doses de métabolites obtenues font varier l'efficacité du médicament. Leur analyse sert à connaître la dose efficace et la dose toxique en tenant compte des interactions possibles en cas d'association avec d'autres médicaments.

I.3.2.d Elimination :

L'élimination de l'organisme d'un principe actif médicamenteux se fait essentiellement par voie rénale ou biliaire et parfois par d'autres voies (poumons, salive, larmes, sueur...).

Son étude vise à déterminer la demi-vie d'élimination du principe actif (temps au bout duquel sa concentration sanguine a diminué de moitié) et la clairance plasmatique (volume de plasma épuré par unité de temps) qui permettent de calculer le nombre de doses régulières nécessaires pour obtenir l'état d'équilibre où les concentrations plasmatiques en principe actif cessent d'augmenter.

L'étude pharmacocinétique est indispensable lors de la conception du médicament pour déterminer la forme galénique et la posologie (doses et fréquence de prise) les plus adaptées à son usage thérapeutique. Elle permet aussi de prédire et de quantifier la toxicité et les effets indésirables liés à ce médicament. [7]

I.4 Différentes voies d'administrations et leurs formes associées :

Lorsque l'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Le choix de l'une ou l'autre de ces voies dépend du médicament d'une part, c'est-à-dire de l'existence de préparations appropriées à ces utilisations, de l'état du malade d'autre part. L'urgence ou l'impossibilité de prise par voie buccale font utiliser la voie parentérale.

Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, mais il faut se rappeler qu'une diffusion systémique est toujours possible après administration locale. [8]

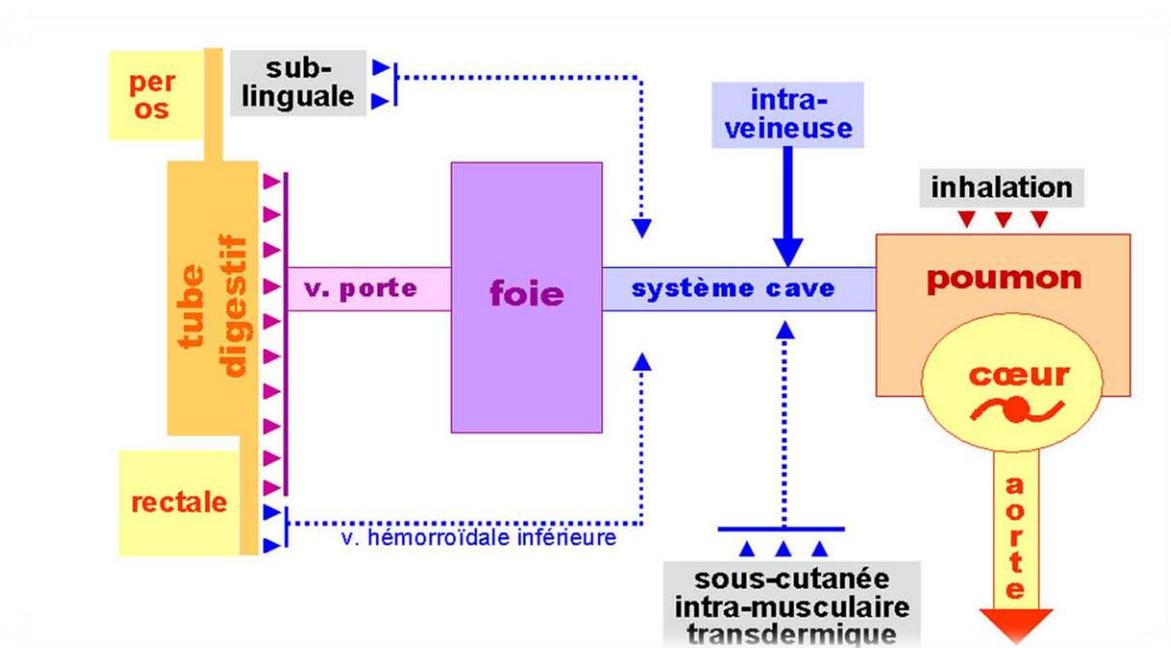


Figure 3 : Différentes voies d'administration des médicaments.

I.4.1 Voie parentale :

La voie parentérale est l'administration la plus directe car elle évite le passage par le tube digestif. Pour qu'un produit puisse être injecté par voie parentérale, il faut qu'il soit stérile et peu irritant. L'injection nécessite une seringue et une aiguille ou un dispositif d'administration déjà mis en place. [8]

On distingue :

a. La voie intraveineuse :

- * Injection en intraveineux directe ou en perfusion directe.
- * Voie d'urgence.
- * Rapidité des effets d'actions.
- * Précision et contrôle de la posologie.

b. La voie sous-cutanée :

- * Administration par une injection sous la peau au niveau de l'abdomen, de l'épaule ou de la cuisse.
- * Médicaments en solution aqueuse.
- * Effet retardé et progressif.

c. La voie intramusculaire :

- * Administration par une injection dans le quadrant supéro-externe de la fesse ou dans le muscle deltoïde.
- * Médicaments en solution aqueuse ou en suspensions huileuses.
- * Effet retardé et progressif. [9]

d. La voie intra-artérielle :

Elle est peu utilisée, on peut citer toutefois quelques exemples d'administration intra-artérielle : un vaso-dilatateur en cas d'artérite, un thrombolytique pour dissoudre un caillot, une chimiothérapie en traitement localisé d'un cancer.

e. Les voies d'injections locales particulières :

Elles sont utilisées pour introduire localement un médicament à visée diagnostique, par exemple des produits de contraste destinés à l'exploration radiologique, ou à visée thérapeutique, antalgique ou antibiotique :

- Injection intrarachidienne
- Injection intra-articulaire
- Injection intra-pleurale
- Injection intrapéritonéale. [8]

I.4.2 Voie orale ou per os :

Le tube digestif va de la bouche au rectum. Les membranes que le médicament doit franchir sont l'épithélium digestif et l'endothélium vasculaire.

La voie orale peut être utilisée pour un traitement local ou général :

- Traitement local : pansements gastro-intestinaux pour obtenir un effet limité au tube digestif lui-même, traitement d'une infection intestinale ou d'une parasitose. Dans ce cas, on souhaite, en général, que le médicament ne soit pas absorbé ou seulement très peu absorbé.
- Traitement général : c'est la voie habituelle d'administration des médicaments et l'absorption digestive est suivie de leur diffusion dans l'organisme.

La voie orale n'est pas utilisable si le médicament destiné à un traitement général est dégradé dans le tube digestif (pH, flore microbienne, enzymes du tube digestif) ou n'est pas absorbé ou encore si le malade refuse de le prendre ou vomit. [8]

I.4.2.a Présentations pharmaceutiques pour voie orale :

À base de poudre sont les suivantes :

1. Les paquets et sachets : feuille de papier ou d'aluminium contenant une certaine quantité de médicament, généralement 10 à 20g
2. Les cachets : deux cupules de pain azyme (amidon cuit) contenant le produit actif qui est libéré brutalement dans l'estomac
3. Les gélules : deux parties cylindriques emboîtables faites d'un mélange de gélatine et de carboxyméthyl-cellulose, souvent colorées, et contenant le produit actif. Elles peuvent être rendues résistantes à l'acidité gastrique.
4. Les comprimés : obtenus par compression de la poudre. Il en existe différentes formes, ainsi que des comprimés effervescents.
5. Les dragées : comprimés revêtus d'une couche de sucre souvent aromatisée et colorée.

À base de liquide sont les suivantes :

1. Les ampoules buvables, en verre coloré pour les distinguer des ampoules injectables en verre transparent sauf si le produit actif présent dans l'ampoule doit être protégé de la lumière.
2. Les solutés aqueux ou alcooliques, en flacon avec compte-gouttes ou mesurette graduée.
3. Les sirops : ce sont des solutions contenant 180g de sucre pour 100g d'eau dans lesquelles sont solubilisés les produits actifs. Les sirops s'administrent par cuillerées à soupe, à dessert, à café ou de préférence par une cuiller/dose fournie avec le flacon.
4. Les suspensions : les granulés contenus dans un flacon sont solubilisés par addition d'une quantité déterminée d'eau.
5. Les hydrosols sont de pseudo-solutions. C'est le cas de certaines polyvitamines contenant à la fois des molécules hydrosolubles et liposolubles. [8]

I.4.3 Voie rectale :

La voie rectale désigne l'administration de médicaments par le rectum (dernière partie de l'intestin, qui aboutit à l'anus : suppositoires, pommades ou lavements. L'intérêt est que la muqueuse du rectum est très riche en vaisseaux sanguins : ainsi, le médicament est directement absorbé, il rejoint la circulation sanguine rapidement, et est efficace plus vite. Cette voie d'administration est particulièrement utilisée chez les enfants, ou les personnes qui ne peuvent pas avaler de médicaments. [10]

1.4.4 Voie pulmonaire :

La voie pulmonaire a une vascularisation importante, permet une absorption rapide des médicaments. La voie pulmonaire est utilisée :

- a. Un traitement local : bronchique mais avec possibilité d'absorption partielle et d'effets généraux. Les formes utilisées sont les aérosols, les nébuliseurs, les aérosols-doseurs pressurisés ou sprays, les inhalateurs de poudre sèche et les aérosols-doseurs autodéclenchés.
- b. Un traitement général : gaz médicaux et anesthésiques généraux par inhalation.

L'intérêt de la voie pulmonaire est d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. [8]

I.4.5 Voie nasale :

Elle est utilisée :

- a. Pour un traitement local mais avec possibilité d'absorption et d'effets généraux. On utilise de cette façon les vasoconstricteurs, les antiallergiques.
- b. Pour un traitement général : la voie nasale peut être utilisée pour l'administration d'hormones polypeptidiques comme la desmopressine.

La voie nasale permet aussi d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. [8]

I.4.6 Voie cutanée ou transdermique :

La perméabilité de la peau à un médicament dépend du médicament lui-même, en particulier de sa liposolubilité, et du véhicule ou excipient dans lequel il est incorporé. Elle varie en fonctions de régions, température et circulation, état de la peau, âge.

La voie cutanée est utilisée pour des traitements locaux par les antiseptiques, les antimycosiques, les antibiotiques ou les glucocorticoïdes, différentes formes galéniques sont utilisées tel que ; pommade, crème, gel, lotion, poudre, spray.

I.4.7 Voies muqueuses : Oculaire, Auriculaire et Vaginale :

Ces voies sont utilisées pour des traitements à visée locale mais une diffusion dans l'organisme est toujours possible, comme le montre l'apparition d'effets indésirables après prescription de certains collyres, à base de β -bloquants par exemple. Les médicaments administrés par ces voies s'appellent collyres pour les yeux, gouttes pour les oreilles, et ovules pour le vagin. [8]

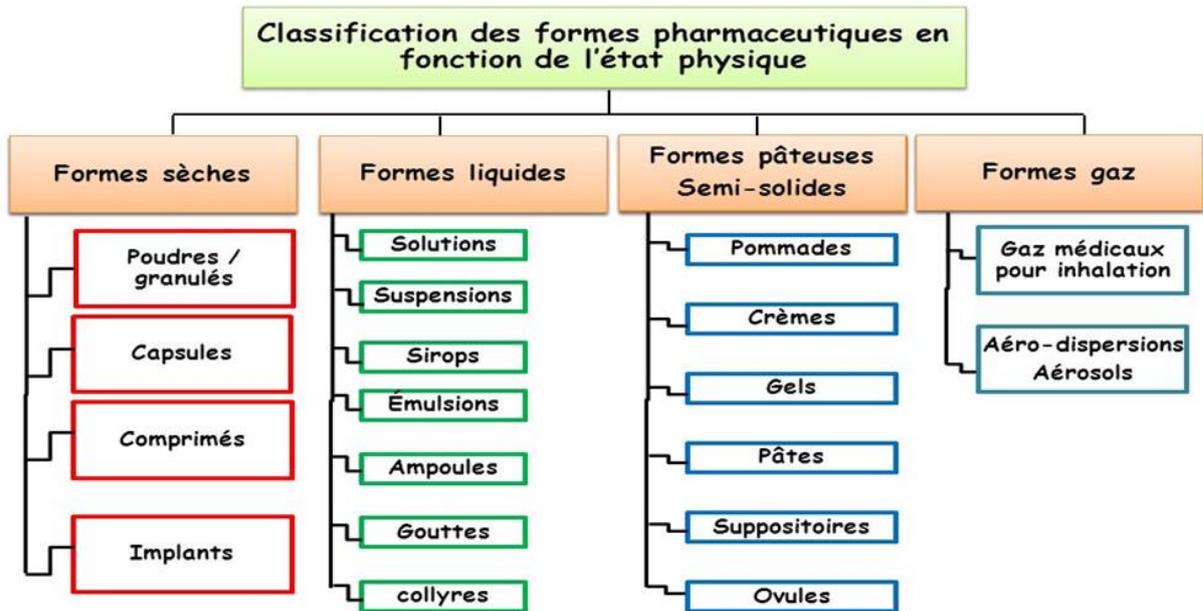


Figure 4 : Différentes formes galéniques.

Chapitre II : Généralités sur la réglementation pharmaceutique

II.1 Réglementation pharmaceutique et ses principales fonctions :

La sécurité sanitaire impose une réglementation pharmaceutique stricte qui intègre plusieurs activités complémentaires et se renforcent mutuellement et qui visent toutes à promouvoir et protéger la santé publique. Leur portée et leur mise en application diffèrent d'un pays à l'autre, mais elles ont en commun les fonctions suivantes :

- Homologuer la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution, la promotion et la publicité des médicaments ;
- Evaluer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments et délivrer les autorisations de mise sur le marché ;
- Inspecter et surveiller les fabricants, importateurs, grossistes et dispensateurs de médicaments ;
- Contrôler et suivre la qualité des médicaments présents sur le marché ;
- Contrôler la promotion et la publicité des médicaments ;
- Surveiller les réactions indésirables aux médicaments ;
- Fournir aux professionnels et au public une information indépendante sur les médicaments.

Au niveau national comme au niveau international, des réglementations sont mises en place pour assurer la qualité et l'efficacité des produits administrés aux patients. Cette réglementation vise aussi à surveiller les produits mis sur le marché et concerne également la distribution des médicaments. [11]

II.2 Autorités réglementaires dans le monde :

II.2.1 Internationales :

II.2.1.a Organisation mondiale de la santé (OMS) :

L'OMS est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé dans le monde.

Le programme OMS sur les politiques en matière de médicaments essentiels et de produits pharmaceutiques collabore avec les États Membres pour garantir un accès équitable à des médicaments abordables et de qualité certifiée. Il vise à s'assurer que les médicaments soient prescrits et utilisés de manière appropriée.

Ce programme mené des études sur le secteur pharmaceutique au niveau national et formuler des recommandations, ainsi qu'il donne des conseils sur l'élaboration d'une politique pharmaceutique nationale et des droits de la propriété intellectuelle.

D'autre part, le programme OMS renforce le rôle des autorités nationales de réglementation et des laboratoires de contrôle de la qualité, aussi, promouvoir les initiatives régionales de pharmacovigilance et garantir l'innocuité des médicaments. [12]

II.2.1.b Organisation internationale de normalisation (ISO) :

L'ISO est une organisation non-gouvernementale basée à Genève. Il s'agit d'un réseau d'organismes nationaux de normalisation qui élabore et publie des normes internationales. Depuis sa création en 1946, l'ISO a publié plus de 20 000 normes internationales et documents associés. Le financement de l'ISO provient des cotisations des membres nationaux et de la vente des normes.

L'ISO élabore des normes qui couvrent des questions qui touchent pratiquement toutes les industries, de la technologie à la sécurité alimentaire, en passant par les soins de santé et , allant de la spécification des produits à la gestion de la qualité, gestion du développement durable, etc. L'ISO permet d'harmoniser les normes techniques entre les pays et contribue à améliorer la crédibilité des entreprises vis-à-vis des consommateurs et du public en général. Les normes ISO n'ont pas seulement un caractère technique, à présent l'ISO travaille aussi dans des domaines relatifs aux questions sociales et du travail, comme la responsabilité sociale (ISO 26000) ou la sécurité et la santé au travail (ISO 45001). Même si les normes ISO

sont seulement des outils utilisés par les organisations et les entreprises sur une base volontaire - parce qu'elles ne sont pas juridiquement contraignantes - le risque est qu'une fois publiée, une norme peut être imposée aux entrepreneurs ou aux fournisseurs par les différents acteurs de l'industrie ou par les institutions gouvernementales (via des marchés publics), ce qui impliquerait que l'utilisation des normes ISO ne dépendrait plus d'une décision volontaire. [13]

II.2.1.c Conseil international d'harmonisation (ICH) :

Anciennement, Conférence Internationale sur l'Harmonisation. Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) produit des instructions harmonisées pour le développement pharmaceutique global, et les réglementations connexes. Il rassemble les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique de cinq régions (Europe, Japon, États-Unis, Canada et Suisse).

Le ICH a été établi afin de réduire la duplication des essais cliniques et de créer un processus d'évaluation réglementaire plus rationalisé pour les nouvelles applications. De ce fait, l'ICH a développé quatre ensembles de directives pour des rubriques spécifiques dont la qualité, la sécurité, l'efficacité et la multidisciplinarité (par ex. la terminologie médicale du ICH (Med DRA) ou le Document technique commun (CTD) qui sont mis en œuvre par les autorités réglementaires de son adhésion). [14]

II.2.2 En Europe

II.2.2.a Agence Européenne Des Médicaments (EMA) :

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a été instituée par le règlement CEE n°2309/93.52 C'est en 1995 que l'Agence est officiellement créée lors de la mise en place des procédures d'AMM centralisée et de reconnaissance mutuelle. L'EMA est une agence décentralisée de l'Union Européenne ne faisant pas partie de la Commission Européenne. Sa responsabilité principale est la protection et la promotion de la santé humaine et animale à travers l'évaluation et le contrôle des médicaments à usage humain et vétérinaire. L'EMA émet ses opinions sur la base de critères scientifiques des médicaments entrant uniquement dans le champ d'application de la procédure centralisée, elle ne délivre aucune autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de la Commission Européenne qui prend alors des décisions

basées sur les opinions de l'Agence. La sécurité des médicaments est suivie en permanence par l'Agence grâce à un réseau de pharmacovigilance. En effet, elle adopte des mesures adaptées lorsque des rapports de réactions indésirables aux médicaments suggèrent des changements au niveau de la balance bénéfices/risques d'un médicament.

