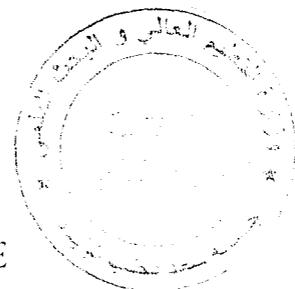


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA -
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



MÉMOIRE
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

***MÉDICAMENTS SOUMIS À AUTORISATION
TEMPORAIRE D'UTILISATION :
EXPÉRIENCE DU CHU FRANTZ FANON DE
BLIDA***

PRÉSENTÉ PAR
**ABDERRAHMANE FAIROUZ
BENAICHA HADJER
YAHIOUCHE SOUHILA**

JUILLET 2013

DIRIGE PAR **Dr. REGGABI KARINE**

MEMBRES DU JURY : **Dr O.BENAZIZ : PRESIDENTE**
Dr K.REGGABI : PROMOTRICE
Dr IMOUDACHE : EXAMINATEUR

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA -
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



MÉMOIRE
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

***MÉDICAMENTS SOUMIS À AUTORISATION
TEMPORAIRE D'UTILISATION :
EXPÉRIENCE DU CHU FRANTZ FANON DE
BLIDA***

PRÉSENTÉ PAR
**ABDERRAHMANE FAIROUZ
BENAICHA HADJER
YAHIOUCHE SOUHILA**

JUILLET 2013

DIRIGE PAR **Dr. REGGABI KARINE**

MEMBRES DU JURY : Dr O.BENAZIZ : PRESIDENTE
Dr K.REGGABI : PROMOTRICE
Dr IMOUDACHE : EXAMINATEUR

REMERCIEMENTS

Avant tout nous remercions Allah le tout puissant pour nous avoir guidées et permis de compléter ce travail.

Nos sincères remerciements sont exprimés à notre promotrice Docteur **REGGABI** Karine, pour la qualité de son encadrement, ses connaissances approfondies en pharmacologie, ses critiques constructives ainsi que ses nombreux conseils qui nous ont été d'une aide précieuse. Son soutien et sa disponibilité nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous exprimons notre gratitude au Professeur Boukari Rachida chef de service de pédiatrie pour son aimable accueil dans son service, sa coopération et pour avoir répondu à toutes nos questions.

Nous tenons aussi à remercier tous les médecins de CHU Frantz-fanon de Blida qui nous ont permis de mener à bien notre recherche en répondant à nos questions et en remplissant les formulaires distribués, ainsi que le personnel de la pharmacie centrale pour leur coopération.

Nous remercions également la responsable des ATU au niveau du MSPRH pour son accueil et les informations données.

Enfin, nous n'oublions pas de rendre un grand hommage à nos parents qui ont toujours su être présent pour nous, nous supporter et nous conseiller à tout moment dans le besoin. Nous remercions aussi nos frères et nos sœurs pour leur soutien et leur encouragement.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ❖ **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
- ❖ **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ❖ **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé.
- ❖ **ASMR** : Amélioration du Service Médical Redu.
- ❖ **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation.
- ❖ **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.
- ❖ **CAC** : Centre Anti-Cancer de Blida
- ❖ **CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire.
- ❖ **DCI** : Dénomination Commune Internationale.
- ❖ **DMF** : Drug Master File.
- ❖ **EAPs** : Early Access Programmes ou programmes d'accès précoce.
- ❖ **HBB** : Unité Hassiba Ben Bouali.
- ❖ **IPA** : Institut Pasteur d'Algérie.
- ❖ **LNCPP** : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
- ❖ **MSPRH** : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.
- ❖ **NDA** : New Drug Application.
- ❖ **NDS** : New Drug Submission.
- ❖ **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- ❖ **PCH** : Pharmacie Centrale des Hôpitaux.
- ❖ **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit.

LISTE DES FIGURES

FIGURE T1 : SCHÉMA DU CIRCUIT DES ATU EN ALGÉRIE.....	23
FIGURE T2 : SCHÉMA DU CIRCUIT DES ATU EN FRANCE	30
FIGURE P1 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU PAR ANNÉE DE SEPTEMBRE 2007 À JUIN 2013	38
FIGURE P2 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU PAR SERVICE.....	41
FIGURE P3 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU PAR PRODUIT.....	43
FIGURE P4 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU EN FONCTION DU NOMBRE DE PATIENTS BÉNÉFICIAIRES.....	47
FIGURE P5 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU EN FONCTION DU NOMBRE DE PATIENTS BÉNÉFICIAIRES ET DE LA PÉRIODE À LAQUELLE LA DEMANDE A ÉTÉ FAITE	48
FIGURE P6 : RÉPARTITION DU TYPE DE RÉPONSE DU MSPRH AUX DEMANDES D'ATU ÉMANANT DU CHU FRANTZ FANON POUR CHAQUE ANNÉE DE 2007 À 2013	50
FIGURE P7 : RÉPARTITION EN POURCENTAGE DES DEMANDES D'ATU EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'ENVOI DE LA DEMANDE PAR LE CHU FRANTZ FANON ET LA RÉPONSE DU MSPRH	52
FIGURE P8 : RÉPARTITION EN POURCENTAGE DES DEMANDES D'ATU AUTORISÉES EN FONCTION DES DU DÉLAI ÉCOULÉ ENTRE L'ENVOI DU BON DE COMMANDE À LA PCH ET LA RÉCEPTION DES PRODUITS.....	54
FIGURE P9 : RÉPARTITION EN POURCENTAGE DES RÉPONSES POSITIVES AUX DEMANDES D'ATU EN FONCTION DU TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'ENVOI DE LA DEMANDE D'ATU AU MSPRH ET LA RÉCEPTION DE LA COMMANDE	56
FIGURE P10 : REPRÉSENTATION EN HISTOGRAMMES DU NOMBRE ET DU POURCENTAGE DE QUESTIONNAIRES DISTRIBUÉS AINSI QUE DE RÉPONSES AU QUESTIONNAIRE.....	61
FIGURE P11 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI CONNAISSENT LA NOMENCLATURE NATIONALE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES EN ALGÉRIE.....	63
FIGURE P12 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI ONT EN LEUR POSSESSION UNE VERSION DE LA NOMENCLATURE	63
FIGURE P13 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI SE RÉFÈRENT LA NOMENCLATURE DANS LEUR EXERCICE PROFESSIONNEL	63
FIGURE P14 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI RENCONTRENT DES PROBLÈMES POUR ACCÉDER À LA NOMENCLATURE.....	64
FIGURE P15 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI CONNAISSENT L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION	64
FIGURE P16 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI REÇOIVENT ASSEZ D'INFORMATIONS CONCERNANT LES ATU	64
FIGURE P17 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI ONT DÉJÀ RÉDIGÉ UN FORMULAIRE DE DEMANDE D'ATU	65
FIGURE P18 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI ONT VU LEURS DEMANDES D'ATU ACCORDÉES A CHAQUE FOIS.....	65
FIGURE P19 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI ONT REÇU LES PRODUITS A CHAQUE FOIS.....	65
FIGURE P20 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI ONT REÇU LES PRODUITS DANS UN DÉLAI RAISONNABLE	66
FIGURE P21 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI ONT ESTIMÉ AVOIR REÇU LES PRODUITS TROP TARD	66
FIGURE P22 : POURCENTAGE DE MÉDECINS QUI CONNAISSENT L'ARRÊTÉ N°02 DU 8 JANVIER 2013.....	66

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU T1 : COMPARAISON ENTRE L'APPLICATION DE L'ATU EN ALGÉRIE ET EN FRANCE	31
TABLEAU P1 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU PAR ANNÉE DE SEPTEMBRE 2007 À JUIN 2013	38
TABLEAU P2 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU PAR SERVICE.....	40
TABLEAU P3 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU PAR PRODUIT	42
TABLEAU P4 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU EN FONCTION DU NOMBRE DE PATIENTS BÉNÉFICIAIRES	46
TABLEAU P5 : RÉPARTITION DES DEMANDES D'ATU EN FONCTION DU NOMBRE DE PATIENTS BÉNÉFICIAIRES ET DE LA PÉRIODE À LAQUELLE LA DEMANDE A ÉTÉ FAITE	48
TABLEAU P6 : RÉPARTITION DU TYPE DE RÉPONSE DU MSPRH AUX DEMANDES D'ATU ÉMANANT DU CHU FRANTZ FANON POUR CHAQUE ANNÉE DE 2007 À 2013	50
TABLEAU P7 : RÉPARTITION EN POURCENTAGE DES DEMANDES D'ATU EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE TEMPS ÉCOULÉ ENTRE L'ENVOI DE LA DEMANDE PAR LE CHU FRANTZ FANON ET LA RÉPONSE DU MSPRH	52
TABLEAU P8 : RÉPARTITION EN POURCENTAGE DES DEMANDES D'ATU AUTORISÉES EN FONCTION DU DÉLAI ÉCOULÉ ENTRE L'ENVOI DU BON DE COMMANDE À LA PCH ET LA RÉCEPTION DES PRODUITS	54
TABLEAU P9 : RÉPARTITION EN POURCENTAGE DES RÉPONSES POSITIVES AUX DEMANDES D'ATU EN FONCTION DU DÉLAI ÉCOULÉ ENTRE L'ENVOI DE LA DEMANDE D'ATU AU MSPRH ET LA RÉCEPTION DE LA COMMANDE	56
TABLEAU P10 : RÉPARTITION DES RÉPONSES AUX QUESTIONNAIRES DISTRIBUÉS PAR SERVICE :	60
TABLEAU P11 : RÉPONSES DES MÉDECINS AU QUESTIONNAIRE	62
TABLEAU P12 : CARACTÉRISTIQUES DES DEMANDES D'ATU EFFECTUÉES PAR LE SERVICE DE PÉDIATRIE DE LA CLINIQUE HBB SELON LES DONNÉES RÉCOLTÉES AU NIVEAU DE CE SERVICE	71
TABLEAU P13 : RÉSUMÉ DU CAS CLINIQUE	74
TABLEAU P14 : CAS CLINIQUE - PRÉSENTATION DU MÉDICAMENT OBJET DE LA DEMANDE D'ATU	74
TABLEAU P15 : RÉSUMÉ DES ÉTAPES DE LA DÉMARCHÉ DE DEMANDE D'ATU POUR LA TERLIPRESSINE FORMULÉE PAR LE SERVICE DE PÉDIATRIE DE LA CLINIQUE HBB	75

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Arrêté N° 2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.

Annexe 2 : Arrêté N° 013 / MSPRH / 10 du 10 mai 2010 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.

Annexe 3 : Loi N° 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi N° 85-05 du 16 janvier 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé (Chapitre II : Enregistrement, Homologation et Nomenclatures Nationales et Hospitalières).

Annexe 4 : Arrêté N° 02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013 (articles 1 à 4, sans annexe).

Annexe 5 : Questionnaire distribué aux médecins du CHU Frantz Fanon de Blida.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ET OBJECTIFS	1
PARTIE THÉORIQUE	4
CHAPITRE 1 : LE MÉDICAMENT	4
1- Définition :	4
2- Développement du médicament :	5
3- Enregistrement et Autorisation de Mise sur le Marché :	7
3-1- Dossier d'enregistrement :	8
3-2- Instruction du dossier :	9
3-3- Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques :	9
CHAPITRE 2 : AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION.....	11
1- Définition de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation :	11
2- Historique :	11
3- Autorisation Temporaire d'Utilisation en Algérie :	12
3-1- Définition de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation en Algérie :	13
3-2- Évolution de la législation et de la réglementation concernant les ATU en Algérie :	13
3-3- Application des textes législatifs et réglementaires relatifs aux médicaments soumis à Autorisation Temporaire d'Utilisation en Algérie :	14
3-3-1- Médicaments concernés par les ATU :	15
3-3-2- Types d'Autorisations Temporaires d'Utilisation :	15
3-3-3- Intervenants :	16
3-3-4- Formulaire de demande d'ATU :	17
3-3-5- Bénéficiaire de l'autorisation temporaire d'utilisation :	19
3-3-6- Durée de validité de l'autorisation temporaire d'utilisation :	19
3-3-7- Décision d'octroi d'une autorisation temporaire d'utilisation :	20
3-4- Résumé du circuit d'obtention d'un médicament soumis à ATU en Algérie basé sur l'expérience du CHU Frantz Fanon de Blida :	21
4- Autorisation Temporaire d'Utilisation en France :	24
4-1- Législation et réglementation :	24
4-2- Conditions de délivrance et médicaments concernés :	25
4-3- Types d'ATU :	26
4-3-1- ATU nominative :	26
4-3-2- ATU de cohorte :	26
4-4- Circuit de l'ATU en France :	26

4-4-1- Évaluation de la demande d'ATU et décision :.....	26
4-4-1-1- ATU nominative:.....	26
4-4-1-2- ATU cohorte:.....	27
4-4-2- Délais de réponse aux demandes d'ATU :.....	28
4-4-3-Procédure d'obtention et d'importation des médicaments soumis à ATU :.....	28
4-5- Durée de l'ATU et poursuites de traitement :.....	29
4-6-Retrait ou suspension de l'ATU :.....	29
5- Comparaison entre l'application de l'ATU en Algérie et en France :.....	31
PARTIE PRATIQUE.....	35
1- Présentation :.....	35
2- Analyse des données pratiques :.....	37
2-1-Première partie : Analyse des demandes d'ATU.....	37
2-1-1- Répartition des demandes d'ATU par année de septembre 2007 à juin 2013 :.....	38
2-1-1-1- Présentation des données :.....	38
2-1-1-2- Discussion et interprétation :.....	39
2-1-2- Répartition des demandes d'ATU par service :.....	40
2-1-2-1- Présentation des données :.....	40
2-1-2-2- Discussion et interprétation :.....	41
2-1-3- Répartition des demandes d'ATU par produit :.....	42
2-1-3-1- Présentation des données :.....	42
2-1-3-2- Discussion et interprétation :.....	44
2-1-4- Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires :.....	46
2-1-4-1- Présentation des données :.....	46
2-1-4-2- Discussion et interprétation :.....	47
2-1-5- Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires et de la période à laquelle la demande a été faite :.....	48
2-1-5-1- Présentation des données :.....	48
2-1-5-2- Discussion et interprétation :.....	49
2-1-6- Répartition du type de réponse du MSPRH aux demandes d'ATU émanant du CHU Frantz Fanon pour chaque année de 2007 à 2013 :.....	50
2-1-6-1- Présentation des données :.....	50
2-1-6-2- Discussion et interprétation :.....	51
2-1-7- Répartition des demandes d'ATU en fonction de l'intervalle de temps écoulé entre l'envoi de la demande par le CHU Frantz Fanon et la réponse du MSPRH :.....	52
2-1-7-1- Présentation des données :.....	52

2-1-7-2- Discussion et interprétation :.....	53
2-1-8- Répartition en pourcentage des demandes d'ATU autorisées en fonction du délai écoulé entre l'envoi du bon de commande à la PCH et la réception des produits :.....	53
2-1-8-1- Présentation des données :	53
2-1-8-2- Discussion et interprétation :.....	55
2-1-9- Répartition des réponses positives aux demandes d'ATU en fonction du temps écoulé entre l'envoi de la demande d'ATU au MSPRH et la réception de la commande :.....	55
2-1-9-1- Présentation des données :	55
2-1-9-2- Discussion et interprétation :.....	57
2-1-10- Conclusion :.....	57
2-2- Deuxième partie : Analyse des résultats du questionnaire.....	60
2-2-1- Distribution des questionnaires :.....	60
2-2-1-1- Présentation des données :	60
2-2-1-2- Discussion et interprétation :.....	61
2-2-2- Réponses aux questionnaires :.....	62
2-2-2-1- Présentation des résultats :	62
2-2-2-2- Discussion et interprétation :.....	67
2-2-3- Conclusion :.....	68
2-3- Troisième partie : Analyse des demandes d'ATU du service de pédiatrie.....	70
2-3-1- Demandes d'ATU effectuées par le service de Pédiatrie :	71
2-3-1-1- Présentation des données :	71
2-3-1-2- Discussion et interprétation :.....	72
2-3-2- Cas clinique :.....	73
2-3-2-1- Présentation des données :	73
2-3-2-2- Discussion et interprétation :.....	76
2-3-3-Conclusion :	77
CONCLUSION GÉNÉRALE ET RECOMMANDATIONS :.....	78
RÉSUMÉ.....	81

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Le médicament que le patient considère depuis toujours comme la substance «*Merveilleuse*» susceptible de le guérir, ou tout au moins de le soulager, a connu d'extraordinaires développements au cours du temps. L'homme a commencé par prendre des plantes comme traitement curatif ou préventif à l'égard des maladies. Par la suite, l'évolution de la recherche scientifique a permis la conception et la fabrication de médicaments synthétiques aux performances améliorées et/ou aux effets indésirables mieux contrôlés, jusqu'à l'apparition récente des médicaments issus des biotechnologies.

Au début du 20^{ème} siècle n'étaient considérés comme médicaments qu'une douzaine de produits de synthèse et une centaine de produits naturels. (2)

Aujourd'hui, des centaines de produits de synthèse sont disponibles et des molécules du vivant, des protéines, sont utilisées comme médicament.

A l'heure actuelle, face aux grands progrès thérapeutiques, la vocation des entreprises du médicament est de développer, produire et diffuser les médicaments nécessaires pour améliorer le bien-être des individus et sauver des vies. Ces médicaments répondent à une définition précise, obéissent à une réglementation très stricte, et s'inscrivent dans un circuit hautement qualifié et surveillé.

Dans les différents pays du monde, pour pouvoir être utilisé à grande échelle, un médicament doit avoir obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). C'est l'équivalent de l'étape d'enregistrement en Algérie. (13)

En Algérie, suivant l'exemple de nombreux autres pays, un médicament enregistré est inscrit à la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques.

Il arrive cependant que des médicaments soient utilisés sans AMM, en cas de maladies orphelines par exemple ou pour traiter certaines pathologies graves en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles ou inscrites à la nomenclature nationale. Ces médicaments peuvent alors être utilisés dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation ou ATU.

Ceci permet un accès précoce aux nouvelles molécules dans le cas de maladies graves en situation d'échec thérapeutique. L'ATU permet dans la plupart du temps, l'accès à certains médicaments avant l'obtention de l'AMM, donc avant leur commercialisation. Il s'agit donc de médicaments en cours de développement. (5)

Il peut aussi s'agir de médicaments déjà commercialisés dans un pays étranger mais n'ayant pas encore d'AMM dans le pays qui octroie l'ATU.

En Algérie, cette disposition a été mise en application pour la première fois en 2007, suite à la publication, le 16 septembre 2007, de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (Annexe 1).