L'EMA a un comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui fournit des recommandations sur la sécurité des médicaments à usage humain. Elle est également responsable de l'élaboration et du maintien de la base de données Eudra Vigilance, sur les rapports d'effets secondaires. Les comités de l'Agence sont aussi impliqués dans les procédures d'arbitrage, pour résoudre des problématiques liées à la sécurité ou la balance bénéfice-risque d'un médicament ou d'une classe de médicaments, lorsque les états membres n'arrivent pas à se mettre d'accord. [15]

II.2.2.b L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) :

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) qui est l'autorité nationale compétente en matière de médicaments à usage humain. C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, reposant sur un effectif de 1000 agents et 3 sites (Saint-Denis, Lyon et Vendargues). L'ANSM, créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé 54, a été mise en place le 1er mai 2012 (suite à la publication du décret n°2012-597 du 27 avril 2012 55). L'ANSM a remplacé l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés. [15]

II.2.3 Aux Etats-Unis :

II.2.3.a Agence Américaine Des Produits Alimentaires Et Médicamenteux (L'US Food And Drug Administration ; FDA) :

La FDA est une agence fédérale grande et complexe, composée de plusieurs centres, divisions et bureaux basés de façon centrale, dans la Silver Spring (Maryland), et régionale avec une répartition sur le territoire américain. La FDA régule des médicaments humains et

vétérinaires, les biologiques, les dispositifs médicaux, les produits de radiation médicale, le sang et les produits dérivés du sang, les cosmétiques, la nourriture et le tabac. Elle emploie des milliers de personnes réparties sur l'ensemble du territoire. Le réseau des bureaux locaux est généralement le premier point de contact pour le public et les fabricants. Les employés dans ces bureaux se focalisent sur l'inspection et la surveillance, le travail en laboratoire et l'éducation des citoyens et des industriels. Le personnel de la FDA travaillant au siège, se concentre sur l'évaluation des produits de santé et sur les politiques de réglementation. L'agence est garante de la santé publique des citoyens américains et doit assurer la sécurité, l'efficacité et la sûreté des médicaments administrés aux hommes et aux animaux. Elle doit également réguler les produits biologiques, les dispositifs médicaux, l'approvisionnement en nourriture, les cosmétiques et les produits qui émettent des radiations.

La FDA est également responsable de l'avancée de la santé publique par la promotion et l'accélération des innovations. Elle doit permettre l'accès au public de médicaments plus efficaces et d'une alimentation plus saine. Elle oriente les industries du médicament à travers la rédaction de Guidances. Même si ces guidances n'ont pas de base légale obligatoire, il est fortement recommandé aux industriels de les suivre sinon, le cas échéant. Si des méthodes alternatives sont employées que celles décrites dans les Guidances, il est conseillé à l'entreprise de discuter de cette méthodologie avec la FDA avant de l'implémenter. En effet, la FDA pourra s'assurer qu'elle est acceptable et cela évitera de dépenser et de perdre inutilement des ressources. [16]

II.2.4 En Algérie

II.2.4.a Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) :

L'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP) est chargée d'évaluer l'efficacité, la qualité et la sécurité d'emploi des produits de santé. Sa compétence s'applique aux médicaments, aux matières premières, et aux dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

L'ANPP est dotée de responsabilités notamment dans le domaine de la recherche, des études de suivi des patients et du recueil des données d'efficacité et de tolérance. Ses missions sont également élargies en matière de contrôle de la publicité, d'information des patients et des professionnels, mais aussi de sanctions à l'égard des fabricants de produits pharmaceutiques en cas de manquement à leurs obligations. Agence d'évaluation et

d'expertise, l'ANPP est également une agence de décision dans le domaine de la régulation sanitaire des produits de santé.

A cet effet, elle est chargée d'élaborer une réglementation qui embrasse l'ensemble des spécialités liés à ses d'activités. Elle dispose de moyens renforcés pour assurer la surveillance et l'évaluation des produits de santé, de capacité d'inciter au développement d'une recherche indépendante orientée sur la sécurité des produits, de mener des études de suivi, de recueillir des données d'efficacité et de tolérance, de faire réaliser des essais cliniques. De même l'ANPP devra être informée de toute restriction ou interdiction imposée par les autorités sanitaires étrangères. [17]

II.3 Bases réglementaires :

II.3.1 BPF/BPL :

II.3.1.a Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Les BPF sont un système composé de processus, de procédures et de documents qui garantissent que les produits industriels, tels que les aliments, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques, sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente, conformément aux normes de qualité définies. La mise en œuvre des BPF peut contribuer à réduire les pertes et le gaspillage, à éviter les rappels, les saisies, les amendes et les peines de prison.

Globalement, elle protège à la fois l'entreprise et le consommateur des événements négatifs liés à la sécurité alimentaire.

Les BPF examinent et couvrent chaque aspect du processus industriel afin de se prémunir contre tout risque pour les produits, comme la contamination croisée, la falsification et l'étiquetage erroné. Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- Du matériel et des services adéquats ;
- Des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- Un stockage et des moyens de transport appropriés.

II.3.1.b Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :

Les BPL forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé humaine et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

Les principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) qui visent à garantir la fiabilité, la conformité et la reconnaissance internationale des résultats d'une étude.

Les essais couverts par les principes de BPL peuvent être des essais physico-chimiques ; études de toxicité et de mutagénicité, études écologiques et éco-toxicologiques sur les organismes marins et terrestres ...etc.

II.3.1.c Différence entre les BPF et les BPL :

La différence se retrouve dans leur champ d'application. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à l'ensemble du processus de fabrication des médicaments, tandis que les bonnes pratiques de laboratoire ne s'appliquent qu'à la phase des tests de sécurité. [19]

II.3.2 Pharmacopée :

La Pharmacopée constitue un recueil de méthodes d'analyse recommandées et de spécifications pour la détermination des substances pharmaceutiques et des formes pharmaceutiques. Elle est destinée à servir de source de référence ou d'adaptation pour tout Etat membre de l'OMS désireux d'établir des prescriptions pharmaceutiques. La pharmacopée, ou toute partie de celle-ci, a un statut légal, chaque fois qu'une autorité nationale ou régionale l'introduit expressément dans la législation appropriée. Des explications complémentaires sur le rôle de la Pharmacopée Internationale sont fournies dans les paragraphes intitulés "Champ d'application et fonction" à la fin de la Préface de cette édition. [20]

II.3.2.a Pharmacopée européenne :

La pharmacopée européenne est un recueil de normes communes du conseil de l'Europe, qui se veulent à l'échelle des 47 États membres, destinées au contrôle de la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leur composition. Les textes de la pharmacopée européenne (les « monographies ») définissent des exigences de qualité, générales ou spécifiques, auxquelles doivent satisfaire les substances pharmaceutiques qui composent les médicaments, ainsi que les formes pharmaceutiques finales et les méthodes d'analyse.

La Pharmacopée Européenne est composée de plus de 3000 textes (« monographies ») qui détaillent des méthodes d'analyse permettant d'identifier une substance (ou un produit), et de contrôler la qualité de la substance et la quantité de substance active délivrée. [20]

II.3.2. b Pharmacopée américaine :

La pharmacopée USP, établie en 1820, publiée d'abord par *l'American Pharmaceutical Association* et maintenant annuellement par la *United States Pharmacopeial Convention*, qui donne la composition, la description, la méthode de préparation et le dosage des médicaments. Il contient des normes légalement reconnues d'identité, de force, de qualité, de pureté, d'emballage et d'étiquetage pour les substances médicamenteuses, les formes de dosage et autres produits thérapeutiques, y compris les produits nutritionnels et les compléments alimentaires. [21]

II.3.3 Textes réglementaires algériens :

Décret exécutif n° 22-247 du Aouel Dhou El Hidja 1443 correspondant au 30 juin 2022 relatif aux règles de bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine :

Art. 1. — En application des dispositions de l'article 222 de la loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018, modifiée et complétée, relative à la santé, le présent décret a pour objet de fixer les règles de bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.

Art. 2. — Tous les produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine fabriqués localement ou importés, y compris, ceux destinés à l'exportation et les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués conformément aux règles des bonnes pratiques de fabrication. L'établissement pharmaceutique est tenu de s'assurer que toutes les opérations de fabrication du produit pharmaceutique soumis à une demande d'enregistrement et mis sur le marché, sont réalisées conformément à l'information fournie dans le dossier d'enregistrement validé par les autorités compétentes.

Art. 3. — Les règles de bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article 2 ci-dessus, applicables aux produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine et en adéquation avec les standards internationaux, sont fixées dans le guide des bonnes pratiques de fabrication annexé à l'original du présent décret.

Art. 4. — Les bonnes pratiques de fabrication constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits pharmaceutiques sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par la décision d'enregistrement et l'autorisation de l'étude clinique ou les spécifications du produit.

Art. 5. — Les bonnes pratiques de fabrication, appliquées aux produits pharmaceutiques pour lesquels elles constituent un référentiel réglementaire, sont opposables aux établissements pharmaceutiques par l'autorité compétente.

Art. 6. — Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication portent sur le système qualité pharmaceutique, le personnel, les locaux et équipements, la documentation,

la production, le contrôle de la qualité, les activités externalisées, les réclamations, le rappel de lots et l'auto-inspection. [22]

II.4 Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

L'AMM est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser, Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

L'AMM est demandé par un laboratoire pharmaceutique, pour sa spécialité, sur la base d'un dossier comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité, dans l'indication revendiquée.

Les données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité du dossier d'AMM sont issues notamment des expérimentations conduites chez l'animal et d'essais cliniques menés chez l'homme, selon des normes fixées internationalement et harmonisées au niveau communautaire.

L'évaluation des effets thérapeutiques du médicament au regard des risques pour la santé du patient doit être jugée favorable (rapport bénéfice/risque favorable).

Le rapport bénéfice/risque doit être au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication.

L'AMM est accompagné :

- Du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui précise notamment : la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques validées, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables...
- De la notice pour le patient qui présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible
- De l'étiquetage qui comprend notamment des informations nécessaires pour identifier le médicament (nom du médicament et de la substance active, dosage, forme pharmaceutique..., d'autres informations concernant son utilisation (date de péremption, conditions de conservation, pictogrammes conduite automobile...))

En ce qui concerne le dossier d'AMM, l'OMS a statué sur l'adoption d'une seule et même forme de présentation, c'est le format CTD. [23]

II.4.1 *Common Technical Document (CTD)*

Le format CTD est une forme de présentation du dossier pharmaceutique qui a révolutionné les processus réglementaires régissant le médicament. En effet, il s'agit d'une forme harmonisée, recommandée par les ICH (*International Conference On Harmonization*), qui, pour les industries, a permis les soumissions de demandes d'AMM sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur.

Le CTD est organisé en cinq modules (Figure 5) :

Le module 1 : est administratif et ne fait pas vraiment partie du CTD car il est spécifique à chaque région.

Le module 2 : résume le contenu des modules 3, 4 et 5

Le module 3 : globalement, le module 3 comprend les informations détaillées concernant la qualité de la substance active et celle du produit fini.

Le module 4 : contient les informations non-cliniques (ou précliniques), c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal.

Le module 5 : contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. [17]

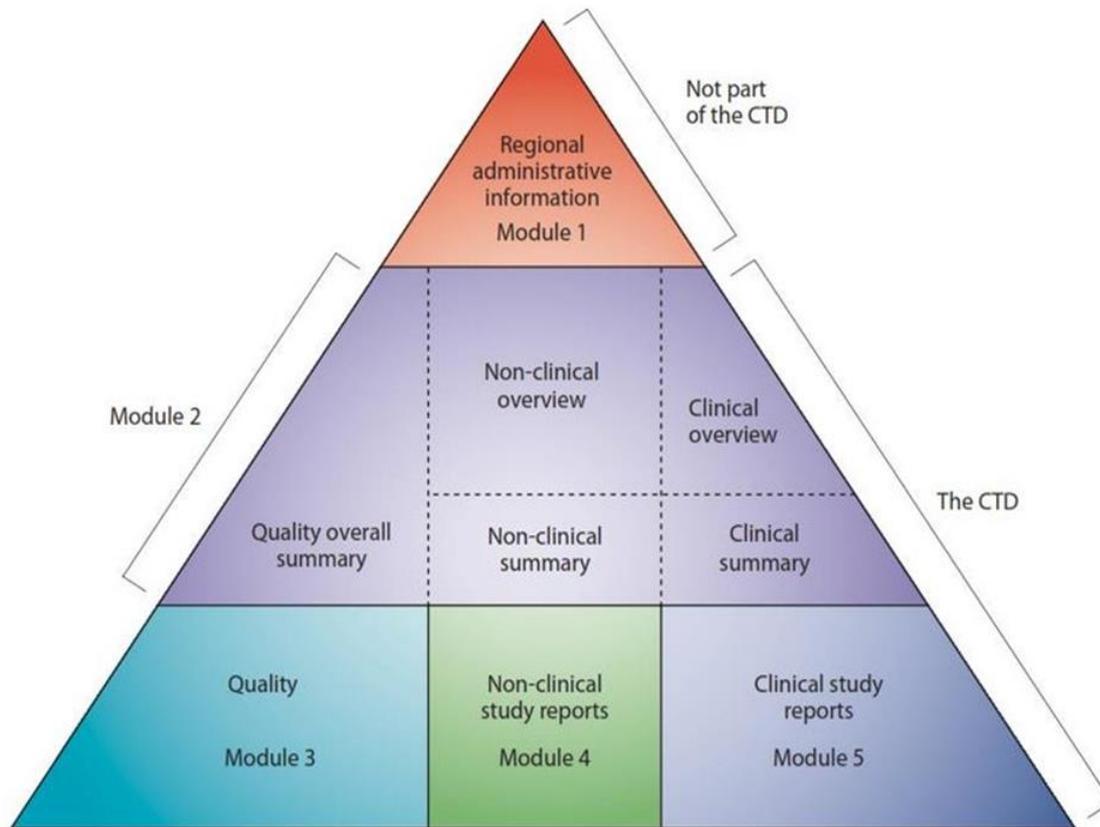


Figure 5 : Structure du CTD.

II.5 Décision d'enregistrement de médicament en Algérie (DE) :

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé. Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature.

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) a été désigné pour la première fois comme centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments (CECOMED) en 2003, avec pour missions la formation pharmaceutique d'une part et l'expertise et le contrôle de qualité des médicaments d'autre part. Il a été redésigné comme tel en 2005, en 2009 (LNCPP, 2012).

La demande d'enregistrement d'un médicament produit en Algérie se fait par un dépôt d'un dossier technique adressé à la direction de la pharmacie (DP) du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) [figure 6].

Le ministère chargé de la santé par le biais de la direction de la pharmacie et du médicament est l'administration chargée du contrôle, dans un cadre réglementaire, régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. Elle est chargée en coordination avec le LNCPP de :

- L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle des médicaments ;
- L'homologation des dispositifs médicaux ;
- La révision et le renouvellement des décisions d'enregistrement ;
- Le suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique importé avant sa commercialisation) ;
- L'inspection des établissements de production pharmaceutique pour la délivrance des autorisations d'exploitation, ainsi que la validation des sites de production et des laboratoires de contrôle.

Ce dernier élément représente un prérequis pour tout projet de fabrication. Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années renouvelables, permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques.

Une fois le dossier reçu, est validé par l'assurance qualité (AQ) et remis par le DT à la direction de la pharmacie qui effectue une étude de recevabilité, il s'agit d'une évaluation administrative, c'est-à-dire une vérification du dossier et de ces composantes, dans le cas où le dossier est jugé incomplet, il sera retourné au fabricant pour le compléter ; sinon, une copie sera transmise au laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP et la demande d'enregistrement du produit sera enregistrée et numérotée, il obtiendra un accusé de réception.

Le LNCPP, étant le laboratoire de contrôle de référence, il se charge de l'évaluation technique du dossier, l'ensemble de la documentation technique du produit est alors passé au peigne fin, les protocoles d'analyses, les résultats des validations ainsi que les bulletins d'analyses sont vérifiés.