L'objectif de notre mémoire, en plus de nous initier à la recherche bibliographique et à la collaboration avec le corps médical, est de faire le point sur la situation des médicaments soumis à Autorisation Temporaire d'Utilisation et de relever les problèmes rencontrés sur le terrain, en nous basant sur l'expérience du CHU de Blida.

En effet, la méconnaissance de cette alternative par certains prescripteurs et la lenteur des procédures administratives sont sans doute à l'origine de la privation de nombreux patients en situation d'impasse thérapeutique, d'alternatives thérapeutiques qui pourraient nettement améliorer leur état de santé et peut-être sauver leur vie.

Il est donc primordial de rassembler un maximum d'informations concernant ce chapitre et d'en assurer la large diffusion au sein du corps médical d'une part et d'attirer l'attention des autorités compétentes sur les difficultés rencontrées d'autre part.

Le travail présenté dans ce mémoire est divisé en deux parties, l'une théorique et l'autre pratique.

La partie théorique aborde le médicament depuis le développement d'une nouvelle molécule jusqu'à sa mise sur le marché dans un premier chapitre puis traite de l'ATU et permet d'établir une comparaison entre la situation des médicaments soumis à ATU en Algérie et celle en France dans un second chapitre.

La partie pratique est consacrée aux données récoltées au niveau du CHU de Blida.

Dans un premier temps, les chiffres concernant les demandes d'ATU émanant des différents services sont traités.

Puis les résultats d'une enquête menée auprès des prescripteurs et dont le principal objectif était de se faire une idée des connaissances des cliniciens sur la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques et les médicaments soumis à ATU, sont présentés.

Enfin, l'exposé plus détaillé des demandes d'ATU du service de Pédiatrie de la clinique Hassiba Ben Bouali (HBB), et la présentation d'un cas clinique suivi au sein de ce service permettent d'illustrer le travail présenté en amont.

PARTIE THÉORIQUE

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE 1 : LE MÉDICAMENT

1- Définition :

De par son statut, le médicament doit être différencié des autres produits. Pour cela, une définition juridique précise en a été donnée.

En Algérie, la loi N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé l'a défini comme suit dans ses articles 170 et 171 :

« Art. 170. - On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques. »

« Art. 171. - Sont également assimilés à des médicaments :

- les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministre chargé de la santé ;
- les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine. »

La loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé a élargi le domaine de définition du médicament en modifiant les deux articles précédemment cités comme suit :

« Art. 4. — Les dispositions de l'article 170 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 170. - On entend par médicament, au sens de la présente loi :

- toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ;
- toute préparation magistrale de médicament préparé extemporanément en officine en exécution d'une prescription médicale ;
- toute préparation hospitalière préparée sur prescription médicale et selon les indications d'une pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique ou médicament générique disponible ou adapté, dans la pharmacie d'un établissement de santé et destiné à y être dispensé à un ou plusieurs patients ;

- toute préparation officinale de médicament préparé en officine selon les indications de la pharmacopée ou du formulaire national des médicaments et destinée à être dispensée directement au patient ;
- tout produit officinal divisé défini comme étant toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable indiquée dans la pharmacopée, préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique qui assure sa division au même titre que l'officine ou la pharmacie hospitalière ;
- toute spécialité pharmaceutique préparée à l'avance, présentée selon un conditionnement particulier et caractérisée par une dénomination spéciale ;
- tout générique qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique sans indications nouvelles et qui est interchangeable avec le produit de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ;
- tout allergène qui est tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunitaire à un agent allergisant ;
- tout vaccin, toxine ou sérum qui sont tout agent destiné à être administrés à l'homme dans le but de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;
- tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides ;
- tout produit stable dérivé du sang ;
- tout concentré d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- les gaz médicaux » ».

2- Développement du médicament :

Un médicament est le résultat de nombreuses années de recherche, en passant par les essais sur les animaux puis sur l'homme. Le processus qui permet de parvenir à la commercialisation d'un nouveau médicament est long et difficile. Ce parcours est également semé d'embûches réglementaires.

La création d'un nouveau médicament est basée sur la recherche et le développement. La recherche pharmaceutique a pour but de trouver des molécules actives. Ces molécules sont d'abord testées sur l'animal de laboratoire (essais précliniques). Elles sont, par la suite introduites chez l'homme pour s'assurer de leur innocuité et de leur efficacité (essais cliniques). Lorsque les diverses phases de développement s'avèrent concluantes, le produit acquiert le statut de médicament en même temps que l'AMM.

La conception et la découverte de la molécule : se fait par modélisation informatique, criblage, observation de médecines traditionnelles, étude des caractéristiques des plantes ou substances naturelles, et parfois par les faveurs du hasard lors d'observations cliniques.

A moment donné de son développement, la molécule est brevetée.

Le brevet représente un titre de propriété des droits intellectuels permettant l'exploitation commerciale d'un médicament.

La protection des droits intellectuels est attribuée pour une durée maximale de 20 ans.

La phase préclinique : au cours de laquelle le futur médicament est expérimenté sur l'animal pour tester son efficacité. Des essais de toxicologie expérimentale sont également réalisés afin de s'assurer de son innocuité. Elle prend en compte aussi la recherche de la forme d'administration du médicament la plus adaptée. Ensuite, des études pharmacocinétiques et du métabolisme in vivo sont réalisées. (2)

Les essais cliniques : la mise à disposition d'un nouveau médicament ne pourrait se faire sans cette étape essentielle de la recherche biomédicale, notamment les phases I, II et III au cours desquelles se fait, dans un premier temps, l'évaluation de la tolérance chez l'être humain sur un petit nombre de volontaires sains, puis l'évaluation de l'efficacité sur des patients. Plusieurs aspects pharmacologiques et toxicologiques sont pris en charge durant cette phase clinique et les résultats de ces essais effectués sur plusieurs centaines de volontaires (sains et malades) sont scrupuleusement étudiés. Ces essais cliniques font l'objet d'une standardisation internationale reconnue par tous les pays. (11)

Les résultats des essais cliniques et du développement pharmaceutique et industriel constituent le dossier d'AMM. Après l'obtention de l'AMM pour un médicament donné, et donc au cours de la phase post-commercialisation, la firme pharmaceutique peut lancer, de sa propre initiative ou sur la demande de l'autorité compétente, une étude de phase IV. Celle-ci permet de tester le nouveau médicament sur une population beaucoup plus importante afin d'évaluer les effets à long terme, les complications tardives, les doses optimales ou encore de voir ses effets dans d'autres indications. (2)

Les études menées à ce stade portent donc autant sur la recherche d'effets bénéfiques nouveaux que sur le dépistage d'effets indésirables. Cette dernière phase caractérise la pharmacovigilance.

Après l'expiration du brevet, la vie du médicament breveté continue. Cette molécule pourra en effet être retrouvée sur le marché soit sous son nom de marque original ou sous un nom de générique.

Tout au long de sa vie, de nouvelles indications peuvent être trouvées pour le médicament et devront faire l'objet d'une nouvelle AMM. (6)

3- Enregistrement et Autorisation de Mise sur le Marché :

L'AMM relative à des molécules innovantes est connue sous l'appellation NDA (New Drug Application) aux États-Unis et sous NDS (New Drug Submission) au Canada. (2)

L'enregistrement des médicaments constitue une activité fondamentale des autorités réglementaires de chaque pays dans le domaine de la gestion des médicaments.

Les dispositions juridiques et réglementaires relatives à l'AMM des médicaments ont pour but de garantir la qualité, l'efficacité et l'innocuité du produit pharmaceutique destiné à être délivré au public.

Les préparations magistrales, officinales ou galéniques à l'usage de la médecine humaine, préparées par le pharmacien dans son officine au détail et sans publicité ne sont pas soumises à l'enregistrement.

L'enregistrement comporte une série de procédures différentes mais complémentaires. C'est un système complet qui suppose la disponibilité de données adéquates sur les investigations pharmaceutiques, pharmacologiques, toxicologiques, thérapeutiques et cliniques, ainsi que d'un personnel capable de les évaluer et de les analyser. Lorsqu'il s'agit d'un médicament générique, des études de bioéquivalence sont souvent nécessaires. (8)

En Algérie, la recherche et le développement dans le domaine pharmaceutique n'ont jusqu'à présent pas abouti à la mise sur le marché de molécules innovantes. Les molécules qui sont commercialisées, qu'elles soient importées ou fabriquées localement, ont toutes obtenues au préalable une AMM dans leur pays d'origine. La commercialisation d'un médicament se fait après obtention d'une décision d'enregistrement à la Nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques, délivrée par le ministre chargé de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature.

Selon les articles 174 et 176 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé modifiés et complétés par l'article 9 et 12 de la loi n° 08-13 du 20 juillet 2008 (Annexe 3) :

« Art. 9. — Les dispositions de *l'article 174* de la loi N°85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 174. — Afin de protéger ou de rétablir la santé des citoyens, d'assurer l'exécution des programmes et des campagnes de prévention, de diagnostiquer et de traiter les malades et de protéger la population contre l'utilisation de produits non autorisés, les praticiens médicaux ne peuvent prescrire et utiliser que les médicaments enregistrés et les produits pharmaceutiques homologués, à usage de la médecine humaine, figurant sur les nomenclatures nationales y afférentes ou les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation » ».

« Art. 12. — Les dispositions de l'article 176 de la loi N°85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit :

« Art. 176. — Ne peuvent être importés, ni délivrés au public, sur le territoire national, que les médicaments enregistrés ou autorisés et les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux homologués à usage de la médecine humaine » ».

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. Cette instance travaille en collaboration avec le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP). (8)

L'Agence Nationale du Médicament dont la création est évoquée dans l'article 7 de la loi n° 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé et au sein de laquelle une commission d'enregistrement des médicaments a été créée devrait donc être chargée de l'enregistrement des médicaments, mais cette agence n'a pas encore vu le jour.

3-1- Dossier d'enregistrement :

Le fabricant ou l'importateur doit faire officiellement la demande d'enregistrement au Ministre chargé de la santé sur un formulaire établi à cet effet et joindre un dossier scientifique et technique.

Ce dossier comprend :

- Les données relatives à la fabrication et au conditionnement.
- Les données relatives au contrôle physico-chimique et biologique.
- Les données microbiologiques.
- Les données pharmaceutiques et toxicologiques.
- Les données chimiques.
- Une note d'intérêt économique et thérapeutique faisant ressortir l'amélioration du service médical rendu (ASMR).
- 10 échantillons du modèle vendu.
- Au préalable, le demandeur doit justifier qu'il dispose effectivement des locaux, installations et procédés de fabrication et de contrôle de nature à assurer la qualité du produit conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF), de conditionnement et de stockage.

Les médicaments génériques sont dispensés par décret des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques. Ils restent cependant soumis aux essais physico-chimiques et microbiologiques.

Pour certains médicaments génériques, il peut être demandé de présenter un dossier de bioéquivalence in vivo avec une spécialité présente sur le marché.

3-2- Instruction du dossier :

Cette instruction se réalise par l'examen du dossier scientifique et technique fourni par le fabricant ou l'importateur ainsi que par les expertises du produit.

Les expertises sont confiées à des experts ou organismes agréés par le Ministre chargé de la santé. Elles consistent essentiellement à vérifier que le médicament objet de la demande d'enregistrement possède bien la composition et les caractéristiques indiquées dans le dossier scientifiques et technique mais surtout à évaluer les risques de toxicité et d'inefficacité.

Lorsque le dossier est jugé conforme et que la spécialité pharmaceutique a fait la preuve de son innocuité et de son efficacité, l'autorisation de mise sur le marché est accordée. Celle-ci est délivrée pour une durée de 5 ans renouvelable, permettant ainsi de réviser les données techniques et scientifiques.

3-3- Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques :

Elle est définie par l'article 5 du décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine comme étant le recueil des produits pharmaceutiques enregistrés. Ces derniers peuvent être soit des produits autorisés à être fabriqués localement, soit des produits importés.

Cette nomenclature est mise à jour continuellement par l'inscription de nouveaux produits, le non renouvellement d'enregistrement ou le retrait de certains produits.

Elle fait mention pour tous les produits :

- De la dénomination commune internationale (DCI).
- De la dénomination spéciale.
- De la forme pharmaceutique et du dosage en principe(s) actif(s).
- De la restriction d'utilisation, le cas échéant.

C'est la commission nationale de nomenclature qui est chargée d'établir la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques et d'étudier l'ensemble du dossier d'AMM.

Cette commission est présidée par le ministre chargé de la santé, et composée de plus de 47 membres représentés par :

- Des responsables des programmes d'actions sanitaires.
- Des spécialistes en médecine, chirurgie, biologie et chirurgie dentaire.
- Des praticiens médicaux de santé publique.
- Un représentant de l'industrie pharmaceutique nationale
- Des spécialistes en pharmacologie clinique.
- Des représentants du laboratoire national de contrôle de qualité.
- Le président de la fédération nationale des praticiens privés et trois représentants.
- Le président de l'association des pharmaciens et trois représentants.

Cette commission nationale de la nomenclature est chargée conformément au décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine d'étudier l'ensemble du dossier de demande de mise sur le marché d'un médicament, d'en évaluer les résultats d'expertise et de contrôler leurs exécutions effectives.

Au terme de cette étude, elle propose au ministre chargé de la santé l'inscription du médicament à la nomenclature nationale.

Elle est également chargée de donner un avis et de faire des propositions au ministre de la santé concernant la mise à jour périodique de la nomenclature.

CHAPITRE 2 : AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

1- Définition de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation :

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation ou ATU est un mode d'accès particulier aux médicaments dont la procédure (et parfois même l'appellation) diffère d'un pays à l'autre.

Il s'agit globalement d'une procédure qui permet à certaines catégories de malades d'utiliser des médicaments n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché. En effet, l'utilisation à titre exceptionnel de certains médicaments est permise avant obtention de l'AMM, lorsque ceux-ci sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ou lorsque leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Cela concerne aussi des médicaments ayant une AMM dans un pays étranger et destinés à être utilisés chez des patients atteints de maladies rares.

Ce mode d'accès particulier aux médicaments est aussi appelé « usage compassionnel » dans certains pays.

2- Historique :

A l'échelle européenne, la France se distingue par sa position de pionnière en ce qui concerne les EAPs (Early Access Programmes ou programmes d'accès précoce aux molécules en cours de développement) et par l'existence d'un cadre réglementaire très précis concernant les ATU. (3)

La réglementation sur les autorisations temporaires d'utilisation a été créée en France en 1994 par l'AFSSAPS ou Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ex-Agence du médicament). (9)

Le développement de la pandémie du SIDA dans les années 1980 et l'engagement des associations de lutte contre le SIDA pour la mise à disposition de nouveaux principes actifs aux patients atteints ont contribué à sa mise en place. (7) (12)

Ce statut a permis d'obtenir, à titre payant, des médicaments dépourvus d'AMM en France. (7)

En 1990, un décret (N° 90-872 du 27 septembre 1990) portant application de la loi Huriet (loi parue en 1988, concernant les essais cliniques) prévoit qu'à titre dérogatoire et dans certaines situations particulières, le promoteur d'un essai clinique puisse vendre le médicament pour des patients ne pouvant être inclus dans des essais cliniques.

C'est en 1992 qu'une loi offre la possibilité de mise à disposition de médicaments sans AMM, médicaments importés ou en cours d'expérimentation.

En 1994 enfin, un rapport propose d'adapter les nouvelles dispositions réglementaires du code de santé publique pour permettre un plus large et plus rapide accès des patients aux médicaments n'ayant pas encore reçu d'AMM et d'améliorer les procédures de mise à disposition des médicaments du SIDA en pré- AMM. C'est ainsi que cette même année, un décret (N° 94-568 du 8 juillet 1994) relatif aux utilisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain est publié. Quelques modifications ont par la suite été apportées. (7) (10)

Depuis sa mise en place, cette procédure a permis de faire face à des situations intolérables où des personnes allaient mourir faute de traitements. (12)

En effet, l'usage compassionnel des nouveaux médicaments anti-VIH bénéficiant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation a permis, en France, de sauver des vies avant la mise sur le marché de ces médicaments. (7)

De nombreux autres pays européens ont suivi l'exemple de la France (Italie, Belgique, ...) et ont fait en sorte de mettre à disposition des patients des produits n'ayant pas encore obtenu d'AMM lorsque la situation l'impose.

En Algérie, ça n'est qu'en 2007 que les autorisations temporaires d'utilisation des médicaments sont évoquées pour la première fois dans l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.

Aujourd'hui, dans le monde, les ATU continuent de répondre aux besoins des personnes vivant avec le VIH/SIDA, et leur utilisation a été généralisée à de nombreuses autres situations d'impasse thérapeutique.

En vue de trouver un équilibre entre les impératifs de sécurité dans l'usage des médicaments et les besoins des personnes atteintes de pathologies graves en matière d'accès à des médicaments innovants, les réglementations ont permis de garantir le maintien de l'accès à ces ATU.

3- Autorisation Temporaire d'Utilisation en Algérie :

En Algérie, suivant l'exemple d'autres pays, les praticiens peuvent utiliser, dans certaines situations particulières, des médicaments non enregistrés en Algérie, qui sont soumis à une autorisation temporaire d'utilisation délivrée par le ministère de la santé pour une période limitée.

3-1- Définition de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation en Algérie :

En Algérie, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation est définie par l'article 2 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 du 10 mai 2010 (Annexe 2) relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation comme suit :

« On entend par autorisation temporaire d'utilisation une dérogation d'importation pour un médicament enregistré dans son pays d'origine et qui présente des preuves suffisantes d'efficacité et de sécurité. Elle est délivrée au profit d'un patient nommément désigné ».

Il s'agit donc d'une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments qui ne sont pas enregistrés en Algérie mais qui ont obtenu leur AMM dans leurs pays d'origine.

La notion de « patient nommément désigné » faisant allusion aux ATU nominatives a été introduite dans l'arrêté N°013/MSPRH/10 alors qu'elle n'existait pas dans celui N°2324 / MSPRH / MIN

3-2- Évolution de la législation et de la réglementation concernant les ATU en Algérie :

En Algérie, la loi N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé ne traitait pas des médicaments soumis à ATU. Dans son article 174, il est énoncé que « ... Les praticiens ne peuvent prescrire et utiliser que les produits pharmaceutiques figurant sur les nomenclatures nationales établies par la commission nationale de nomenclature. ».

Comme déjà cité, c'est en 2007 que les autorisations temporaires d'utilisation des médicaments sont évoquées pour la première fois dans l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.