Le dossier peut présenter des anomalies, auquel cas il sera refusé et une notification sera envoyée au demandeur pour rectification ou refus ; ou il sera accepté et un rapport d'évaluation sera transmis à la commission nationale de nomenclature qui délivrera alors un CLV « Certificat de Libre Vente » au fabricant pour le produit en question. [17]

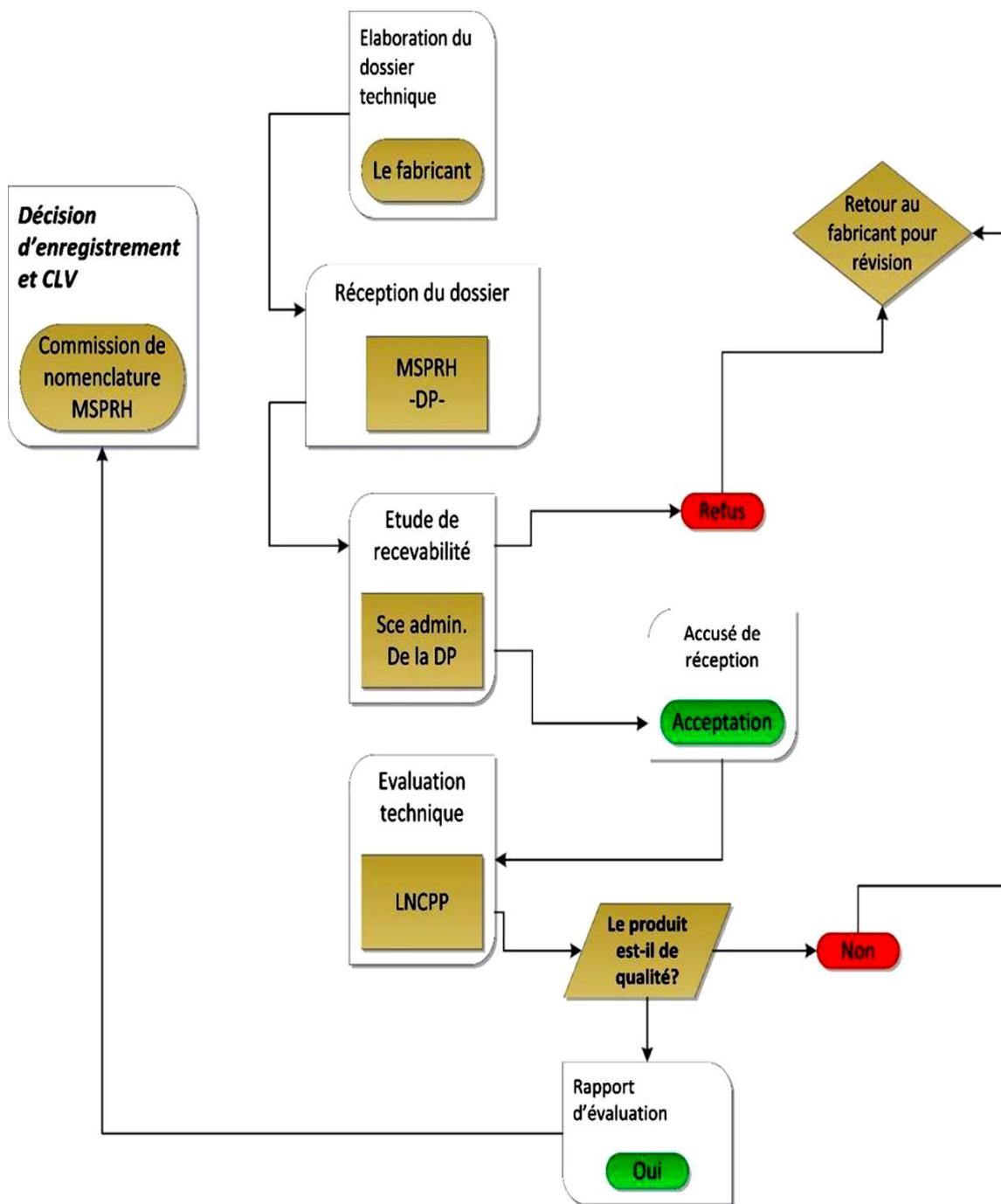


Figure 6 : Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie.

Chapitre III : Médicaments génériques et les princeps

III.1 Historique sur les médicaments génériques :

Le médicament générique est connu depuis le début de XXe siècle, mais sa définition et les conditions de sa mise sur le marché se sont développées avec le temps : Le premier système de brevet a été élaboré à Venise en 1474, suivie par l'Angleterre en 1623, et les États-Unis en 1790 après l'indépendance. En 1920, la notion des génériques est connue avec l'aspirine par l'industrie Bayer.

En 1962, la loi de Kefauver-Harris aux Etats Unis, la première procédure visant à vérifier l'innocuité et l'efficacité du médicament générique avant sa mise sur le marché (étude préclinique et clinique à effectuer), donc un cout élevé et une longue durée pour avoir ces génériques.

En 1970, une accélération des procédures de production des médicaments génériques autorisés avant 1962 a été établie.

En 1975, la commission européenne impose une procédure d'AMM à tous les États membres pour les spécialités pharmaceutiques. Entre 1962 et 1984, la FDA n'a approuvé que 16 médicaments génériques.

En 1984, la loi Hatch-Waxman est apparue, dont le médicament générique peut être mis sur le marché sans répéter les essais précliniques et humains effectués sur son princeps, les génériques doivent seulement prouver que leur médicament générique contient les mêmes ingrédients actifs et qu'il possède les mêmes effets que le médicament de marque.

En 1989, l'autorisation de substitution des génériques a été adoptée par la 41^{ème} Assemblée Médicale Mondiale à Hong Kong, puis supprimée par l'Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale à Santiago en 2005 (L'association médicale mondiale, 2005). L'Union Européenne s'est dotée d'une Agence Européenne du Médicament.

En novembre 2001, les 144 pays membres de l'OMC (l'Organisation Mondiale du Commerce) signaient la déclaration ministérielle sur la santé publique (également appelée Déclaration de Doha) reconnaissant le droit des pays à passer outre les brevets des compagnies pharmaceutiques afin de promouvoir l'accès aux médicaments pour tous.

Mais la Déclaration ne réglait pas le problème des pays pauvres dépourvus d'industrie pharmaceutique qui ne pouvaient se fournir en médicaments. La plupart des pays pauvres ne

disposent pas actuellement de la capacité de produire des génériques. Les brevets appliqués également aux matières premières interdisent, de même, leur exportation : peu de pays sont actuellement capables de fabriquer des matières premières même s'ils sont capables de produire des médicaments. C'est au 30 Aout 2003, que l'OMC a approuvé un compromis sur l'accès des pays pauvres aux médicaments, ce compromis prévoit aux pays pauvres, touchés par une crise sanitaire, de produire ou d'importer un médicament générique sous licence obligatoire de l'OMC, sans même l'autorisation du laboratoire qui détient le brevet du médicament original. [24]

III.2 Définition de médicaments princeps et génériques :

III.2.1 Princeps :

Un médicament princeps (ou médicament de référence) est un médicament mis au point par un laboratoire qui en garde l'exclusivité de la production et la commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet, et ce pendant une durée de 20 ans en général (figure 07). [25]

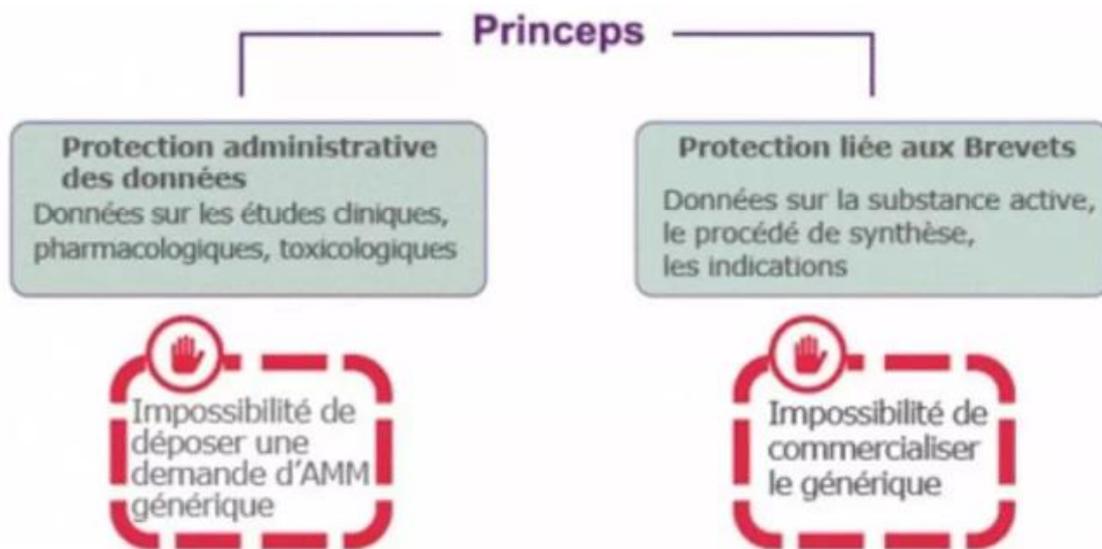


Figure 7 : Sécurité de brevet.

III.2.1.a Cycle de vie d'un médicament princeps :

Globalement, il peut être représenté par trois grandes étapes :

1) Conception :

Elle a lieu au sein du laboratoire de recherche et développement en étroite collaboration avec les laboratoires de contrôle, c'est la phase où se font les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication...etc. Elle aboutit à la réalisation d'un lot « prototype » ; appelé lot pilote, dont les unités serviront aux essais cliniques.

2) Autorisation de Mise sur le Marché :

Une fois les essais cliniques concluants, le produit est candidat à la mise sur le marché, pour cela, le fabricant dépose auprès de l'autorité compétente, un dossier comportant quatre parties :

- Pharmaceutique (galénique et analytique) ;
- Toxicologique ;
- Pharmacologique ;
- Clinique.

Ce dossier est minutieusement examiné et évalué par l'autorité réglementaire du pays, et avec l'avis d'experts, la demande d'autorisation peut être acceptée ou refusée.

3) Fabrication :

Dans le cas de l'acceptation de la demande d'AMM, le produit initialement conçu à l'échelle du laboratoire, passe à la fabrication à l'échelle industrielle « scale-up ». Des lots, de tailles plus importantes, seront ensuite produits, en respectant rigoureusement les informations contenues dans le dossier d'AMM, et mis à disposition des patients, une fois que leur qualité ait été jugée satisfaisante. [18]

Tableau I : Exemple des médicaments princeps et leurs DCI

Médicament Princeps	DCI	Classe Thérapeutique
Clarityne	Loratadine	Antihistaminique
Doliprane	Paracétamol	Antalgique
Aprovel	Irbésartan	Anti-hypertenseur
Céléstene	Bétaméthasone	Anti-inflammatoire stéroïdien
Mopral	Omeprazol	Anti reflux gastro-œsophagien

III.2.2 Médicaments génériques :

Les médicaments génériques « sont des produits dont l'exploitation ne fait l'objet d'aucun brevet, soit qu'ils soient tombés dans le domaine public, soit qu'aucun brevet n'ait jamais été déposé ». (Bruneton, Naboulet et Van Der Heide, 1996). En réalité, sont considérés comme génériques les copies de médicament n'ayant pas fait l'objet de brevet (car avant 1995 la notion de propriété intellectuelle n'existait pas), les copies de médicament dont le brevet est tombé dans le domaine public mais aussi les médicaments produits sous Licence Obligatoire (LO).

La notion de médicament générique n'est pas univoque. Selon son acception la plus fréquemment rencontrée, elle désigne un médicament qui a fait l'objet d'un brevet venu à expiration (ce médicament peut alors être fabriqué et commercialisé par plusieurs laboratoires pharmaceutiques). Un néologisme a été créé en français pour désigner les firmes pharmaceutiques qui commercialisent des médicaments génériques sans avoir auparavant été titulaires d'un brevet sur ceux-ci : on les appelle des « génériques ».

En Algérie, le Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 (JORADP) définit dans son article 4 le médicament générique comme toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), qu'il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

D'après le code français de la santé publique l'article L.5121-1 définit le médicament générique comme suit :

« On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. »

La notion « Generic drugs » a été énoncée en 1984, par Food and Drug Administration (FDA) en définissant les génériques comme étant des spécialités avec le même principe actif qualitativement et quantitativement (l'excipient pouvant être différent), même forme pharmaceutique, les mêmes indications et avec la bioéquivalence établie.

L'Union Européenne définit le médicament générique comme « un médicament légalement commercialisé (Expiration des brevets éventuels correspondants) et conforme à un médicament déjà existant dont il est le produit similaire de même composition qualitative et quantitative en principe actif, de même forme pharmaceutique et bioéquivalences selon les recommandations du conseil 87/176 /CEE du 9/02/87. » [26]

III.2.2.a AMM des génériques :

Afin de maintenir les normes de santé publique, les autorisations de mise sur le marché (AMM) assurent que les médicaments sont sûrs, efficaces et de bonne qualité.

- Des résultats détaillés des essais cliniques et précliniques doivent être fournis pour un nouveau médicament.
- Les médicaments génériques ont également besoin d'autorisations de mise sur le marché, mais les dossiers de demandes n'ont pas besoin de contenir les résultats détaillés des essais s'il est démontré que le produit générique est équivalent à un médicament précédemment autorisé.
- Les demandes abrégées de cette nature ne sont autorisées qu'une fois que les données des entreprises innovantes sur les essais cliniques et/ou précliniques ne sont plus protégées.
- Les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont réglementées selon le droit de l'Union Européenne (UE). Il existe une procédure de demande centralisée menant à une autorisation pour l'ensemble de l'UE ou des procédures nationales ayant pour

résultat des autorisations nationales qui peuvent bénéficier d'une reconnaissance mutuelle dans les autres Etats Membres.

- Si un médicament est autorisé depuis au moins dix ans dans un Etat Membre de l'Union européenne et qu'en outre, le brevet est échu, il peut être mis sur le marché comme médicament générique. Le demandeur peut alors faire référence aux résultats des études réalisées sur le médicament original (le médicament de référence), pour autant que les deux produits soient "essentiellement similaires". Il s'agit d'un dossier abrégé. [24]

III.2.2.b Intérêt des médicaments génériques :

L'intérêt des médicaments génériques réside en une baisse des prix par rapport à son princeps. Cette diminution est liée d'une part, au fait qu'il soit dispensé d'études pharmacotoxico- cliniques par rapport à la spécialité, ce qui permet de diminuer son coût. D'autre part, la concurrence entre les génériques permet aussi de diminuer le prix. Ces prix plus bas pourraient donc être une solution pour améliorer l'accès aux traitements des populations démunies. [26]

Les médicaments génériques représentent un impératif de sécurité d'approvisionnement qui servent à rendre le marché pharmaceutique national indépendant de l'étranger. Ainsi, ils forment les produits de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents. En outre, ils permettent de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires. [27]

III.2.2.c Dénomination d'un médicament générique :

Le Code de la Sécurité sociale prévoit dans l'article L162-17-1 que les médicaments génériques ne peuvent être inscrit sur la liste des médicaments remboursables que sous deux types de dénomination :

- Une dénomination commune internationale (DCI) assortie d'une marque ou du nom du fabricant ;
- Nom de fantaisie suivi de symbole de marque déposée « ® »

Exemple : Amlodipine® Beker, en DCI, Amlodipine®, en nom de fantaisie, tous deux génériques d'Amlor®.



Figure 8 : Exemples des conditionnements secondaires des médicaments de meme DCI (Amlodipine).

Actuellement, la DCI est plus souvent utilisée, pour environ 75% des génériques, ce qui tend vers une harmonisation internationale et un langage commun entre les patients et les différents acteurs de la santé, permettant ainsi de diminuer les confusions. C'était le but recherché lors de sa création en 1953 par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Il est en effet plus simple de retenir un seul nom (bien que parfois très compliqué selon les molécules). [28]

III.2.2.d Caractéristiques des génériques :

- Le prix des génériques est moins cher que les médicaments princeps.
- La procédure d'autorisation de mise sur le marché est simplifiée et allégée, avec dispensation de certaines études préalables ; les essais de bioéquivalence uniquement sont nécessaires. La procédure peut se faire pendant la durée du monopole du médicament breveté. Ainsi, la mise effective sur le marché coïncide exactement avec la tombée dans le domaine public du médicament princeps.
- L'inscription au remboursement se fait également avec une procédure accélérée par rapport aux princeps. La plupart des Etats encouragent la production et la consommation des génériques.
- Ainsi, diverses mesures d'incitation à l'utilisation des génériques sont adoptées : le droit de substitution aux pharmaciens, les incitations financières aux médecins et aux pharmaciens, etc. En effet, il existe un potentiel de forte croissance des génériques à l'horizon, car les brevets de gros médicaments sont arrivés à échéance et les génériques

bénéficient de la promotion des médicaments princeps. Cependant, les génériques ont, souvent, une image de produit peu cher et de mauvaise qualité. Il n'est pas tout à fait identique au princeps, notamment pour les excipients : si ceux-ci ont des effets notoires, ils peuvent ne pas être supportés par les patients et empêchent certains patients d'utiliser certains génériques (problèmes d'allergies).

- De même, la formulation en DCI est incompréhensible pour les patients, et pour les médecins qui n'ont pas appris à prescrire en DCI, les réticences des professionnels sont encore bien présentes : manque d'intérêt des médecins pour les problèmes économiques, report de leurs prescriptions sur des molécules plus récentes. Également, les patients sont encore très réticents aux génériques, malgré des campagnes de sensibilisation du grand public : ils refusent la substitution par les pharmaciens.
- Les encouragements du gouvernement vis-à-vis des génériques sont encore trop récents et peu fiables. De même, en plus que le régime de propriété industrielle dure vingt ans à partir du dépôt de la demande de brevet entravant ainsi la fabrication et la commercialisation des génériques, les stratégies mises en œuvre par les laboratoires de princeps lors de la tombée de leurs médicaments dans le domaine public contrecarrent l'arrivée des génériques sur des marchés porteurs. Ces stratégies sont très variées : switch du marché éthique vers l'OTC, création de nouvelles formes galéniques, nouveaux dosages, modifications très légères de la formule, baisse de prix du médicament princeps, etc.

Enfin, même si le tarif de référence est une opportunité pour les génériques, l'alignement des médicaments princeps au TR risque au contraire d'être un frein puissant à leur développement. [26]

III.2.2.e Types des médicaments génériques :

On distingue trois types de génériques, les génériques intégraux (la copie-copie) : c'est la copie conforme du médicament original (même substance active, même quantité, même forme galénique, mêmes excipients) souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique. Les génériques équivalents (médicaments essentiellement similaires) : L'excipient change mais ni la substance active, ni sa quantité, ni la forme galénique ; ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. En fin, les génériques plus (médicaments assimilables) : des modifications minimales peuvent

affecter la forme galénique (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique de la substance active (sel au lieu de base, par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. [26]

Tableau II : Les classes des médicaments génériques

✓ AUTO-GENÉRIQUE	✓ ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE	✓ ASSIMILABLE
❖ Même PA	❖ Même PA	❖ Même PA, sous une autre forme chimique
❖ Même dosage	❖ Même dosage	❖ Même dosage
❖ Même forme galénique	❖ Même forme galénique	❖ Galénique différente
❖ Même (s) excipient (s)	❖ Excipients différents	

III.3 Bioéquivalence des génériques vis à vis des médicaments originaux :

La qualité d'un médicament générique est déterminée par trois critères, la qualité de la matière première, la stabilité du produit et la bioéquivalence. Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques s'effectue grâce à des mesures de température, de pH, d'humidité et de tous les paramètres physiques ou chimiques ayant une utilité pour l'analyse d'un produit spécifique. Donc faciles à mettre en évidence, la bioéquivalence se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités. [27] [50]

III.3.1 Biodisponibilité :

La biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique qui représente la quantité intacte de principe actif administré sous forme de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint (biodisponibilité sanguine).