Après la parution de cet arrêté, la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 (Annexe 3) est venue compléter et modifier la loi 85-05. Dans son article 9 qui modifie les dispositions de l'article 174 de la loi N°85-05, la prescription de médicaments soumis à ATU est évoquée de la manière suivante :

« ... Afin de protéger ou de rétablir la santé des citoyens, d'assurer l'exécution des programmes et des campagnes de prévention, de diagnostiquer et de traiter les malades et de protéger la population contre l'utilisation de produits non autorisés, les praticiens médicaux ne peuvent prescrire et utiliser que les médicaments enregistrés et les produits pharmaceutiques homologués, à usage de la médecine humaine, figurant sur les nomenclatures nationales y afférentes ou les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation ».

Les ATU sont à nouveau évoquées dans l'article 11 de cette même loi, qui introduit deux nouveaux articles à la loi n°85-05, l'article 175 bis et l'article 175 ter. C'est ce dernier article qui concerne les ATU. Il est rédigé comme suit :

« L'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine peut délivrer, pour une durée limitée, une autorisation temporaire d'utilisation des médicaments non enregistrés en Algérie lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de maladies graves et/ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement équivalent en Algérie et pour lesquelles il y a une utilité thérapeutique fortement présumée.

Les modalités et conditions d'octroi de l'autorisation temporaire d'utilisation des médicaments cités à l'alinéa ci-dessus sont fixées par voie réglementaire ».

Enfin, l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 du 10 mai 2010 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation est venu abroger l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007. Tout au long de ses 9 articles, cet arrêté reprend le contenu de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN, à quelques différences près qui seront évoquées plus bas.

Il semblerait que les ATU aient été suspendues et ce depuis décembre 2012. Nous n'avons cependant rencontré aucun document officiel à ce sujet.

3-3- Application des textes législatifs et réglementaires relatifs aux médicaments soumis à Autorisation Temporaire d'Utilisation en Algérie :

Le dernier support réglementaire concernant les médicaments soumis à ATU est l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 du 10 mai 2010 qui a abrogé l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007. C'est donc le principal support aujourd'hui.

Il est important de noter à ce sujet que ce dernier arrêté (N°013 / MSPRH / 10), dont une copie nous a été fournie au niveau du MSPRH, n'a pas été reçu, au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU Frantz Fanon de Blida. Il semblerait que plusieurs autres pharmacies hospitalières n'aient également pas reçu cet arrêté.

Jusqu'à aujourd'hui, les demandeurs d'ATU se sont donc basés sur l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN.

Il faut également signaler que bien qu'aucun document officiel ne nous ait été remis, ou n'ait été reçu au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU de Blida, nous avons été informées au niveau du MSPRH que les ATU étaient suspendues depuis décembre 2012. Cette information nous a été confirmée, non officiellement, au niveau de la PCH.

3-3-1- Médicaments concernés par les ATU :

Selon l'article 3 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 du 10 mai 2010, seuls les médicaments suivants sont concernés par les ATU :

- ✓ Les médicaments destinés à traiter les maladies orphelines ou les maladies à pronostic vital.
- ✓ Les médicaments qui ne peuvent être remplacés par d'autres médicaments déjà enregistrés.
- ✓ Qui font ou feront obligatoirement l'objet d'une demande d'enregistrement.

L'application de cette dernière condition étant difficile, selon les explications qui nous ont été données au niveau du MSPRH, en pratique, les laboratoires concernés ne sont donc pas obligés de déposer les dossiers d'enregistrement de leurs médicaments qui ont obtenus des décisions ATU.

Par ailleurs, une différence ressort par rapport à l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN. Il s'agit des médicaments cités en premier point. Dans l'article 4 du présent arrêté, cette catégorie de médicaments était citée de la manière suivante :

« ... médicaments destinés à traiter les maladies orphelines ou autres pathologie lourdes ».

L'expression « autres pathologies lourdes » a donc été remplacée par « maladies à pronostic vital ».

L'article 175 ter de la loi n° 08-13 de 20 juillet 2008 qui modifie et complète la loi n° 85-05 du 16 février 1985, évoque, dans le cadre des ATU des médicaments **non enregistrés en Algérie** qui sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de **maladies graves et/ou rares**, pour lesquelles il n'existe **pas d'équivalent en Algérie** et pour lesquelles il y a une **utilité thérapeutique fortement présumée**.

3-3-2- Types d'Autorisations Temporaires d'Utilisation :

Lorsque nous avons donné la définition de l'ATU en Algérie, nous avons évoqué les **ATU nominatives** auxquelles fait allusion l'article 2 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 par l'utilisation de l'expression « **patient nommé désigné** ».

Nous pouvons donc déduire qu'il existe aujourd'hui un seul type d'ATU en Algérie. C'est l'**ATU nominative**.

Avant la parution de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10, un autre type d'ATU était également rencontré. Il s'agit d'une sorte d'ATU de cohorte puisque le nombre de patients bénéficiaires mentionné sur certains formulaires de demande d'ATU émanant du CHU Frantz Fanon de Blida et qui ont été accordées par le MSPRH pouvait atteindre les 300 personnes.

3-3-3- Intervenants :

On distingue plusieurs catégories d'intervenants en ce qui concerne les médicaments soumis à ATU. Ces acteurs interviennent à différents niveaux :

- Au niveau de l'établissement hospitalier demandeur d'ATU.
- Au niveau du MSPRH, autorité ayant le pouvoir décisionnel d'accorder ou non les ATU.
- Au niveau des établissements chargés d'importer les médicaments soumis à ATU.

Au niveau de l'établissement hospitalier demandeur d'ATU, les principaux intervenants sont le prescripteur, le pharmacien hospitalier et le directeur de l'établissement.

Ceci est spécifié par l'article 4 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 de la manière suivante :

« L'autorisation temporaire d'Utilisation doit (...) être justifiée par le prescripteur en relation avec le pharmacien hospitalier et visée par le directeur de l'établissement de santé selon le canevas joint en annexe ».

L'article 6 de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN ne faisait pas allusion à l'intervention du directeur de l'établissement hospitalier mais ce dernier visait tout de même le formulaire de demande d'ATU (Annexe de Annexe 1), en tous cas au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida, puisque une case dans laquelle on peut lire « Visa de la direction de l'hôpital » lui était consacrée.

En pratique, le formulaire d'ATU est donc d'abord rempli par le médecin prescripteur, visé par son chef de service puis envoyé à la Pharmacie de l'établissement pour que le pharmacien hospitalier puisse remplir la partie qui lui est réservée et y mettre son visa et enfin l'envoyer à la direction de l'hôpital pour une dernière signature de la part du directeur de l'établissement.

Le détail de ce formulaire sera expliqué plus loin.

Le MSPRH est l'autorité ayant le pouvoir décisionnel d'accorder ou non les ATU.

Une commission centrale est chargée de valider les dossiers et c'est la Direction de la Pharmacie qui délivre les ATU. Ceci est précisé dans l'article 6 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 de la manière suivante :

« Les autorisations temporaires d'utilisation seront délivrées par la Direction de la Pharmacie au profit de l'établissement de santé demandeur public ou privé, après validation par une commission centrale composée de Directeurs Centraux et de Présidents de Conseils Scientifiques et Médicaux des Établissements Hospitalo-Universitaires ».

Cette commission était évoquée dans l'article 4 de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN mais sa composition n'était pas détaillée : « Tout médicament entrant dans ce cadre doit être validé par la commission d'experts cliniciens concernés ». Il n'était cependant pas précisé que c'est la Direction de la Pharmacie qui était chargée de délivrer les ATU.

A lecture de l'article 175 ter de la loi n° 85-05 modifié et complété par l'article 11 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008, il ressort que l'autorité compétente pour délivrer les ATU est l'agence nationale des produits pharmaceutiques à l'usage de la médecine humaine, mais comme déjà cité, cette agence n'a pas encore vu le jour mais elle prendra certainement le relais lorsqu'elle sera en activité.

Par ailleurs, une disposition qui nous paraît importante figurait dans l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN mais elle n'a pas été reprise dans l'arrêté N°013 / MSPRH / 10.

Cette disposition mettait en avant le rôle du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) dans le cadre des ATU. En effet, il était mentionné dans l'article 3 de cet arrêté que :

« Tout médicament entrant dans le ce cadre, doit obligatoirement faire l'objet d'un visa de conformité du laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques sur présentation d'un dossier technique et scientifique, des DMF, échantillons des lots importés et échantillon du principe actif ».

Une fois les autorisations d'utilisation temporaires d'utilisation accordées par la Direction de la Pharmacie, les commandes doivent être adressées par les établissements hospitaliers à l'un des établissements chargés d'importer ces médicaments. Les établissements autorisés à importer ce type de médicaments sont cités dans l'article 7 de l'arrêté N°013/MSPRH/10. Il s'agit de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) et de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA). Ceci est précisé de la manière suivante :

« La Pharmacie centrale des Hôpitaux et/ou l'Institut Pasteur d'Algérie sont autorisés à importer les médicaments objets des autorisations temporaires d'utilisation délivrées aux établissements de santé ».

L'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN ne faisait pas allusion aux établissements chargés d'importer ce type de médicaments.

Au jour d'aujourd'hui, tous les médicaments acquis par le CHU Frantz Fanon de Blida dans le cadre des ATU avaient été commandés au niveau de la PCH.

3-3-4- Formulaire de demande d'ATU :

Les demandes d'ATU sont rédigées sur un formulaire mis à leur disposition par la Direction de la Pharmacie du MSPRH.

Ce formulaire ou canevas intitulé « demande d'autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament » est joint, en annexe, aux arrêtés relatifs aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.

Ce formulaire ne nous a pas été remis, au niveau du MSPRH, en même temps que la copie de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 et nous ne savons pas si la version qui était en annexe de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN a été modifiée ou non, mais au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida, c'est l'ancien formulaire qui continue à être utilisé et c'est donc ce formulaire qui sera détaillé.

Ce canevas est divisé en deux parties :

- Une première partie réservée au pharmacien hospitalier. Les données suivantes doivent être mentionnées ou précisées :
 - ✓ S'il s'agit d'un renouvellement d'ATU et le numéro de l'ATU précédente, le cas échéant.
 - ✓ Identification et coordonnées (Nom, numéro de fax, numéro de téléphone) et signature du pharmacien.
 - ✓ Date de la demande et cachet de la pharmacie.
 - ✓ Visa de la direction de l'hôpital avec le cachet de l'établissement.
- Une seconde partie, à remplir par le médecin prescripteur, comportant des renseignements sur le traitement, le ou les patient(s) et le prescripteur. Les détails suivants doivent y être mentionnés :
 - ✓ Le nom du médicament concerné et sa classe thérapeutique :

Le nom du médicament doit être mentionné en Dénomination Commune Internationale ou DCI selon l'article 4 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 qui stipule que « L'autorisation temporaire d'utilisation doit être exprimée en dénomination commune internationale ... ».

Ce détail n'était pas précisé dans les divers articles de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN mais une case du canevas était portait la mention DCI à laquelle il était ajouté entre parenthèses (en majuscules).

Les demandes d'ATU recensées au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU Frantz Fanon de Blida étaient parfois rédigées en DCI et parfois en nom commercial mais la classe thérapeutique n'était pas mentionnée dans la case correspondante.
 - ✓ La forme, le dosage, la posologie et la quantité du médicament objet de demande d'ATU.
 - ✓ Le nombre de patient(s) bénéficiaire(s) ainsi que leur sexe, leur âge et leur poids.
 - ✓ Les trois (03) premières lettres de leur nom et les deux (02) premières lettres de leur prénom.

Il est mentionné sur le canevas que les cases correspondant au sexe, à l'âge, au poids et aux nom et prénoms des patients ne devaient être remplies que dans le cas d'une prise en charge d'une seule personne.

Ces détails confirment qu'avec l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN, il existait une sorte d'ATU de cohorte.

- ✓ Un résumé du cas clinique motivant l'utilisation d'un médicament sans décision d'enregistrement (AMM).
- ✓ La justification du recours au médicament objet de la demande (traitements antérieurs, absence d'alternative thérapeutique, ...).
- ✓ La date de la demande sous la mention « J'assume l'entière responsabilité de la prescription et de l'utilisation de ce produit ».
- ✓ Son identité (le médecin prescripteur) et ses coordonnées : nom, service, numéros de téléphone et de fax, ainsi que sa signature.
- ✓ Le visa et la signature du chef de service.

Une fois le formulaire daté et signé par le médecin prescripteur et son chef de service, il est alors envoyé vers la Pharmacie afin d'être complété par le pharmacien hospitalier puis visé par le directeur de l'hôpital.

3-3-5- Bénéficiaire de l'autorisation temporaire d'utilisation :

L'ATU est délivrée au nom de l'établissement hospitalier demandeur. C'est ce qui était déjà mentionné dans l'article 8 de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN et qui est repris, entre autres, dans l'article 6 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10.

3-3-6-Durée de validité de l'autorisation temporaire d'utilisation :

L'article 7 de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 mentionne que l'ATU est valable jusqu'à exécution de la commande et réception du produit. Cependant, il ne précise pas si la commande peut être fractionnée ou si toute la quantité de produit mentionnée sur le formulaire de demande d'ATU doit être commandée en un temps.

Cet article reprend le contenu de l'article 6 de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN.

Il est à signaler qu'à la lecture des décisions d'ATU accordées par la Direction de la Pharmacie au CHU de Blida, deux cas de figure ressortent quant à la durée de validité de ces décisions :

- Il est mentionné sur certaines d'entre elles (celles antérieures à juillet 2010) que mis à part les cas particuliers, la durée de validité de cette décision ne dépasse pas une année à partir de la date de sa signature. Cette particularité ne ressort dans aucun des deux arrêtés cités ci-dessus.
- Il est mentionné sur les autres (celles ultérieures à juillet 2010) que cette autorisation est valable jusqu'à exécution de la commande et réception du produit, comme mentionné dans les deux arrêtés cités plus haut.

Il est à préciser que ces mentions sont rédigées en langue arabe dans les décisions.

3-3-7- Décision d'octroi d'une autorisation temporaire d'utilisation :

Les autorisations temporaires d'utilisation sont présentées sous forme d'une décision rédigée en langue arabe.

La traduction globale de l'intitulé de cette décision est la suivante : décision relative à la mise à disposition des patients de nouveaux médicaments en cours d'enregistrement ayant un intérêt exceptionnel dans la prise en charge de maladies particulières graves.

Les noms, formes, dosages et quantités des médicaments ainsi que l'établissement hospitalier bénéficiaire sont mentionnés en langue française.

Lorsqu'il figure sur la décision, le nom du laboratoire qui met sur le marché le médicament objet de l'ATU est également mentionné en langue française.

Les noms des médicaments sont parfois mentionnés en nom commercial et parfois en DCI.

Les quantités de médicament sont parfois présentées en nombre d'unités et parfois en nombre de boîtes sans précision du nombre d'unités dans chaque boîte.

Ces décisions font références à plusieurs lois, décrets exécutifs, arrêtés et décisions :

- Loi N° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, modifiée et complétée.
- Décret exécutif N°92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques destinées à l'usage en médecine humaine.
- Référence N°008 du 21 septembre 1998 relative à la mise à disposition des patients et du personnel médical de certains nouveaux médicaments n'ayant pas obtenu de décision d'enregistrement.
Le texte étant rédigé en langue arabe, nous n'avons en réalité pas pu savoir s'il s'agit d'un arrêté, d'une décision ou d'une circulaire.
Malgré nos nombreuses recherches, nous n'avons pas pu trouver ce texte pour connaître son contenu.

- Un détail important a attiré notre attention à la lecture des différentes décisions octroyées au CHU Frantz Fanon de Blida. En effet, certaines de ces décisions se réfèrent, entre autres, à l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN ou à l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 selon leur date, mais d'autres décisions ne se réfèrent à aucun de ces deux arrêtés qui sont les principaux textes réglementaires relatifs aux médicaments soumis à ATU.

Il est également fait référence à la demande formulée par l'établissement demandeur dans ces décisions.

Par ailleurs, certaines décisions font référence à l'avis de la commission centrale en précisant la date à laquelle cette commission a siégé, alors que d'autres décisions n'y font pas allusion.

Enfin, nous retrouvons sur ces décisions des articles qui notamment confirment l'octroi de l'ATU et précisent la durée de validité de cette décision, avant que la décision soit clôturée par le cachet et la signature du directeur de la pharmacie au niveau du MSPRH.

3-4- Résumé du circuit d'obtention d'un médicament soumis à ATU en Algérie basé sur l'expérience du CHU Frantz Fanon de Blida :

Comme déjà expliqué, le circuit d'obtention d'une ATU met en jeu de nombreux acteurs.

Le prescripteur est le premier acteur impliqué dans la demande d'ATU. Il a besoin d'une information sur les produits mais cette information est malheureusement difficile à obtenir en Algérie en raison du manque d'échange d'informations entre les médecins et les pharmaciens d'un côté et le ministère de la santé de l'autre côté.

En effet, ce qui a été observé au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida est que dans un premier temps, les médicaments non enregistrés sont souvent commandés par le biais du circuit classique propre aux médicaments ayant déjà une AMM en Algérie. Ceci est dû, d'une part au fait que la nomenclature nationale de produits pharmaceutiques n'est pas automatiquement consultée lors du lancement des commandes de médicaments, par manque de temps certainement, aussi bien par les prescripteurs que par les pharmaciens, et d'autre part au fait que même lorsqu'elle est consultée, la dernière mise à jour n'est pas toujours disponible au moment voulu.

Une fois cette demande transmise à la PCH, cette dernière via un courrier destiné à la pharmacie, explique que le produit demandé n'étant pas enregistré en Algérie, la commande doit passer par le circuit des ATU.

Le médecin prescripteur est alors saisi par le pharmacien, par un courrier l'invitant à remplir un formulaire de demande d'ATU.

Une fois le formulaire rempli au niveau du service demandeur, complété par le pharmacien hospitalier et visé par le directeur de l'hôpital, il est transmis au MSPRH afin que la demande d'ATU soit étudiée.

Après expertise, la commission centrale donne avis à la direction de la pharmacie concernant les décisions prises.

Les décisions sont les suivantes :

- Octroi : la demande de l'ATU est accordée et la décision reprend le nom du médicament et son dosage.
- Refus : les raisons du refus sont parfois mentionnées mais pas de manière automatique.
- Il arrive aussi que les demandes d'ATU restent sans réponse sans qu'aucune explication ne soit donnée.

La décision d'octroi de l'ATU est notifiée au pharmacien hospitalier qui en informe le prescripteur.