Pour être bioéquivalent, on doit retrouver dans l'organisme qui reçoit le médicament générique une quantité de substance active similaire à celle retrouvée avec le médicament de marque, avec un intervalle d'acceptation de 80 à 125 %. Cette variabilité de -20% / +25% est reconnue en raison du caractère aléatoire des tests sur l'homme. Par exemple, un corps humain n'assimile pas le médicament de la même manière selon l'heure de la journée. [29]

III.3.2 Bioéquivalence :

La bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

III.3.2.a Etudes de bioéquivalence :

L'étude de bioéquivalence garantit que le médicament générique a la même activité thérapeutique que la spécialité princeps.

Si le médicament générique est bien accepté en France, c'est avant tout parce qu'il propose la même qualité et la même efficacité que le médicament de référence. Le niveau de qualité des génériques français est un des meilleurs du monde.

Sa qualité, sa sécurité et son efficacité sont « scientifiquement » démontrées et contrôlées comme équivalentes au médicament de référence dit princeps, aux différentes étapes de sa vie de médicament.

La bioéquivalence, élément de base du dossier d'AMM d'un générique, est donc évaluée par

Une étude de biodisponibilité relative comparant les principaux paramètres pharmacocinétiques (Tmax, Cmax et AUC) du générique par rapport au médicament princeps.

Selon le guideline de l'EMA, « *Guideline on the investigation of bioequivalence* », deux médicaments contenant une même substance active sont considérés comme bioéquivalents, s'ils sont équivalents pharmaceutiques ou alternatifs pharmaceutiques et si leurs biodisponibilités après administration de la même dose molaire se situent dans les limites prédéfinies, ces limites ayant été fixées afin de garantir un comportement *in vivo* comparable, c'est-à-dire une similarité en termes de sécurité d'emploi et d'efficacité.

Les essais de bioéquivalence comparant un générique à un princeps mesurent les AUC et les Cmax individuels pour chacun des sujets participants à l'étude, et calculent une AUC et une Cmax moyenne pour chacun des médicaments testés. L'IC 90% du rapport de ces valeurs moyennes doit être compris dans l'intervalle d'acceptabilité 80-125% pour la Cmax et l'AUC.

[30]

Le design standard d'une étude de bioéquivalence est une étude en dose unique, randomisée, croisée à 2 périodes et 2 séquences, réalisée chez le volontaire sain. Une période de « Wash out » suffisamment longue au regard de la demi-vie (5 demi-vies) doit être instaurée entre les 2 périodes (Figure 9).

Les essais doivent être réalisés au minimum chez 12 sujets (en moyenne 24-36). Le nombre de sujets à inclure dans l'essai est défini en fonction de la différence à mettre en évidence et des variations inter- et intra-individuelles. Il s'agit de sujets sains, le plus souvent jeunes, non-fumeurs et sans antécédents d'alcoolisme ou de prise de stupéfiants et d'indice de masse corporel compris entre 18,5 et 30 kg/m². Aucun traitement associé n'est admis et les conditions d'alimentation sont parfaitement standardisées (le plus souvent à jeun d'au moins 8h). [31]

Ces conditions parfaitement contrôlées sont destinées à faciliter la mise en évidence, si elles existent, de différences entre les formes pharmaceutiques. S'il existe plusieurs doses qui sont proportionnelles, il suffit de démontrer la bioéquivalence sur une ou deux doses selon la proportionnalité de la composition et la linéarité pharmacocinétique.

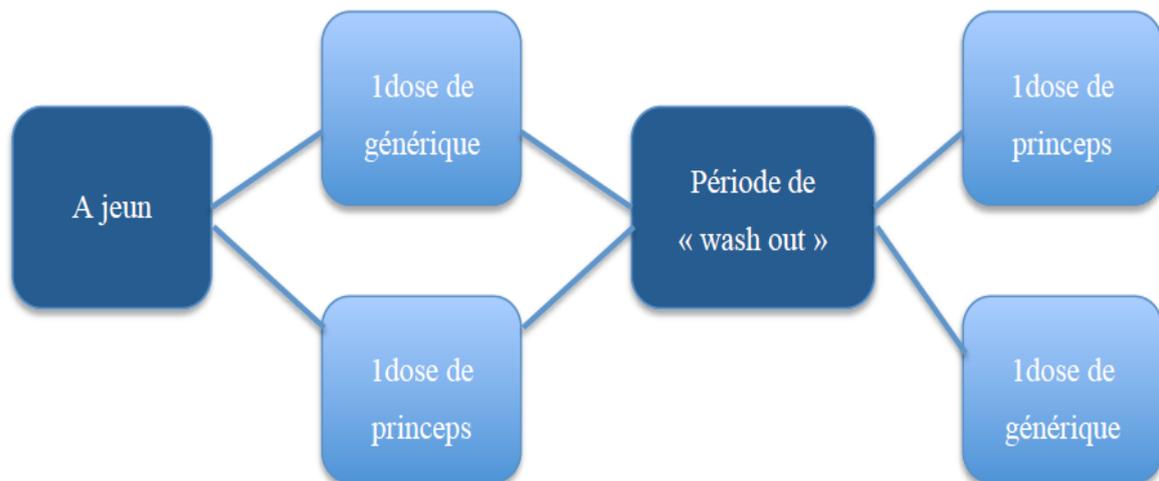


Figure 9 : Schéma des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

III.3.2.b Statistiques :

L'aire sous la courbe (abrégée en ASC ou AUC, pour l'anglais *Area Under Curve*) est la mesure de l'aire de la surface située sous le tracé d'une fonction mathématique dessinée dans un repère. Formellement, cette valeur correspond à l'intégrale de cette fonction.

Dans le domaine de la pharmacocinétique, on utilise l'aire sous la courbe d'un graphique représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps (Figure 10). [30]

La C_{max} correspond à la concentration maximale observée et la T_{max} au temps nécessaire pour atteindre la C_{max} , c'est à dire le délai pour atteindre l'effet pharmacocinétique (Figure 10). [30]

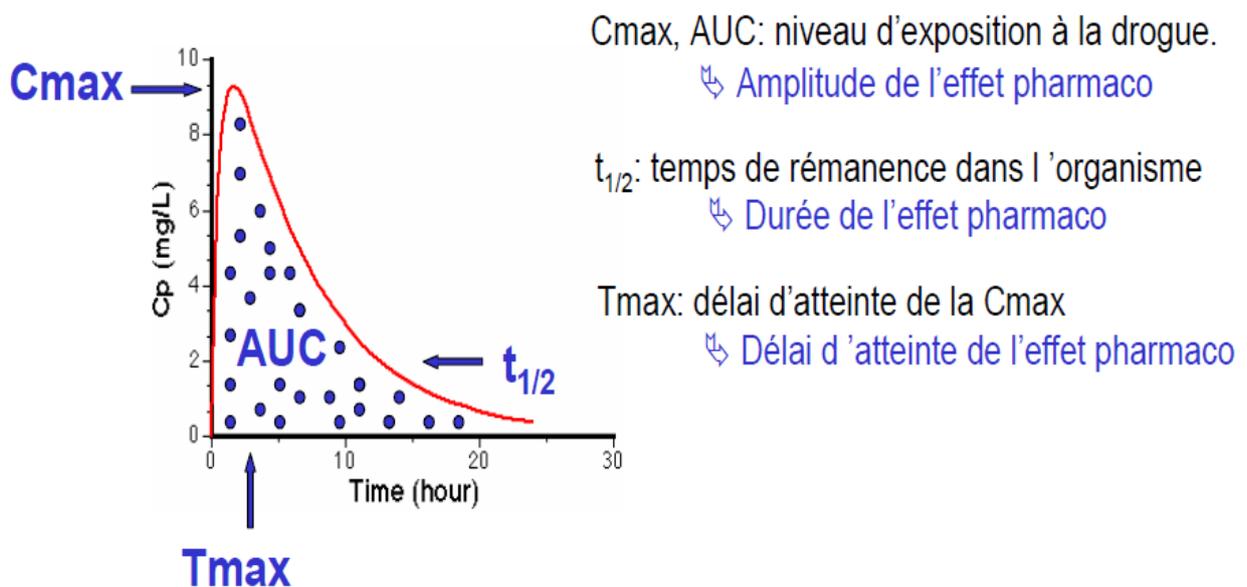


Figure 10 : Graphique déterminant les différents paramètres pharmacocinétiques.

L'étude statistique est effectuée après transformation logarithmique des valeurs expérimentales des AUC et C_{max} . Le test statistique doit être un test ANOVA.

Une seule étude de bioéquivalence positive, répondant aux critères mentionnés ci-dessus, suffit pour qu'un générique obtienne une AMM.

Les autorités ont prévu que les critères d'acceptabilité pour les études de bioéquivalence puissent être adaptés dans certaines circonstances spécifiques, telles que des formes pharmaceutiques particulières (exemple des microémulsions pour lesquelles il est demandé de faire des études de bioéquivalence non seulement à jeun mais également avec prise de nourriture), ou les médicaments à marge thérapeutique étroite (modification de l'intervalle d'acceptabilité). [30]

III.3.3 Inquiétudes sur certains génériques : cas des médicaments à marge thérapeutique étroite :

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, cette caractéristique implique pour la majorité de ces médicaments un suivi de leurs concentrations sanguines, ce monitoring permet de vérifier que les concentrations sanguines du médicament se trouvent dans un intervalle thérapeutique efficace et non toxique et ainsi, permet d'adapter la posologie en conséquence.

Pour ces médicaments, une adaptation plus restrictive de la bioéquivalence a été proposée, plus restrictives, avec un IC 90% pour le ratio des AUC devant être compris entre 90 et 112%, les bornes de l'IC pour la Cmax restant par contre inchangées. [32]

III.3.3.a Cas des 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 suite à d'une substitution automatique des antiépileptiques princeps par des génériques, ces données de la littérature sur les conséquences cliniques de la substitution princeps-générique concernent essentiellement la carbamazépine et la phénytoïne, caractérisées par une pharmacocinétique non linéaire et un potentiel inducteur enzymatique important.

Des études récentes concernant la mesure des concentrations sanguines d'antiépileptiques après administration de génériques et de princeps sont contradictoires. Il a été ainsi rapporté que pour la lamotrigine la substitution par un générique n'entraînait pas de changement de sa concentration plasmatique, ni une plus grande variabilité pharmacocinétique. En revanche, une autre étude faite auprès de 70 cliniciens américains a rapporté 50 cas cliniques de patients épileptiques équilibrés qui ont eu un épisode de crise ou une augmentation de la fréquence de crises après substitution par un générique. Les antiépileptiques concernés étaient la phénytoïne (15 cas), l'acide valproïque (14 cas), la carbamazépine (7cas), la gabapentine (8cas), et le zonisamide (8cas). Chez 26 patients pour lesquels les concentrations plasmatiques étaient déterminées avant et après l'épisode de crise après substitution par un générique, 21 avaient des concentrations plasmatiques diminuées lors de l'épisode de crise. [33]

Compte-tenu de ces données contradictoires et suite à une enquête approfondie, les conclusions de l'ANSM ont été que « La responsabilité des médicaments génériques ne peut être affirmée dans la survenue de crises épileptiques observées chez les patients à l'occasion de la substitution d'un médicament antiépileptique. Les données disponibles ne permettent pas d'apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. De plus les données de l'enquête ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés soient liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps ». En conclusion, l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause. Pour autant, l'Agence souligne l'importance primordiale du dialogue entre le prescripteur et le patient sur la possibilité d'une substitution, compte tenu de la nature même de la maladie épileptique. [34]

Malgré ces 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 cliniques. Une détérioration du contrôle des crises lors d'un changement de médicament pourrait être simplement le fait du hasard ou liée à des facteurs sans lien direct avec le médicament prescrit. En effet, une des principales causes de crises lors du passage à un générique évoquée est la crainte du patient vis-à-vis d'un médicament qui lui a été imposé alors qu'il était bien équilibré. Ceci souligne l'importance 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. [35]

III.3.3.b Cas de 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.

A l'issue du processus d'évaluation, l'ANSM a reconnu à ces spécialités le statut de générique (en 2010) et la possibilité de substitution (les dosages correspondent aux huit dosages de Lévothyrox® actuellement commercialisés). La bioéquivalence entre ces spécialités génériques à base de lévothyroxine sodique et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, la lévothyroxine est une substance à marge thérapeutique étroite. 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 systémique, même très faible, éventuellement occasionnée par le changement de formulation à base de lévothyroxine sodique, peut perturber l'équilibre thérapeutique.

Compte tenu des variations individuelles possibles, l'ANSM recommande, en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine sodique, une surveillance de l'équilibre thérapeutique (spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique). [36]

En conclusion, il semble que certains aspects des génériques sur leur production, leur effet en clinique soient flous et controversés. Ceci peut représenter une limite à la prescription, la substitution des génériques et l'acceptation des génériques par le patient.

III.3.4 Génériques dans le monde :

Les 8 principaux marchés mondiaux sont : Les Etats unis, l'Allemagne, la France, la Grande Bretagne, le Canada, l'Italie, l'Espagne et le Japon. Ils représentent 84% des ventes mondiales. Les Etats Unis sont le plus important marché de produits génériques au monde avec 42% des ventes mondiales. Dans ces pays, le médicament générique tient un rôle majeur dans la maîtrise des dépenses de santé, l'équilibre et la survie des modèles de protection sociale. Dans les pays en voie de développement il constitue un enjeu pour l'accès aux soins des populations.

Le marché européen des génériques varie selon les pays, les systèmes de santé des pays du Nord sont en tête des marchés de génériques et pratiquent des politiques incitatives par rapport aux génériques, avec un contrôle budgétaire de la prescription médicale assortie de la prescription en DCI, et des sanctions en cas de dépassement de budget, les marchés des pays du Sud sont considérés comme des marchés « émergents ».

La Pologne est le pays européen qui substitue le plus de médicaments génériques par rapport aux médicaments princeps. La France se place en 13^{ème} position mais la progression en 7 ans est remarquable (Figure 11) [37].

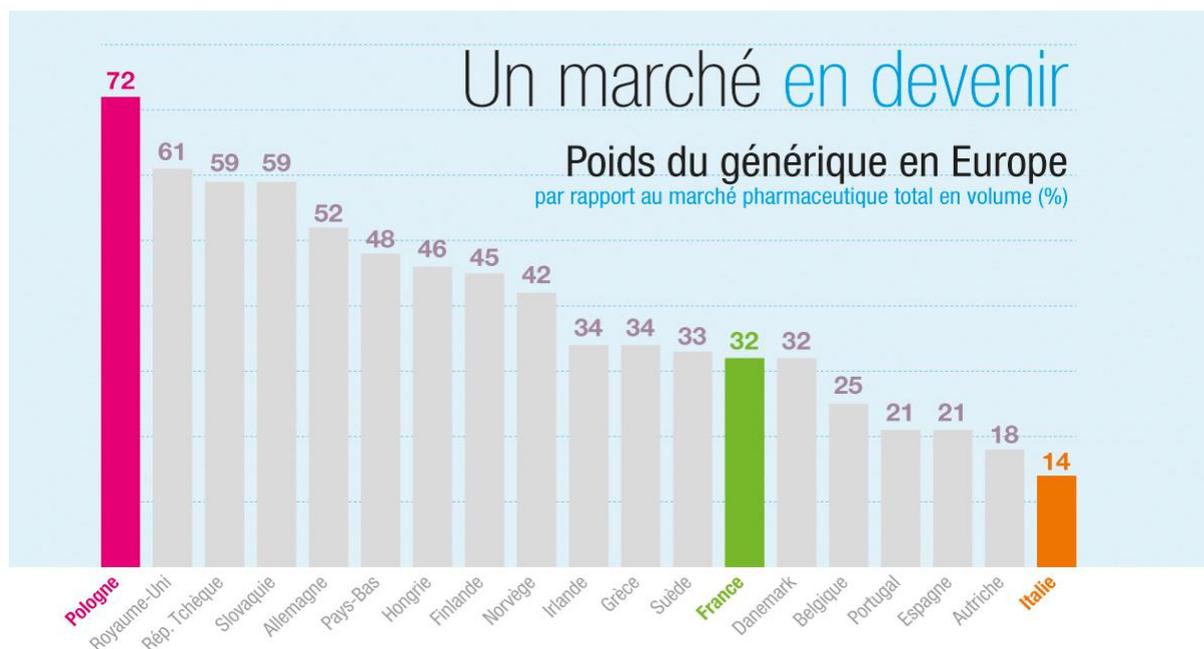


Figure 11 : Marché du générique dans les différents pays européens (source Giropharm).

Entre ces 2 modèles, la France a trouvé une position originale qui est aujourd'hui regardée comme un des systèmes de développement du générique les mieux organisés, les plus régulés et les plus efficaces. Tout ce qu'ont mis en place les pouvoirs publics dans le domaine du générique depuis 10 ans est d'une rare cohérence. [38]



Partie pratique

Partie pratique : Étude descriptive transversale sur les médicaments génériques en Algérie

Dans ces études réalisées, l'appréhension du médicament générique est analysée soit chez le patient, soit chez les professionnels de santé. La conviction, chez le patient, que le médicament générique est égal au médicament de base se fonde en partie sur les connaissances du pharmacien et/ou du médecin. Cependant, ces connaissances ne semblent pas optimales et le scepticisme des professionnels reste important.

1. Objectif de l'étude :

L'objectif est d'identifier la place des médicaments génériques auprès de différentes populations, patients, pharmaciens et médecins et ainsi connaître les principaux freins au développement des médicaments génériques dans le monde officinal et quelles solutions peuvent être envisageables pour améliorer la substitution.

2. Matériels :

Le programme Google Docs a été utilisé afin de collecter les réponses des sujets interrogés, et l'extraction, l'analyse ainsi que la représentation schématique des données ont été faites par Excel et Word.

Le questionnaire destiné aux patients a été créé sur Google Docs et a été rempli directement en ligne. Google Docs synchronise automatiquement les données dans un tableau Excel et crée directement une analyse des données sous la forme graphique choisie.

Les questionnaires destinés aux professionnels de santé ont été distribués par un formulaire sur papier, les données récoltés ont été transformés manuellement sous forme de graphes par Word.

3. Méthode

3.1 Type de l'étude :

C'est une étude descriptive transversale utilisant un questionnaire (papier/en ligne) comme méthode de collection des données. Elle a été réalisée dans le nord d'Algérie en incluant 139 patients, 19 pharmaciens et 20 médecins.

3.2 Durée et lieu d'étude :

Les sujets interrogés provenaient essentiellement de la wilaya d'Alger et Blida et certains étaient de Boumerdes et Tipaza, Les réponses aux questionnaires ont été recueillies entre Février et Avril 2023.

3.3 Choix de la population :

Aucun critère d'exclusion n'a été retenu et le remplissage des questionnaires était basé sur le volontariat. Tous les questionnaires ont été remplis de façon anonyme.

3.4 Description de l'étude et de la population :

Les questionnaires ont été réalisés et adaptés à partir d'études antérieures sur le même sujet, Elle a comporté principalement des questions fermées. En fin de questionnaire, quelques lignes étaient consacrées aux remarques éventuelles.

Le questionnaire destiné aux patients a été diffusé par internet ou distribué directement dans des pharmacies (pharmacie Zerrouk.A à Hamadi, Boumerdes et pharmacie Ouadah.A à place 1 mai, Alger centre) (Annexe 1).

Celui des pharmaciens a été distribué directement chez des pharmaciens propriétaires des officines (Annexe 2).

Celui destiné aux médecins a été distribué aux certains CHU (Lamine debaghine à Beb el-oued, Frantz Fanon à Blida, Mustapha pacha à Alger centre, Djilali bouamama à Douera) ainsi qu'à d'autres médecins privés (Annexe 3).

Ce dernier comportait seulement 13 questions afin que les médecins puissent le remplir en moins de 5 minutes.

Pour l'ensemble des questionnaires, les informations recueillies étaient les suivantes :

- Données personnelles :
 - Du patient : âge, sexe, activité professionnelle, est-il atteint d'une maladie chronique ?
 - Du médecin : année d'installation, modalité de prescription (logiciel, DCI).
 - Du pharmacien : année d'installation, taux de substitution.
- Connaissance et information sur le médicament générique
 - Pour le patient : appréciation de sa propre connaissance du générique.
 - Pour le médecin : interrogation sur sa confiance dans le médicament générique.
 - Pour le pharmacien : les critères et le choix de médicament générique à délivrer.
 - Pour tous : évaluation/appréciation des informations mis à leur disposition.
- Expériences personnelles avec le médicament générique (acceptation, refus et raisons).

4. Résultats :

4.1 Patients : 139 interrogés.

4.1.1 Données socio-professionnelles (questions 1, 2 et 3) :

Tableau III : Caractéristiques des patients

Sexe	Homme	58,4%
	Femme	41,6%
Âge	18-30	84,8%
	31-45	10,1%
	46-60	1,4%
	Plus de 60	3,6%
Activité	Employé	67,4%
	Retraité	2,9%
	Étudiant	23,9%
	Inactive	5,8%

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau III. Les personnes ayant répondu au questionnaire sont majoritairement des hommes (58,4%) pour (41,6%) de femmes. La majorité des personnes ayant répondu se situe dans la tranche d'âge 18-30 ans (84,8%) puis chez les 31-45 ans avec (10,1%).

Les principales professions représentées sont les employés (67,4%) et les étudiants (23,9%). Enfin, (12,3%) des patients interrogés suivent un traitement au long cours.

4.1.2 Connaissance des médicaments génériques (questions 4, 5, 6, 7 et 8) :

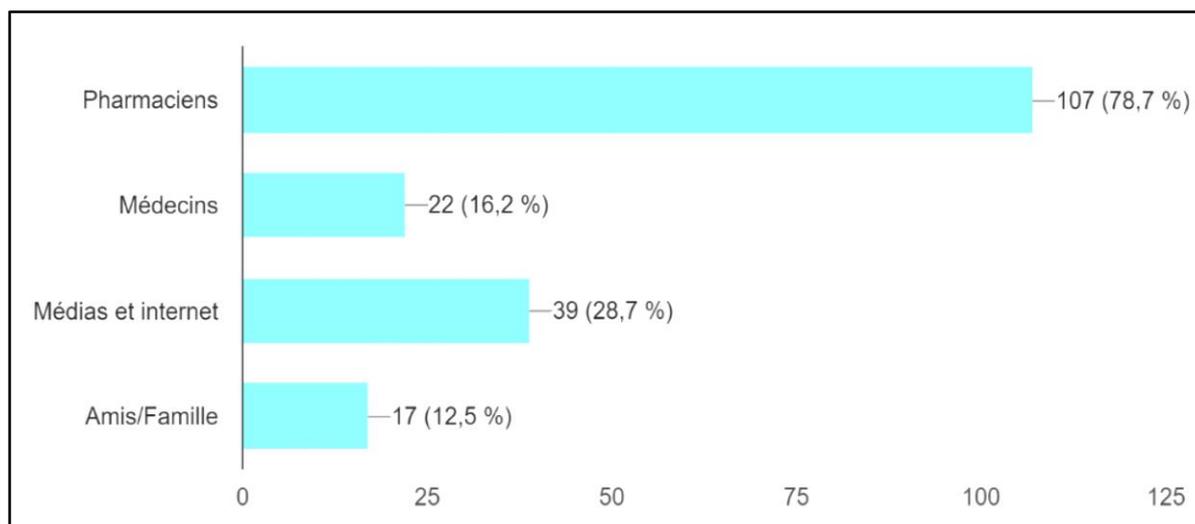


Figure 12 : Sources d'informations des médicaments génériques pour les patients.

La principale source d'information sur les médicaments génériques provient des pharmaciens (78,7%), suivie les médias et internet (28,7%). On trouve ensuite des médecins (16,2%). Seulement 12,5% pour les amis et familles (figure 12).

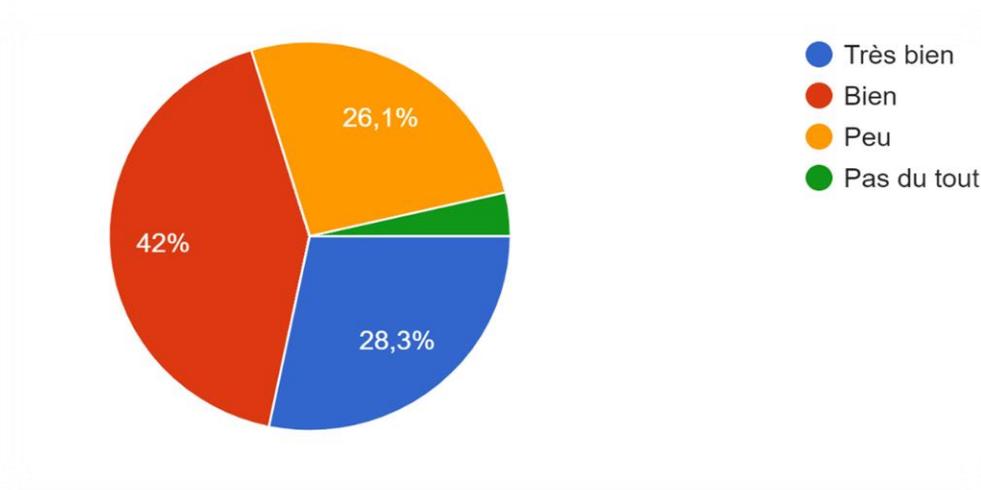


Figure 13 : Diagramme évaluant l'appréciation des patients sur l'information diffusées sur le médicament générique.

L'autoévaluation des patients sur leur connaissance du médicament générique a montré que la majorité des patients interrogés estiment connaître les médicaments génériques

d'une manière générale (97,1%) et (42%) des patients interrogés se sentent « Bien » informés sur le médicament générique (figure 13).

Une majorité de patients estime donc connaître le générique et se sent bien informée.

Pour les patients suivant un traitement au long cours (12,3% de la population interrogé), ils ont mentionné de nombreux médicaments génériques.

Suivre un traitement au long cours améliore donc la connaissance du patient sur le médicament générique.

4.1.3 Expériences personnelles (questions 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 et 17) :

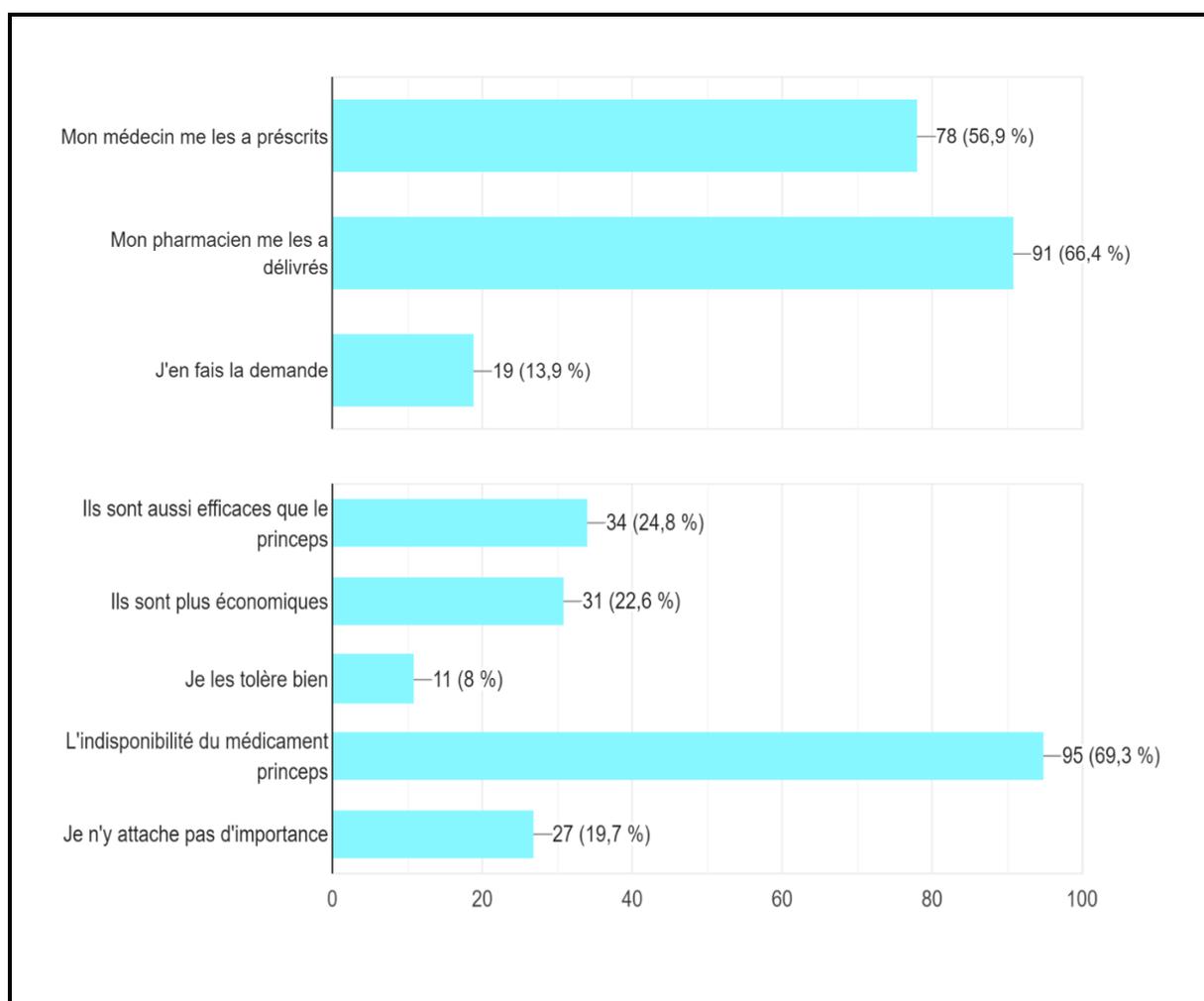


Figure 14 : Principales raisons évoqués pour lesquelles les patients utilisent les médicaments génériques.

Pour 79,9% des patients, leur médecin leur a déjà prescrit des médicaments génériques, pour 14,2% ce n'était pas le cas. Donc 6% ne savaient pas si leur médecin leur prescrivait des génériques ou pas.

Pour 87,5% des patients, leur pharmacien leur a déjà substitué un médicament par son générique, pour 8,8% ce n'est pas le cas, et 3,7% ne savent pas.

Pour 50,7% des patients pensant que l'efficacité de médicament générique est identique au princeps, pour 49,3% moins efficace, et 0% plus efficace.

Pour 53,3% des patients, ils ont plus confiance si c'est leur médecin qui leur prescrit. Pour 24,1%, ils n'ont pas plus confiance si leur médecin leur a prescrit, et 22,6% ne savent pas.

Les patients utilisent les médicaments génériques parce que (figure 14) :

- Mon médecin me les a prescrits : 56,9%
- Mon pharmacien me les a délivré : 66,4%
- J'en fais la demande : 13,9%
- Ils sont aussi efficaces que le princeps : 24,8%
- Ils sont plus économiques : 22,6%
- Je les tolère bien : 8%
- L'indisponibilité du médicament princeps : 69,3%
- Je n'y attache pas d'importance : 19,7%

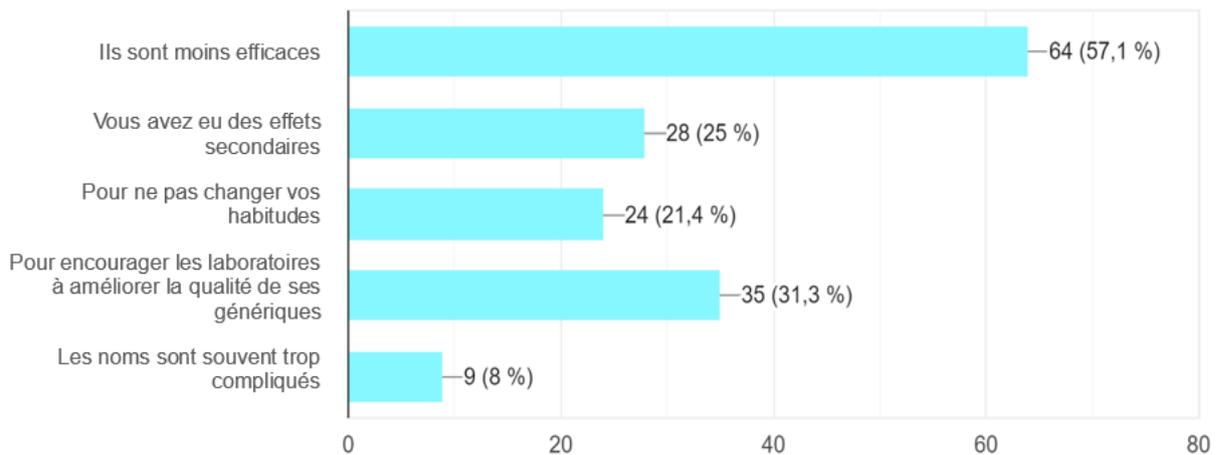


Figure 15 : Freins à l'utilisation des médicaments génériques par les patients.

Si les patients refusent les médicaments génériques c'est parce que (figure 15) :

- Ils sont moins efficaces : 57,1%
- Vous avez eu des effets secondaires : 25%
- Pour ne pas changer vos habitudes : 21,4%
- Pour encourager les laboratoires à améliorer la qualité de ses génériques : 31,3%
- Les noms sont souvent trop compliqués : 8%.

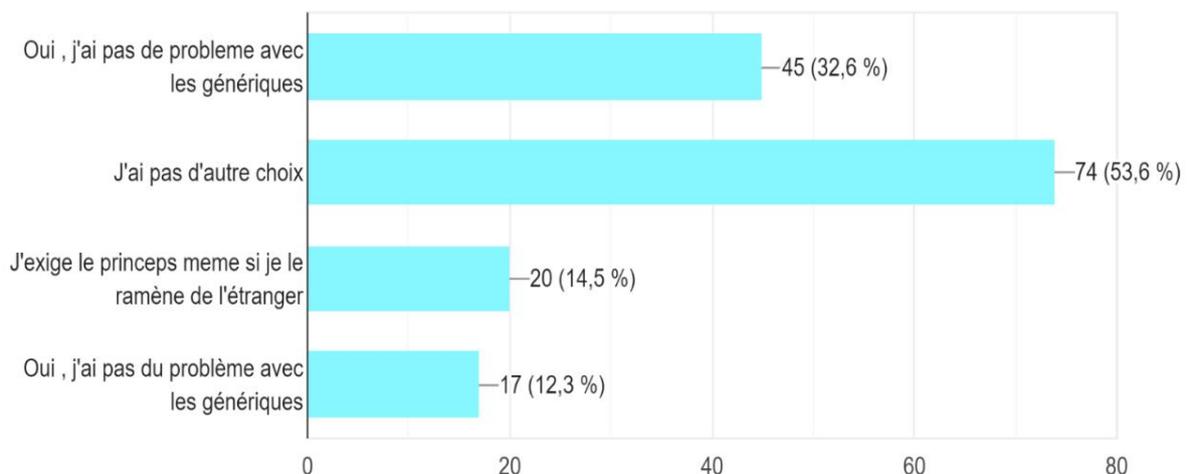


Figure 16 : Que feront-ils dans le cas où l'Algérie interdit les princeps et ne commercialise que les médicaments génériques.