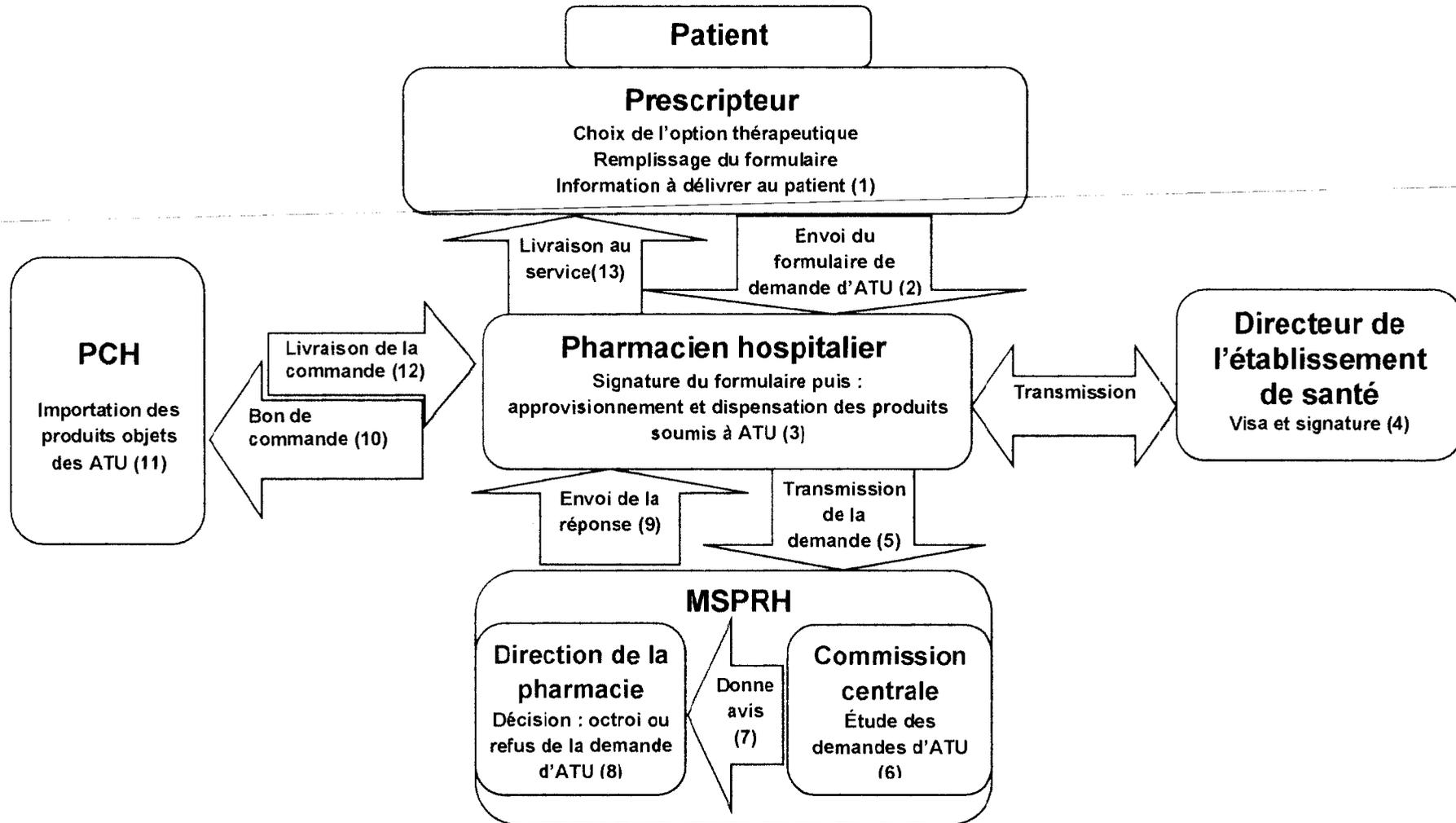
Si l'ATU est octroyée, le pharmacien hospitalier lance la commande à la PCH. Le bon de commande accompagné de l'ATU délivrée par le ministère de la santé.

Il revient au pharmacien hospitalier de réceptionner le médicament et de le dispenser.

Il est à noter que les intervalles de temps écoulés entre l'envoi de la demande d'ATU au MSPRH et la notification de la décision de ce dernier d'une part et entre le lancement de la commande à la PCH et sa réception d'autre part, sont souvent très longs (plusieurs mois voire plus d'une année), ce qui n'est pas sans conséquence sur la santé des patients.

Si la demande d'ATU est refusée, un courrier explicatif est envoyé au pharmacien, motivant le refus.

Figure T1 : Schéma du circuit des ATU en Algérie



NB : Arrêté N°02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013 (Annexe 4).

Cet arrêté fixe la liste des produits pharmaceutiques destinés aux établissements de santé qui ne sont pas enregistrés en Algérie et qui ne sont pas soumis à ATU, mais qui sont autorisés à l'importation par la PCH pour l'année 2013.

Même si cela n'est pas mentionné dans l'un des quatre (04) articles composant cet arrêté, il sous a été expliqué au niveau de la PCH que les produits figurant dans la liste publiée ont obligatoirement obtenus leur AMM dans leur pays d'origine.

Cette liste est mise à jour continuellement par l'addition ou le retrait de certains produits.

Les quantités importées peuvent être mises en stock et distribuées aux établissements de santé sur leur demande.

Ce type d'accès aux médicaments non enregistrés peut être considéré comme une réplique de l'ATU de cohorte qui existe en France et qui sera expliquée dans la partie qui suit.

4- Autorisation Temporaire d'Utilisation en France :

L'ATU permet l'accessibilité à certains médicaments n'ayant pas d'AMM en France ou pas encore d'AMM du tout. Ce dispositif a été effectivement mis en place en France en 1994.

Il a depuis permis le traitement de dizaines de milliers de patients en situation d'échec thérapeutique, plusieurs mois voire plusieurs années avant l'obtention de l'AMM.

4-1- Législation et réglementation :

Il existe en France plusieurs textes législatifs et réglementaires relatifs aux ATU dont les plus importants sont :

- Une loi (article L5121-12 du code de la santé publique, issu de la loi n° 92-1729 du 8 Décembre 1992 modifiée par la loi n° 96-452 du 28 Mai 1996) qui fixe les règles d'utilisation à des fins thérapeutiques et à titre exceptionnel, des médicaments sans AMM en France, destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié.
- La loi N° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

- Un décret relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain (N°94-578 du 9 Juillet 1998) qui précise les conditions d'octroi des ATU, le contenu du dossier de demande d'ATU, la procédure d'instruction des dossiers, la durée de l'ATU, les dispositions en matière de pharmacovigilance, les conditions de renouvellement, de retrait, de suspension et de fin des ATU.
- Un décret relatif à l'importation de médicaments faisant l'objet d'ATU (N°98-578 du 9 juillet 1998) qui précise les modalités d'importation des médicaments faisant l'objet d'ATU.
- Un décret relatif à la pharmacovigilance (N°95-278 du 13 mars 1995).

4-2-Conditions de délivrance et médicaments concernés :

Les ATU sont délivrées dans les conditions suivantes :

1. Si les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares.
2. S'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ayant une AMM et disponible en France.
3. Si leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques (rapport bénéfice/risque positif).

Les médicaments soumis à ATU sont ceux utilisés :

- sans AMM en France ;
- en dehors du cadre des essais cliniques ;
- qu'ils bénéficient ou non d'une AMM à l'étranger.

Il est important de distinguer les ATU des essais cliniques.

Les ATU n'ont pas un objectif d'investigation.

Seuls les essais cliniques permettent de recueillir des données fiables, notamment en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité des médicaments en vue de futures AMM.

L'octroi d'une ATU ne doit cependant pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite des essais cliniques.

Ne sont pas soumises à ATU :

- ✓ Les poursuites de traitement en fin d'essai clinique qui doivent faire l'objet d'un amendement au protocole initial.
- ✓ L'utilisation d'un médicament ayant une AMM en France dans une indication autre que celle(s) prévue(s) dans son AMM. Cette utilisation hors AMM relève de la responsabilité du prescripteur.

- ✓ L'utilisation d'un médicament ayant une AMM en France mais non commercialisé en France (autorisation d'importation éventuelle).
- ✓ L'utilisation d'une préparation hospitalière ou magistrale réalisée après déconditionnement d'une spécialité ne disposant pas d'AMM en France.
- ✓ Les médicaments soumis à autorisation d'importation. (1)

En raison de leur statut particulier (sans AMM), les médicaments bénéficiant d'ATU ne peuvent être dispensés que par les pharmacies d'établissements de santé (publics ou privés) et ne sont pas disponibles en officine. Leur prescription peut être restreinte à une catégorie de prescripteurs.

4-3- Types d'ATU :

4-3-1- ATU nominative :

Elle concerne un seul malade nommément désigné et ne pouvant pas participer à une recherche biomédicale ou un essai clinique. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur et touche le plus souvent des médicaments importés.

4-3-2- ATU de cohorte :

Elle concerne un groupe ou sous-groupe de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Les médicaments objets de demande d'ATU de cohorte ont généralement atteint un stade avancé de leur développement et sont souvent fortement présumés efficaces avec un profil de sécurité efficace.

L'ATU de cohorte est généralement délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

4-4- Circuit de l'ATU en France :

4-4-1- Évaluation de la demande d'ATU et décision :

4-4-1-1- ATU nominative:

Les demandes d'ATU nominatives sont initiées par le médecin prescripteur et transmises à l'ANSM par le pharmacien hospitalier qui joue un rôle de pivot, particulièrement dans le cadre des médicaments soumis à ATU.

La demande s'effectue sur un formulaire et doit contenir les informations concernant :

- Le traitement prévu (dénomination, forme, dosage, posologie, durée du traitement).
- Le patient (initiales des nom et prénom).
- L'indication et la justification d'utilisation d'un médicament sans AMM.
- La date et la signature du prescripteur et du pharmacien d'établissement ainsi que leurs coordonnées respectives.