Après avoir donné une simple définition du médicament générique, la majorité de la population interrogés (70%) a été estimée par « tout à fait d'accord », et dans le cas où l'Algérie interdit les princeps et ne commercialise que les médicaments génériques, ils vont faire dans cette situation (figure 16) :

- Oui, je n'ai pas de problème avec les génériques : 32,6%
- Je n'ai pas d'autre choix : 53,6%
- J'exige le princeps même si je le ramène de l'étranger : 14,5%
- Oui, je n'ai pas du problème avec les génériques : 12,3%

En résumé, les génériques sont globalement bien acceptés car ils font faire des économies et qu'une grande partie de patients n'y attachent pas d'importance. Cependant, on observe des freins à la substitution dont les principaux sont la survenue d'effets indésirables, un doute sur l'efficacité et le changement des habitudes.

4.2 Médecins : 20 interrogés.

4.2.1 Information sur les médicaments génériques (question 1 et 11) :

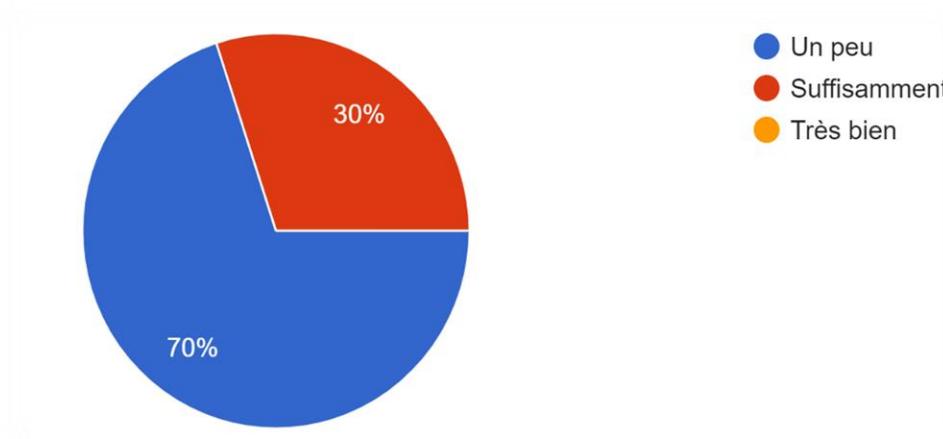


Figure 17 : Appréciation du degré d'information des médecins sur le des médicaments génériques.

Parmi les médecins interrogés, 70% se sentaient un peu informés sur les médicaments génériques, seulement 30% se sentaient suffisamment informés, et par contre 0% se sentaient bien informés (figure 17).

Les médecins ayant répondu qu'ils étaient suffisamment informés sont installés depuis moins de 10 ans, alors que 60% des médecins mal informés sont installés depuis plus de 10 ans. Les nouvelles générations de médecins sont donc mieux informées sur les médicaments génériques.

4.2.2 Confiance dans les médicaments génériques (question 2) :

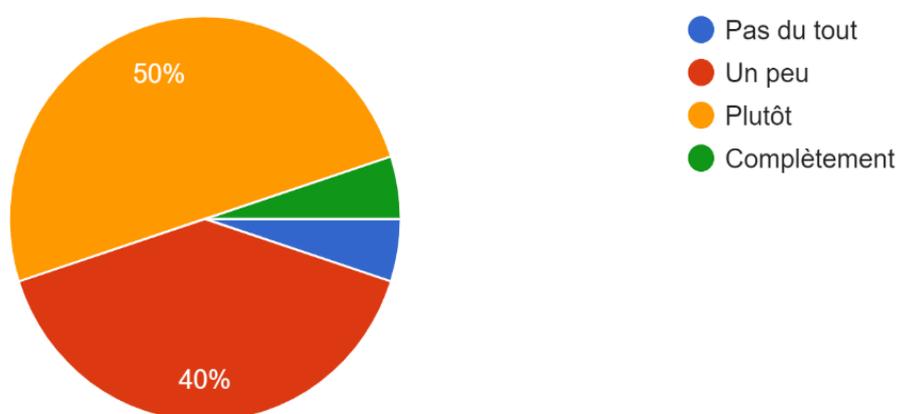


Figure 18 : Degré de confiance des médecins vis à vis des génériques.

Seulement 5% des médecins interrogés font « complètement » confiance aux génériques.

Une majorité (50%) leur font « plutôt » confiance et 40% leur font « un peu » confiance. Par la suite 5% ont répondu « pas du tout » (figure 18).

4.2.3 Modalités de prescription (question 9 et 10) :

Seulement 20% étaient aidés d'un logiciel de prescription, et 50% prescrivait en DCI, avec 25% prescrivait quelques fois en DCI.

4.2.4 Expériences personnelles (question 6, 12 et 13) :

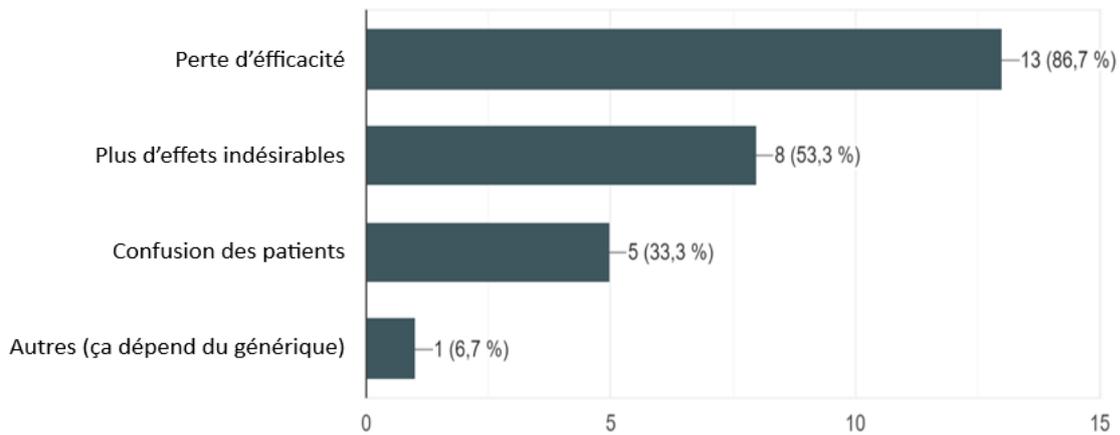


Figure 19 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les médecins.

Nous avons observé que 75% des médecins interrogés avaient déjà rencontré des problèmes avec les génériques. Ainsi, 86,7% avaient constaté une perte d'efficacité, 53,3% une augmentation des effets indésirables et 33,3% une mauvaise observance due à la confusion des patients (figure 19).

D'autre part, 65% des médecins interrogées choisissent les génériques par rapport à l'efficacité.

4.3 Pharmaciens : 19 interrogés.

4.3.1 Information sur les génériques (question 2) :

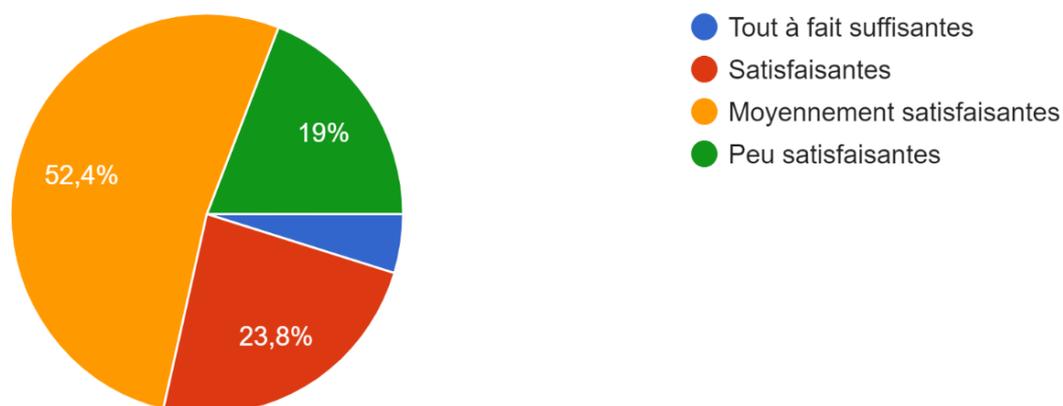


Figure 20 : Appréciation des informations diffusées sur les génériques par les pharmaciens.

Notre étude montre que 76,1% des pharmaciens estimaient les informations fournies concernant les génériques « moyennement satisfaisantes » à « satisfaisantes », ainsi 19% qui se disaient « peu satisfaisantes », contre 4,8% estimaient « tout à fait suffisantes » (figure 20).

4.3.2 Expériences personnelles (questions 3, 4, 8, 9, 10) :

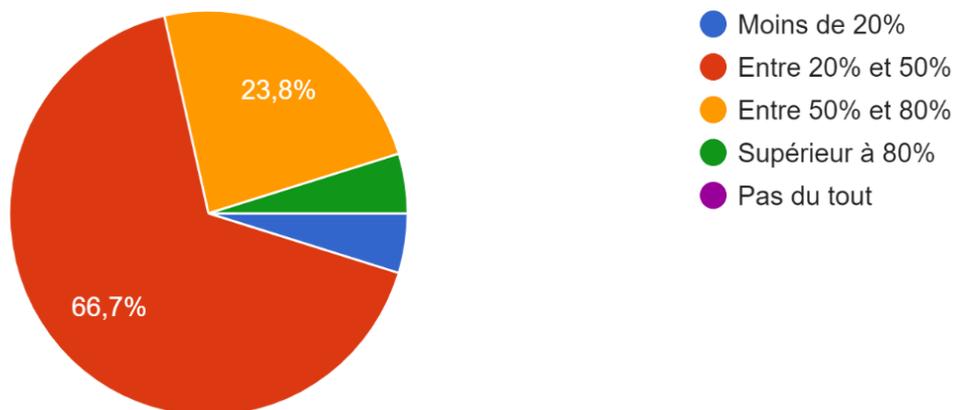


Figure 21 : Les taux de substitutions en termes d'ordonnance par les pharmaciens pour le mois dernière.

La totalité des pharmaciens interrogées disant qu'ils substitué un princeps par un générique dans leurs officines (100%), et leurs vendeurs sont aptes à substitué cette dernière (100%).

La majorité de taux de substitution étaient compris entre 20 et 50% avec une moyenne de (66,7%), et par la suite entre 50% et 80% avec moyenne de (23,8%) (figure 21).

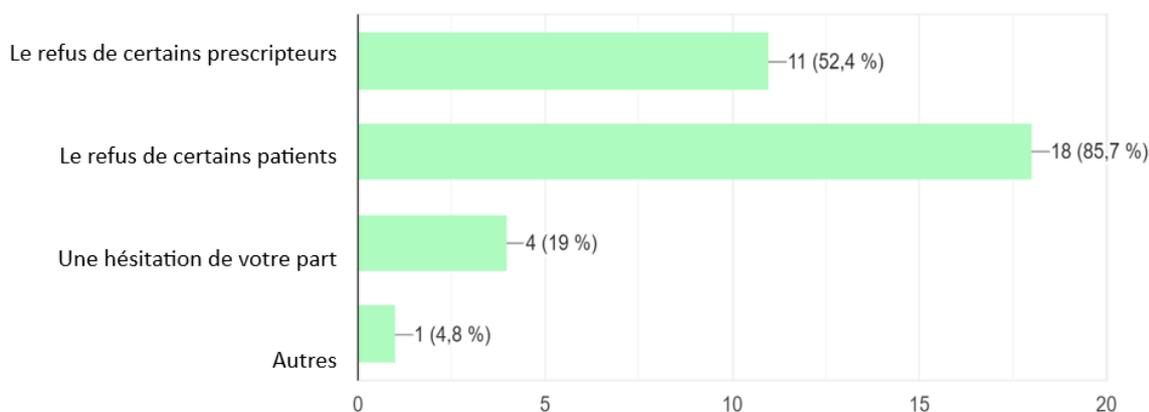


Figure 22 : Facteurs évoqués par les pharmaciens limitant la substitution.

Selon les pharmaciens, le principal facteur limitant une substitution maximale serait (figure 22) :

- Refus de certains prescripteurs : 52,4%
- Refus de certains patients : 85,7%
- Une hésitation de leur part : 19%

D'autre part, 4,8% ont évoqué d'autres facteurs limitant comme :

- Problème de remplissage manque de certain comprimé dans les blisters, allergie des patients de certains excipients.

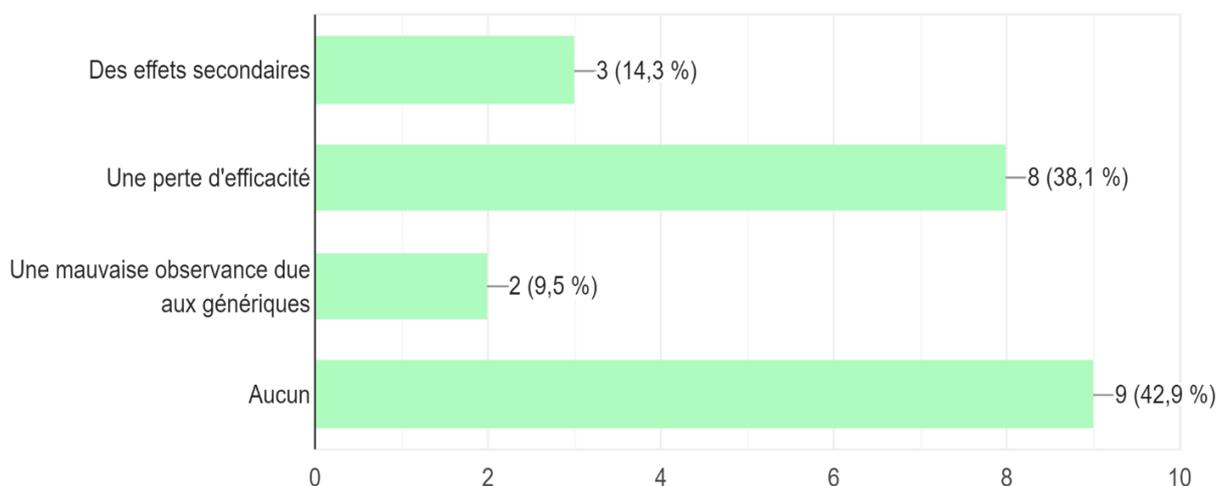


Figure 23 : Problèmes rencontrés avec les génériques par les pharmaciens.

Dans notre étude, 47,1% des pharmaciens interrogés ont évoqué des problèmes avec les génériques. Les problèmes rencontrés étaient (figure 23) :

- Des effets secondaires non observés avec le princeps : 14,3%
- Une perte d'efficacité : 38,1%
- Une mauvaise observance du aux génériques : 9,5%

4.3.3 Modalités de choisir le générique à délivré (question 5, 6 et 7) :

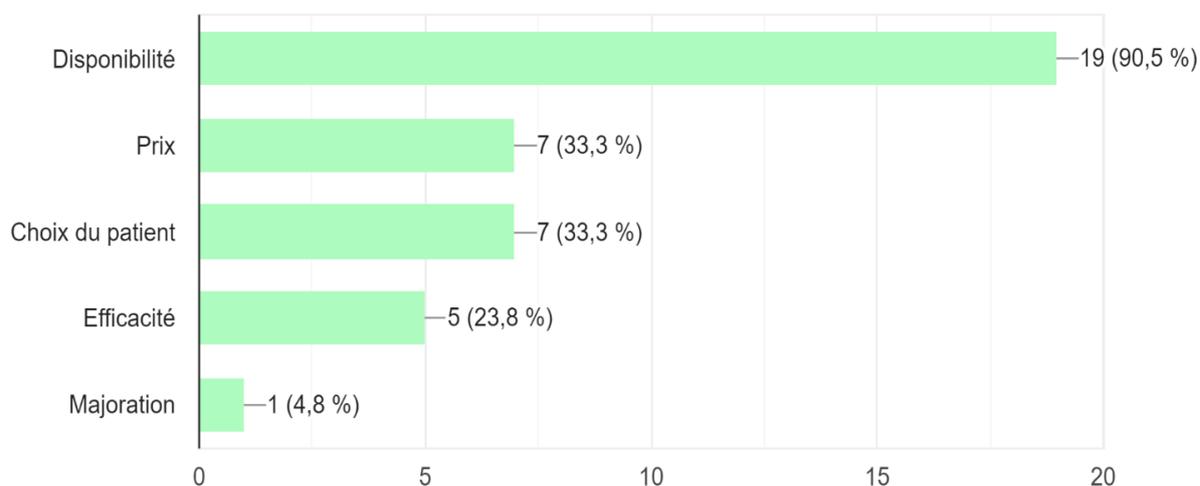


Figure 24 : Les critères de choix de génériques à délivré par les pharmaciens.

Selon les pharmaciens les principaux critères de choix de médicament générique à délivré serait (figure 24) :

- Disponibilité : 90,5%
- Prix : 33,3%
- Choix de patient : 33,3%
- Efficacité : 23,8%
- Majoration : 4,8%

Nous avons trouvé que 81% des pharmaciens ont ressenti que la substitution de princeps par un générique peut faire un changement dans la relation patient/pharmacien.

Malheureusement beaucoup (44%) la jugent dégradée.

En résumé, les principaux freins à la substitution selon les professionnels de santé sont une confusion des patients, l'apparition d'effets secondaires et une perte d'efficacité.

5 Discussion

5.1 Problème de confiance :

Une des notions essentielles abordées dans cette étude est le mot « confiance ».

Les médicaments génériques, s'ils veulent continuer à croître, doivent sans aucun doute augmenter leur capitale confiance en améliorant la communication, et en faisant preuve de plus de transparence aux yeux des prescripteurs et des consommateurs.

5.1.1 Pour les patients :

Dans notre étude, nous avons observé qu'une majorité de patient (97.1%) connaît le mot « générique » ou entendu parler mais (71.7%) parmi eux ne sent pas bien informé à son sujet. Ce manque d'information peut générer des réticences à son utilisation chez les patients. Nous avons également observé que les principaux freins à la substitution étaient une perte d'efficacité, la survenue d'effets indésirables et le changement des habitudes.

Pour les patients, le plus souvent le médicament générique est un médicament différent du princeps.

En effet, les boîtes des médicaments génériques sont différentes (couleur, taille...), les comprimés diffèrent aussi (couleurs, tailles, enrobages...), les laboratoires sont nombreux. Ces éléments peuvent entraver les habitudes du patient.

Une survenue d'effets indésirables (principalement des allergies) et une efficacité moindre sont souvent évoquées par les patients. En effet même si la majorité des patients n'a pas constaté d'effets indésirables ou de baisse d'efficacité, une partie non négligeable (21% pour les effets indésirables et 15% pour la baisse d'efficacité) en a constaté. La baisse d'efficacité constatée par le patient peut être d'ordre psychologique. Ainsi, à l'officine un patient prenant son traitement habituel pour la tension, nous a expliqué qu'elle était normale jusqu'au jour où il lui a été délivré le générique, sa tension a augmenté. Le patient a d'emblée incriminé le générique chose qui est souvent faite à tort. Il aurait été important de vérifier s'il n'y avait pas eu une évolution dans la pathologie ; ou une résistance au traitement qui peut parfois coïncider avec le passage au médicament générique.

Concernant les réactions allergiques, les excipients à effets notoires (EEN) ne sont pas toujours les mêmes entre princeps et génériques même si le plus souvent les laboratoires génériques s'efforcent de supprimer les EEN qui pouvaient être présents dans le princeps. En cas de réaction allergique à un générique cela peut être une raison valable pour le médecin d'apposer la mention « non substituable » sur l'ordonnance du patient ayant eu cet effet. Le pharmacien peut aussi s'assurer de l'absence de ces EEN par rapport au princeps.

5.1.2 Pour les professionnels de santé :

Notre étude montre qu'une grande majorité de médecins (70%) se sentent peu informés sur le médicament générique. De plus, seulement 5% des médecins interrogés ont complètement confiance. Nous avons également observé que les principaux freins à la substitution selon les professionnels de santé sont une confusion des patients, l'apparition d'effets secondaires et une perte d'efficacité.

Les médecins généralistes pointent du doigt les conditions de fabrication des médicaments génériques. La mondialisation galopante et la délocalisation de la production pharmaceutique semblent être une inquiétude importante. Les médecins sont en effet moins enclins à prescrire des médicaments génériques en sachant qu'ils proviennent de l'Algérie inspirant peu confiance, où les normes de production sont connues pour être différentes de standards des pays développés.

Une relocalisation de la production, ou des preuves de sécurité accrue pourraient rassurer les médecins, et augmenter la cote de confiance des génériques.

En ce qui concerne la sécurité notamment dans la prise du médicament, les médecins et les pharmaciens interrogés ont constaté une partie non négligeable de patients qui se sont déjà trompés (surtout les personnes âgées), le plus souvent ils ne se rappellent pas à quel médicament correspond le générique. Ceci montre donc que le pharmacien et l'équipe officinale ont un rôle très important pour accompagner le patient en expliquant à quel médicament princeps le médicament générique délivré correspond. Pour éviter les erreurs, il faut tout d'abord réinscrire sur chaque boîte générique le nom du princeps correspondant et éventuellement coller les étiquettes prévues à cet effet (présente sur la boîte du médicament générique) en face des lignes de princeps sur l'ordonnance. Ensuite, il serait préférable de garder le même laboratoire générique quand cela est possible pour éviter de changer les habitudes des patients.

5.2 Rôle des professionnels de santé :

Dans notre étude nous avons pu voir que les sources d'informations principales des patients restent les professionnels de santé, pharmaciens (78.7%) et médecins (16.2%).

Le rôle du médecin en tant que promoteur du médicament générique est fondamental, car 53.3% des patients ont une confiance plus importante dans les médicaments génériques quand leur médecin leur prescrit. Et même si le médecin n'est pas le seul acteur dans ce domaine, il y participe.

Nous avons aussi obtenu comme résultat que seulement 25% des médecins interrogés prescrivait en DCI, cette prescription des médicaments, bien qu'avantageuse pour les patients, peine à s'instaurer sur nos ordonnances. Pour eux cette façon de prescrire est assez fastidieuse, et certains médecins généralistes craignent de faire des erreurs de prescription. En effet les médicaments princeps ont des noms souvent plus aisés à retenir, et au cours de leurs études pratique la plupart des médecins n'ont retenus la pharmacopée qu'en nom commercial. Enfin lorsqu'un médicament innovant arrive sur le marché, étant seul sur le marché, il n'est souvent présenté que par son nom commercial, et donc prescrit par son nom commercial pendant une dizaine d'années.

Toutefois la DCI devrait être obligatoire, ce qui changera donc fondamentalement la manière de prescrire. De plus, les logiciels de substitution pourraient aider les médecins dans cette tâche et ainsi faciliter l'usage de la DCI par le médecin et le patient permettant une acceptation meilleure de la substitution.

Le rôle du pharmacien apparaît central dans l'information sur le médicament générique auprès des patients. Il ne doit ainsi pas se contenter de dire que le médicament générique « c'est pareil » ou « moins cher ». Il doit aussi dès qu'il le peut, expliquer pourquoi il est moins cher, que les contrôles sont identiques, et que la qualité du principe actif est identique. Parfois le laboratoire qui fabrique le principe actif du générique, fournit ce même principe actif au laboratoire fabriquant le princeps. De plus, princeps et générique peuvent sortir de la même chaîne de fabrication.

Le pharmacien a aussi un rôle important pour accompagner le patient dans certaines situations complexes. On pourrait retenir l'exemple du Coversyl®, dont les différents dosages actuels sont de 2.5, 5 et 10 mg et les génériques sont de 2, 4 et 8 mg [39]. Cette différence

s'explique par le fait que le laboratoire du médicament princeps, pour éviter que son médicament soit substitué, a modifié le sel du Coversyl® en passant du Périndopril tert-Butylamine au Périndopril arginine [38]. Cette modification avait pour prétexte d'améliorer la stabilité du Périndopril. Sur un cas comme celui-ci, si le pharmacien ne remplit pas son rôle, le patient peut alors se retrouver perdu et ne pas comprendre l'intérêt de la substitution.

Les médecins et les pharmaciens ont un rôle majeur qui consiste à informer leurs patients sur l'intérêt de l'utilisation des médicaments génériques à condition qu'ils soient eux aussi motivés par les génériques.

Une meilleure communication avec les prescripteurs et les pharmaciens ainsi que des campagnes d'éducation peuvent s'avérer utiles et pourraient les encourager à prescrire et à dispenser des génériques.

5.3 Comparaison avec d'autres études :

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier l'acceptation des médicaments génériques par les patients et les professionnels de santé [40] [41].

Les résultats montrent que les patients sont peu nombreux à connaître bien ou très bien les génériques et que leurs sentiments sont mitigés en ce qui concerne l'efficacité, la survenue d'effets indésirables et la sécurité de fabrication de ces médicaments. Globalement le générique est jugé n'être pas équivalent au princeps en France mais également dans d'autres pays comme le Maroc ou la Suisse ou des études comparables ont été réalisées [42] [43] [44].

Dans l'étude réalisée au Maroc, la source d'information la plus citée sont les médias ; le plus souvent la télévision. Les médecins et les pharmaciens n'arrivent qu'en 3ème et 4ème position.

Les campagnes publicitaires menées par l'état marocain sur le médicament générique se révèlent donc efficaces [42]. Au contraire, toutes les études françaises, y compris la nôtre, arrivent à la conclusion que les pharmaciens et les médecins sont les principales sources d'informations vis-à-vis du médicament générique pour les patients [45] [46] [41]. De plus, les études montrent aussi que l'opinion que les patients prêtent aux médicaments génériques est significativement liée à celle de leur médecin, et donc au fait qu'ils acceptent ou non la prescription en DCI et la substitution [42] [43].

Nos résultats concordent donc avec les autres études réalisées sur ce sujet. Même s'il faut remarquer que les systèmes de santé dans ces pays n'étaient pas tous identiques et que les habitudes de prescription sont différentes, les patients semblent globalement connaître les médicaments génériques mais ils souhaitent plus d'informations.

Cependant les autres études françaises sont pour la plupart réalisées avant la mise en place de la loi « Tiers payant contre générique », son influence sur le ressenti des professionnels de santé et des patients n'a pas été étudié. Ainsi, dans notre étude nous avons pu nous apercevoir que la loi du « droit de substitution » avait perturbé la relation pharmacien/patient/médecin. En effet, une majorité des pharmaciens interrogés (81%) ont ressenti une dégradation de la relation avec leur patient.

La substitution n'est pas toujours bien reçue par les patients, qui peuvent percevoir le pharmacien comme un intrus dans la relation médecin-malade. De plus, l'argument financier est placé au premier plan, ce qui donne au patient le sentiment de « ne pas avoir le choix », mettant le pharmacien dans une situation délicate. Tout cela semble porter préjudice aux génériques et aux médicaments en général, avec une augmentation de la méfiance des algériens envers les médicaments génériques.

5.4 Propositions d'améliorations :

A l'heure où le marché des médicaments génériques donne pour la première fois des signes d'essoufflement, des efforts doivent être faits dans une perspective d'amélioration. Ces efforts doivent être partagés, entre professionnels de santé, patients, laboratoires et autorité de santé qui ont la responsabilité collective d'améliorer le marché du générique pour maintenir notre système de santé.

5.4.1 Encouragement de la concurrence par une politique de promotion des génériques :

La croissance rapide des dépenses liées au remboursement du médicament dans la plupart des systèmes de sécurité sociale de par le monde a conduit ces pays à revoir leurs politiques nationales du médicament en se basant sur l'encouragement du médicament générique. Sur le plan économique, les médicaments génériques se caractérisent essentiellement par des prix inférieurs aux prix des médicaments de marque. L'utilisation des noms génériques encourage la concurrence en matière de prix pour des médicaments de même

type désignés par des dénominations communes internationales (DCI) et provenant de sources ou de fournisseurs différents. [47]

5.4.2 Encouragement de la consommation du médicament générique :

En Algérie, l'instauration du dispositif de tarif de référence et le droit de substitution, sont présentés comme les principaux instruments pour encourager la consommation des médicaments génériques et réduire ainsi la charge financière engendrée par la consommation médicamenteuse supportée par les organismes de la sécurité sociale.

5.4.2.a Application du tarif de référence :

La politique de tarif de référence constitue un des instruments utilisés par les pouvoirs publics afin de réduire les dépenses en matière de remboursement de médicaments. Le tarif de référence pour le médicament a été mis en place, en Algérie depuis Avril 2006, dans l'objectif de l'augmentation de la consommation des génériques, la baisse conséquente des prix des médicaments et le ralentissement de l'évolution de la dépense en produits pharmaceutiques. Le principe de la politique est quel que soit le prix de vente d'un médicament soumis à un tarif de référence, l'assureur rembourse toujours le même montant, en fonction du groupe thérapeutique auquel appartient le médicament en question. Tout dépassement de prix de vente au-delà du tarif de référence n'est pas couvert par l'assureur et reste entièrement à la charge de l'assuré.

5.4.2.b Droit de substitution :

La promotion des médicaments génériques dépend aussi des droits du pharmacien à substituer le générique au médicament prescrit. Le droit de substitution est le droit donné au pharmacien de dispenser au patient un générique à la place d'un médicament « princeps » prescrit par le médecin. La plupart des pays, dont l'Algérie, accordent ce droit de substitution. En Algérie, le pharmacien d'officine jouit d'un droit de substitution, que lui confère la législation. En effet, en 1992, le Décret 92-276 portant le code de déontologie algérien stipule dans son Article 145 que "Le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre "essentiellement similaire" et sous réserve des dispositions de l'article 144, il ne peut en changer ni la forme ni le dosage". Ce droit est mis en vigueur en Algérie à partir de 2006. [47]

Des mesures d'encouragement à la prescription et à la vente des médicaments génériques, notamment ceux fabriqués localement, ont été prises par la sécurité sociale algérienne. Dans ce sens, le partenariat est encouragé avec les médecins. Ils bénéficient d'une majoration de 20% quand il s'agit du médicament générique et d'une majoration de 50% pour les médicaments de la production nationale des montants des consultations. [48]

Également, le versement des majorations et autres incitations financières aux officines pharmaceutiques au titre de la dispensation du médicament générique et des produits fabriqués en Algérie.

- 15 DA pour chaque médicament générique délivré par le pharmacien à la place du princeps.
- 10% de majoration du montant de l'ordonnance en faveur du pharmacien qui délivre pour tous les médicaments prescrits des produits génériques.
- 20% de majoration du montant de l'ordonnance en faveur du pharmacien qui délivre pour tous les médicaments prescrits des produits fabriqués localement.

De même, le régime fiscal algérien en faveur du pharmacien d'officine prévoit une réfaction de 50% sur le chiffre d'affaires relatif aux ventes des médicaments dont la marge brute est comprise entre 10% et 30%. Le chiffre d'affaires relatif aux médicaments dont la marge bénéficiaire est inférieure ou égale à 10% est exonéré de la TAP (Taxe sur la Valeur Ajoutée) c'est le cas des médicaments destinés aux maladies chroniques. [49]

5.4.3 Encouragement de l'industrie locale des génériques :

La politique de la promotion du générique est une action positive qui doit s'accompagner par des mesures d'encouragement envers la production locale du générique. A cet effet, la diminution de l'importation du générique afin de permettre aux producteurs d'augmenter leur production est l'une des solutions qu'a adoptées l'Algérie. En 2008, a été interdit l'importation de tout médicament fabriqué localement (une liste de 1.000 médicaments) ainsi que l'obligation d'investissement pour tout importateur. L'Algérie doit encourager la production médicamenteuse nationale face à la forte demande sur le marché médicamenteux. Ainsi, le déremboursement de médicaments importés est une solution pour l'orientation de la demande vers les génériques produits localement. La liste des médicaments non remboursables doit comprendre les médicaments importés ainsi que le princeps dans le

but d'encourager la consommation du générique d'une part et l'encouragement de la production nationale d'autre part.

De Plus, le poids des importations dans la consommation nationale est extrêmement élevé en Algérie. Dans l'ambition d'alléger la facture de l'importation une politique de régulation des importations a été mise en place. On relève dans ce contexte trois types de mesures affectant les importations de médicaments :

- L'enregistrement d'un médicament de marque (ou princeps) ne sera autorisé qu'en l'absence d'un médicament générique et dans les limites d'un surcoût éventuel par rapport au tarif de référence pour la DCI (dénomination commune internationale) se situant au maximum à 25%.
- La fabrication locale des produits de marque, sous leur forme générique, sera encouragée et facilitée par les autorités publiques. Dans le même contexte, les produits fabriqués localement ne seront plus autorisés à l'importation.
- La production locale de médicaments fait l'objet d'un soutien clair de la part des autorités, à travers une exonération explicite des droits et taxes sur les intrants et la mise en place d'un tarif de référence avantageux pour le remboursement.

Une autre méthode qui tend à se développer est la fixation de prix/tarif de référence. Pour les médicaments dont le prix dépasse le prix de référence, la partie du prix au-delà du seuil n'est pas du tout remboursée au patient par le système d'assurance maladie mais il continue à bénéficier du système à hauteur du prix de référence. La demande s'oriente donc vers les médicaments les moins chers, ce qui incite les producteurs à baisser leurs prix pour s'aligner aux prix de référence afin de préserver leurs parts de marché. Ce système agit à la fois sur la demande et sur l'offre de médicaments.

Pour les laboratoires génériqueur, il serait intéressant de les encourager à produire des médicaments génériques plus proches des princeps en termes de forme, de couleur et de présentations afin de diminuer le risque de confusion chez les patients âgés et améliorer l'observance chez les enfants.

Pour les autorités de santé, il serait utile de :

- Renforcer les contrôles sanitaires envers les médicaments génériques provenant de pays émergents, afin d'améliorer l'image de marque de ces médicaments.

- Renforcer les campagnes de communication en apportant aux professionnels et au public, des exemples marquants de sécurité et d'efficacité au moyen d'études bien conduites et largement diffusées.
- Mettre en place des études comparant l'efficacité et la bioéquivalence lors de la demande d'AMM du médicament générique.
- Créer un répertoire des équivalents thérapeutiques par l'ANPP, ce qui viserait à faciliter le développement du marché des médicaments génériques en permettant aux médecins d'identifier les équivalents thérapeutiques qui, à efficacité égale, engagent une dépense moins importante pour la collectivité et le patient.
- Mieux encadrer la substitution avec un suivi biologique rapproché, d'autant que le médicament est à marge thérapeutique étroite. Ces précautions permettraient d'améliorer la confiance du médecin et du pharmacien. [47]

5.5 Biais de l'étude :

Tout d'abord, n'ayant pas de critères d'exclusion, certains effectifs étaient représentés plus que d'autres, d'où le fait que certains de nos résultats n'ont pas de puissance statistique.

Ensuite, une grande partie des questionnaires ont été recueilli dans la ville Blida, l'échantillon n'est pas forcément représentatif de la population. Par exemple, la profession la plus représentée était les employés, cela ne correspond pas au taux national.

Enfin les questionnaires ont été fait pour une simple étude ordinaire de notre mémoire de fin d'études, ils n'ont pas but pour des statistiques précis ni été validés par un organisme certifié.

Conclusion générale

Conclusion générale :

Le médicament générique constitue un outil majeur de régulation des dépenses de santé et son marché a connu une croissance régulière en Algérie depuis ses débuts. De nombreuses mesures ont été mises en place par le gouvernement pour inciter leur utilisation, notamment avec le droit de substitution. Aujourd'hui, le marché du générique semble s'essouffler, avec la plus importante baisse de son utilisation enregistrée en début de ce millénaire.

Dans cette étude, il a été démontré que les sentiments des patients au sujet des génériques sont souvent mitigés, voire hostiles, et que des méconnaissances et des doutes persistent vis-à-vis de ces médicaments. L'équivalence entre princeps et génériques en termes d'efficacité, de survenue d'effets indésirables et de sécurité de fabrication n'est pas admise pour un grand nombre de patients.

Il est à noter aussi que les médecins et les pharmaciens sont les principaux piliers et sources d'information pour les patients, il faut intensifier l'information destinée à ces deux partenaires et mettre en place des mesures permettant d'encourager ces derniers, à prescrire et à dispenser les médicaments génériques.

En effet, le rôle du médecin traitant est primordial dans l'information délivrée aux patients, l'arrivée des génériques a marqué un tournant dans la pratique prescriptive des médecins et dans le suivi thérapeutique des patients ; doutes et réticences ont ralenti leur montée en charge.

Le médecin cependant, une fois bien informé et, comme toujours, à l'écoute attentive et vigilante de son patient, doit pouvoir tempérer ses réticences au vu des dispositifs d'encadrement et de contrôle de ces produits, il est en effet désigné comme l'interlocuteur privilégié concernant cette question, et lorsque le médecin semble favorable aux génériques, le patient est plus enclin à les accepter.

De même pour le pharmacien, qui a vu son travail modifié par le générique, il est important qu'il soit lui-même convaincu et donc bien informé pour assurer une bonne substitution, rassurer ses patients et retrouver leur confiance.

La somme des responsabilités médicales, individuelles, entraîne dans cette affaire une plus large responsabilité, économique celle-là, qu'il ne faut plus occulter.

Certaines pistes peuvent donc être intéressantes, comme encourager les laboratoires à produire des médicaments génériques plus proches des princeps, encourager les autorités de santé à mettre en place des campagnes d'information, encadrer la substitution, augmenter les contrôles de fabrication, et améliorer et diffuser les études pour l'obtention de l'AMM des médicaments génériques. Enfin, inciter les médecins à l'utilisation de la DCI et les pharmaciens à stabiliser leur délivrance des médicaments génériques.

Les résultats de cette étude ainsi que des propositions simples pourront peut-être ouvrir une réflexion sur la manière d'améliorer la confiance et donc la substitution du médicament générique.

Il subsiste de nombreux freins au développement du médicament générique en Algérie et son marché reste encore trop limité au regard de ce qui est observé dans les autres marchés mondiale. On devrait donc s'interroger sur les systèmes utilisés dans le monde pour promouvoir le générique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] <https://www.sparadrap.org/enfants/medicaments/quest-ce-quun-medicament#:~:text=Un%20m%C3%A9dicament%20est%20un%20produit,pl%C3%A2tre%20ou%20de%20t'op%C3%A9rer.>
- [2] Mathieu Guiraud, « Droit pharmaceutique - Elsevier Masson - 2016 »
<https://www.elsevier-masson.fr/droit-pharmaceutique-9782294748387.html?nosto=nosto-page-search1>
- [3] Clément. Rédigé le 3 décembre 2018
<https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/cours-ps-1/2nde-ps-1/combinaison-molecules-soin.html>
- [4]
<https://www.prescrire.org/fr/3/31/47047/0/NewsDetails.aspx#:~:text=Le%20conditionnement%20d%27un%20médicament%20est%201%27ensemble%20des%20éléments,peut%20avoir%20de%20conséquences%20graves%20pour%20les%20patients.>
- [5] PROFESSEUR DOMINIQUE HUAS, le 27/06/2010
<https://www.docteurclic.com/traitement/classification-grandes-familles-de-medicaments.aspx>
- [6] Jean-François Pillou, le 5 mars 2014 <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/36716-pharmacodynamique-definition>
- [7] Ooreka, <https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/725845/pharmacocinetique>
- [8] Pierre Allain, <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/pharmacocinetique/voies-administration/>
- [9] Jennifer Le,
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments>

- [10] Jean-François Pillou, le 27 novembre 2013 <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/28109-voie-rectale-definition>
- [11] OMS, Une réglementation pharmaceutique efficace : assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments ; 2003.
- [12] OMS, Politiques en matière de médicaments essentiels et de produits pharmaceutiques
- [13] Pierre Vincensini, International Organization for Standardization ; 2021.
- [14] The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI), présentation ICH ; 2012.
- [15] Herbreteau Julien, La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives ; Décembre 2015.
- [16] Jouteux Rémy, Procédure d'enregistrement d'un nouveau médicament aux États-Unis ; JUIN 2018.
- [17] MIRI Faïza, ENREGISTREMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE FABRIQUÉ EN ALGÉRIE ASPECTS TECHNIQUE-RÉGLEMENTAIRES DU CONTRÔLE DE QUALITÉ. Mémoire de fin d'études (Tlemcen) ; 2014.
- [19] <https://safetyculture.com/fr/themes/bpf-bonnes-pratiques-de-fabrication/>
- [20] ANSM Guide, <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
- [21] Melissa Conrad Stöppler, MD
https://www.medicinenet.com/national_formulary/definition.htm
- [22] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46
<https://www.miph.gov.dz/fr/textes-juridiques/decrets/>
- [23] Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- [24] OUAZOUAZ, Meryem, 2014. Etude d'un produit pharmaceutique, médicament générique à usage humain, département de biochimie laboratoire de biochimie et de microbiologie. Université Badji Mokhtar. ANNABA.

- [25] KOISSI JOEL, Franck, 2008. Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de DOXYCYLINE®. Faculté de médecine et de pharmacie : Université Mohammed.V. Rabat.
- [26] SNOUSSI Zoulikha 2014 ; L'accès aux médicaments en Algérie : Une ambiguïté entre les brevets des multinationales et le marché du générique.
- [27] HAJIB, Sara, 2015. Etude comparative des profils de dissolution du Paracétamol ; princeps et générique. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Maroc
- [28] Le point sur l'acceptation des médicaments génériques : résultats d'une étude menée auprès des patients et professionnels de santé sur la région Aquitaine en 2014
- [29] LE CORRE Pascal, Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite Volume 39 - N° 2 P. 169-176 - février 2010
- [30] site afmps Bioéquivalence des médicaments génériques, 16 décembre 2020.
- [31] CHMP, 01 janvier 2021 Guideline on the investigation of bioequivalence,
- [32] P. MARQUET, 2010. Formulations génériques des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- [33] BERG, M.J., et al., Generic substitution in the treatment of epilepsy : case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*, 2008. 71(7): p. 525
- [34] ANSM. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie, Lettre aux professionnels de santé, juillet 2008
- [35] Rapport de l'ANSM, Génériques d'antiépileptiques : un contexte d'anxiété à prendre en compte.
- [36] BLAKESLEY, V., et al., Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? *Thyroid*, 2004. 14(3): p. 191-200.
- [37] <http://www.giropharm.fr/medicaments/medicaments-generiques/8205-le-mache-desmedicaments-generiques-en-europe.html>
- [38] GEMME. Le médicament générique son marché mondial et européen

- [39] ANSM, bulletin n°47 du 28/10/2009
- [40] MEUNIER Cécile, thèse de médecine soutenue le 28 mars 2014 Opinion vis-à-vis des médicaments génériques : enquête auprès de 300 patients de pharmacies seinomarines, mise en évidence du rôle joué par le médecin traitant.
- [41] <https://www.leparisien.fr/societe/trop-d-opacite-nuit-aux-medicaments-generiques-10-12-2012-2395483.php>
- [42] ZAOUI Saana, HAKKOU Farid, FILALI Houda, KHABAL Youssef, TAZI ILIAS, MAHMAL Lahoucine, Médicament générique au Maroc : le point de vue du consommateur.2013 Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758848/>
- [43] ALLENET Benoît, GOLAY Alain, Revue Med Suisse 2013; Quelles sont les attitudes des patients vis-à-vis des médicaments génériques ? Illustration par la metformine Disponible sur : <http://rms.medhyg.ch/numero-385-page-1005.htm>
- [44] IMBERT Charlotte, thèse de médecine soutenue en 2009 Médicaments génériques : Attitudes et comportements de patients en médecine générale.
- [45] QUILLON Benoît, thèse de médecine soutenue le 24 MAI 2013 ; La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d'officine en Isère.
- [46] OSTAN Isabelle, thèse de pharmacie 2009 ; Perception du médicament générique dix ans après le droit de substitution : enquête auprès de pharmacien d'officine et de patients en Haute-Garonne.
- [47] M.A SNOUSSI Zoulikha ; LA POLITIQUE PUBLIQUE DU MEDICAMENT EN ALGERIE : OUVERTURE VERSUS PROTECTIONNISME
- [48] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Sécurité Sociale, "Présentation des réformes en cours en Algérie en Matière d'assurance maladie", 2011, pp18-19.
- [49] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Sécurité Sociale, "Présentation des réformes en cours en Algérie en Matière d'assurance maladie", 2011, p20.

Annexes

Annexe 01 : Questionnaire pour les patients

1. Quel est votre sexe ?

- Homme
- Femme

2. Votre âge ?

- Entre 18 et 30 ans
- Entre 31 et 45 ans
- Entre 46 et 60 ans
- Plus de 60 ans

3. Quelle est votre activité professionnelle ?

- Employé
- Retraité
- Etudiant
- Inactivité

4. D'une manière générale, connaissez-vous les médicaments génériques ?

- Oui
- Non

5. Vos informations sur les médicaments génériques proviennent de :

- Pharmaciens
- Médecins
- Médias et internet
- Amis/Famille

6. Globalement, vous estimez-vous bien informé ?

- Très bien
- Bien
- Peu
- Pas du tout

7. Suivez-vous un traitement au long cours ? (Maladie chronique)

- Oui
- Non

8. Si oui, citez au moins un nom commercial utilisé dans votre traitement :

.....

9. Votre médecin vous a-t-il déjà prescrit des médicaments génériques ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

10. Votre pharmacien vous a-t-il déjà substitué un médicament par son générique ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

11. Pensez-vous qu'ils sont plus efficaces que les princeps ?

- Identique au princeps
- Moins efficaces
- Plus efficace

12. Avez-vous plus confiance dans les génériques si c'est votre médecin qui vous les prescrit ?

- Oui
- Non
- Je m'en doute

13. Si vous utilisez un médicament générique en général, c'est parce que :

- Mon médecin me les a prescrits
- Mon pharmacien me les a délivrés
- J'en fais la demande

14. Pour quelles raisons les utilisez-vous ?

- Ils sont aussi efficaces que le princeps
- Ils sont plus économiques
- Je les tolère bien
- L'indisponibilité du médicament princeps
- Je n'y attache pas d'importance

15. Si vous les refusez, c'est parce que :

- Ils sont moins efficaces

- Vous avez eu des effets secondaires
- Pour ne pas changer vos habitudes
- Pour encourager les laboratoires à améliorer la qualité de ses génériques
- Les noms sont souvent trop compliqués

**16. Les médicaments génériques sont identiques au médicament d'origine (princeps):
même molécule active et même effet thérapeutique, qu'en pensez-vous !**

- Je ne crois pas
- Tout à fait d'accord
- Je m'en doute

**17. Dans le cas où l'Algérie interdit les princeps et ne commercialise que les
médicaments génériques, qu'allez-vous faire dans cette situation ?**

- Oui, je n'ai pas de problème avec les génériques
- Je n'ai pas d'autre choix
- J'exige le princeps même si je le ramène de l'étranger

Annexe 02 : Questionnaire pour les pharmaciens

1. Depuis combien de temps exercez-vous ?

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 15 ans
- Entre 15 et 30 ans
- Plus de 30 ans

2. Estimez-vous les informations destinées aux professionnels de santé sur les médicaments génériques suffisantes ?

- Tout à fait suffisantes
- Satisfaisantes
- Moyennement satisfaisantes
- Peu satisfaisantes

3. Substituez-vous un princeps par un générique dans votre officine ?

- Oui
- Non

4. Les vendeurs de votre officine sont-ils aptes à substituer un princeps par un générique ?

- Oui
- Non

5. Sur quels critères choisissez-vous le générique à délivrer ?

- Disponibilité
- Prix
- Choix du patient
- Efficacité
- Autres...

6. Pensez-vous que la substitution de médicament princeps par un générique peut modifier la relation patient/pharmacien ?

- Oui
- Non

7. Si oui, précisez

- Amélioré

- Dégradé
- Ça dépend le type de substitution

8. Quel est selon vous le facteur limitant la substitution ?

- Le refus de certains prescripteurs
- Le refus de certains patients
- Une hésitation de votre part
- Autres...

9. Quel est votre pourcentage de substitution en termes d'ordonnance pour le mois dernier ?

- Moins de 20%
- Entre 20% et 50%
- Entre 50% et 80%
- Supérieur à 80%
- Pas du tout

10. Avez-vous déjà constaté des problèmes avec les génériques ?

- Des effets secondaires
- Une perte d'efficacité
- Une mauvaise observance due aux génériques
- Aucun
- Autres...

11. Avez-vous déjà des retours patients suite à des problèmes avec les médicaments génériques ?

- Oui
- Non

12. Si oui, les quels ?

.....

Annexe 03 : Questionnaire pour les médecins

1. Depuis combien de temps exercez-vous ?

- Moins de 10 ans
- Entre 10 et 20 ans
- Entre 20 et 30 ans
- Plus de 30 ans

2. Faites-vous confiance aux génériques ?

- Pas du tout
- Un peu
- Plutôt
- Complètement

3. Si vous avez répondu "pas du tout", pouvez-vous préciser ?

.....

4. Prescrivez-vous des génériques à vos patients :

- Oui
- Non

5. Si non, pourquoi ?

.....

6. Sur quels critères prescrivez-vous un générique par rapport à un autre ?

- Habitude
- Efficacité
- Bonne relation avec la firme pharmaceutique
- Autres...

7. Pensez-vous que la substitution de médicament princeps par un générique peut modifier la relation médecin/pharmacien ?

- Oui
- Non

8. Si oui, précisez

- Amélioré

- Dégradé
- Ça dépend le type de substitution

9. Avez-vous un logiciel de substitution ?

- Oui
- Non

10. Prescrivez-vous en DCI (Dénomination Commun Internationale) ?

- Oui
- Non
- Quelques fois

11. Vous sentez-vous bien informé vis à vis des génériques ?

- Un peu
- Suffisamment
- Très bien

12. Avez-vous déjà observé des problèmes avec les génériques ?

- Oui
- Non

13. Si oui, de quel genre ?

- Perte d'efficacité
- Plus d'effets indésirables
- Confusion des patients
- Autres...

Résumé

Le médicament est un produit de consommation utilisé en vue d'une thérapie à court ou à long terme, sa conception, sa fabrication et son administration doivent répondre à des normes de sécurité strictes

Les médicaments génériques sont des copies identiques de médicaments originaux (princeps) ayant la même molécule active et même effet thérapeutique qui sont destinés à se substituer au médicament original.

Cependant, les génériques restent controversés, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, avec remise en cause des essais de bioéquivalence et de leur chaîne de production, notamment à cause de la mondialisation.

Une interrogation sur les freins à l'utilisation des génériques a été mise en place, l'enquête s'appuie sur l'analyse de questionnaire permettant de connaître les attitudes et le ressenti du patient, du pharmacien et du médecin en Algérie.

Les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans l'acceptation des médicaments génériques, une meilleure information et une meilleure communication envers les prescripteurs et les pharmaciens pourraient les encourager à prescrire et à délivrer des génériques, afin d'obtenir une meilleure acceptation de la part des patients.

Titre : Les médicaments génériques : situation actuelle en Algérie

Mots clés : Médicaments générique, confiance, parcours du médicament, acceptation, freins

Abstract

Medicines are consumer products used for short- or long-term therapy. Their design, manufacture and administration must meet strict safety standards.

Generic medicines are identical copies of original medicines (originator drugs) with the same active molecule and therapeutic effect and are intended to replace the original drug.

However, generics remain controversial, particularly for drugs with narrow therapeutic margins, with bioequivalence tests and their production chain being called into question, not least because of globalization.

The survey is based on an analysis of questionnaires designed to ascertain the attitudes and feelings of patients, pharmacists and doctors in Algeria.

Healthcare professionals play a fundamental role in the acceptance of generic drugs, and better information and communication with prescribers and pharmacists could encourage them to prescribe and dispense generics, in order to gain greater acceptance from patients.

Title: Generic medicines: the current situation in Algeria

Key words: Generic drugs, trust, medication pathway, acceptance, obstacles

الملخص

الدواء هو منتج استهلاكي يستخدم للعلاج على المدى القصير أو الطويل، ويجب أن يتوافق تصميمه وتصنيعه وإدارته بمعايير السلامة الصارمة.

الأدوية الجنيسة هي نسخ متطابقة من الأدوية الأصلية بنفس الجزيء الفعال والتأثير العلاجي الذي يهدف إلى استبدال الدواء الأصلي. ومع ذلك، لا تزال الأدوية الجنيسة مثيرة للجدل، خاصة بالنسبة للأدوية ذات الهوامش العلاجية الضيقة، مع تحديات لتجارب المساواة البيولوجية وسلسلة إنتاجها، لا سيما بسبب العولمة.

تم طرح استبيان حول العقبات التي تحول دون استخدام الأدوية الجنيسة، ويستند الطرح إلى تحليل الاستبيان لمعرفة مواقف ومشاعر المريض والصيدلي والطبيب في الجزائر يلعب المهنيون الصحيون دورًا أساسيًا في قبول الأدوية الجنيسة، ويمكن أن يشجعهم تحسين المعلومات والتواصل مع الموصفين والصيدلة على وصف الأدوية الجنيسة و صرفها، لتحقيق قبول أفضل للمريض.

العنوان: الأدوية الجنيسة: الحالة الراهنة في الجزائر.

الكلمات الرئيسية: الأدوية الجنيسة، الثقة، مسار الأدوية، القبول، العقبات