Des documents séparés contenant des informations pertinentes peuvent être joints au formulaire.

Chaque demande est instruite par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé – ex-AFSSAPS) qui l'évalue assistée d'experts, en s'appuyant sur un dossier fourni par la firme ou par le demandeur d'ATU.

Les décisions prises sont notifiées au pharmacien qui en informe le prescripteur et c'est le prescripteur qui est titulaire de l'ATU nominative. Ces décisions peuvent être :

- Octroi.
- Refus, notamment en raison de l'existence d'alternative thérapeutique ayant une AMM et disponible sur le marché, de l'absence d'éléments convaincants suggérant un bénéfice réel pour le patient, de l'utilisation demandée dans un objectif d'investigation.

Un refus peut toutefois faire l'objet d'un recours.

4-4-1-2- ATU cohorte:

Les demandes d'ATU de cohorte sont effectuées auprès de l'ANSM par le titulaire des droits d'exploitation du médicament faisant l'objet de l'ATU de cohorte ou par son mandataire.

Une demande d'ATU de cohorte peut être déposée simultanément à la demande d'AMM ou en amont de celle-ci, sous réserve d'un engagement à un dépôt ultérieur d'une demande d'AMM.

Le dossier est bien plus lourd que celui d'une demande d'ATU nominative et comprend, entre autres : un résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et les conditions d'étiquetage, un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Il renferme également toutes les données pharmacologiques et pharmaco-toxicologiques disponibles ainsi que les données chimiques et biologiques.

De nombreux autres documents sont requis (données sur les essais en cours, copie des autorisations obtenues à l'étranger, engagement à déposer une demande d'AMM, modalités de mise à disposition gratuite ou à titre onéreux, ...).

Un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information peut être exigé. Il est alors élaboré par le titulaire d'exploitation et l'ANSM.

Le format du dossier de demande d'ATU doit être le plus proche possible de celui du dossier d'AMM.

Ce dossier est instruit par la commission d'AMM afin d'être évalué et la décision est prise d'octroyer ou non cette autorisation.

L'ATU de cohorte est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit, de la notice d'information destinée au patient, de l'étiquetage et, le cas échéant, du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

4-4-2- Délais de réponse aux demandes d'ATU :

Les délais de réponse aux demandes d'ATU nominatives sont en fonction de l'urgence thérapeutique et du niveau de connaissance de l'ANSM sur le médicament.

- Lorsque le médicament a déjà été évalué par l'ANSM, la décision intervient dans les 24 à 48 heures et peut, en cas d'extrême urgence être délivrée dans l'heure.
- Lorsque le médicament n'a jamais été évalué, le délai de réponse tient compte du délai de constitution et d'évaluation du dossier.

Une autorisation de stock peut être demandée par le pharmacien hospitalier auprès de l'ANSM lorsque le médicament nécessite une administration en urgence. La quantité d'unités thérapeutiques pouvant être stockée est définie et l'utilisation doit se faire dans une indication précise. Pour chaque patient traité, une demande d'ATU nominative doit alors être transmise à l'ANSM dans les plus brefs délais. Les ATU nominatives ainsi obtenues permettent de réapprovisionner le stock.

Pour ce qui est des ATU de cohorte, une fois l'avis des différents groupes de travail compétents de l'ANSM émis, les dossiers sont soumis à la commission d'AMM pour approbation dans les semaines suivantes.

4-4-3-Procédure d'obtention et d'importation des médicaments soumis à ATU :

L'ATU nominative tient lieu d'autorisation d'importation.

Si le produit n'est pas disponible en France, le pharmacien doit l'importer.

Lorsqu'il existe un distributeur en France, le pharmacien de l'établissement de santé effectue la commande auprès de ce dernier.

Dans tous les cas, c'est au pharmacien qu'il revient de réceptionner et de dispenser le médicament.

Pour ce qui est des ATU de cohorte, la liste des médicaments disponibles dans le cadre d'une ATU de cohorte ainsi que le RCP et la notice d'information destinée au patient sont diffusés sur le site Internet de l'ANSM.

Le titulaire de l'ATU est généralement contacté dans un premier temps par le médecin et/ou le pharmacien pour obtenir certaines informations (protocole d'utilisation thérapeutique et fiches d'initiation de traitement).

Après avoir pris connaissance du protocole, le prescripteur adresse, via le pharmacien de son établissement, une fiche d'initiation de traitement accompagnée d'un bon de commande au laboratoire titulaire de l'ATU.

La demande d'initiation de traitement est alors validée par le laboratoire qui honore la commande de médicaments émanant du pharmacien.

4-5- Durée de l'ATU et poursuites de traitement :

La durée de l'ATU nominative est précisée sur l'autorisation. Elle correspond à la durée du traitement et ne peut dépasser un an.

Un renouvellement d'ATU peut être demandé à l'ANSM lorsque la prolongation du traitement s'avère nécessaire.

L'ATU de cohorte est accordée pour une durée d'un an, elle peut être éventuellement renouvelée par le biais d'une demande spécifique réalisée 2 mois avant l'échéance de l'ATU. Le dossier soumis est alors évalué par la Commission d'AMM.

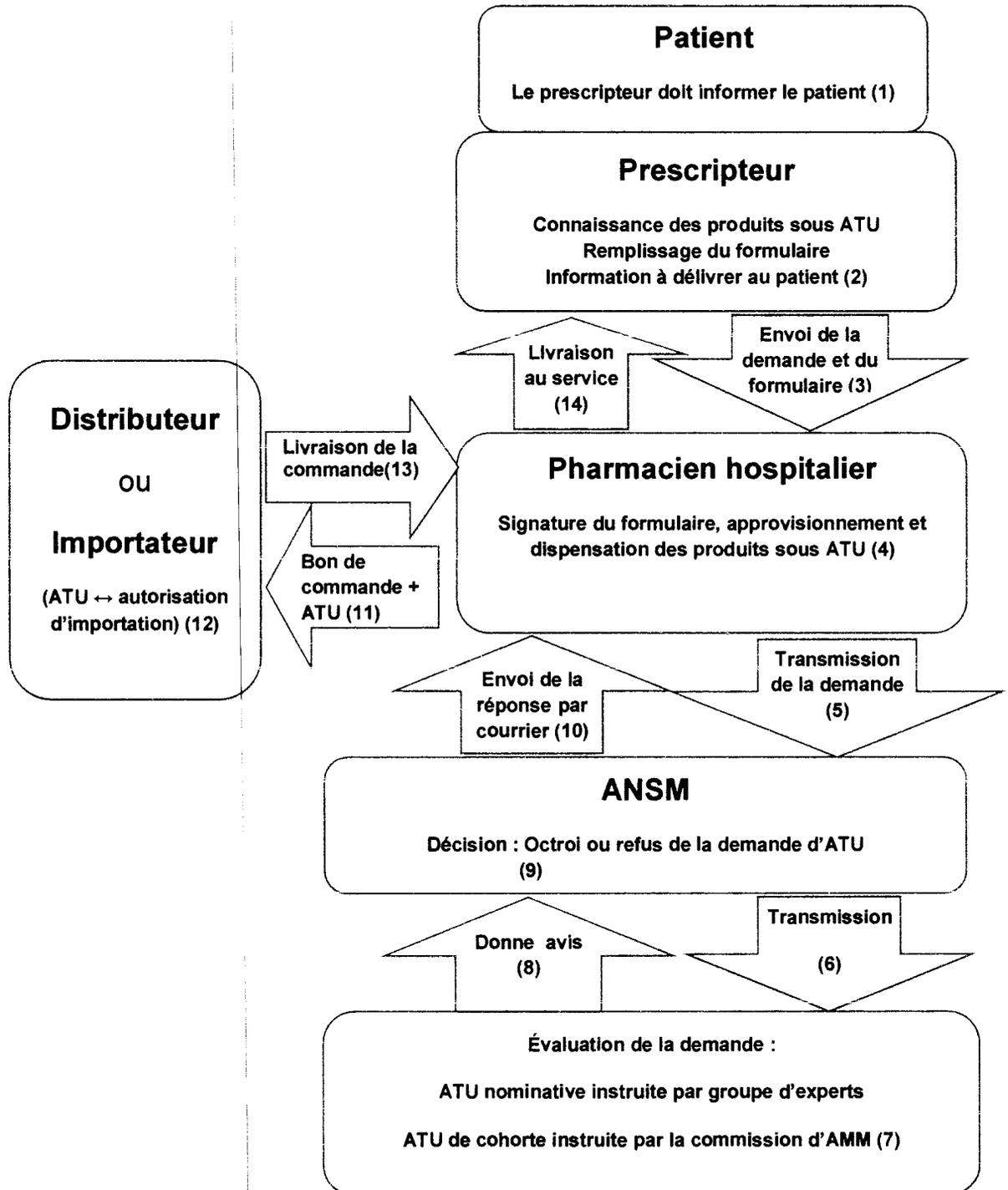
4-6-Retrait ou suspension de l'ATU :

L'autorisation peut être suspendue ou retirée par l'ANSM si certaines conditions ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

La décision de suspension ne peut être prise pour une période supérieure à trois mois.

La décision de retrait quant à elle ne peut intervenir qu'après demande au titulaire de l'autorisation de fournir ses observations et pour l'ATU de cohorte, après avis de la commission d'AMM.

Figure T2 : Schéma du circuit des ATU en France



5- Comparaison entre l'application de l'ATU en Algérie et en France :

Tableau T1 : Comparaison entre l'application de l'ATU en Algérie et en France

Critère	France	Algérie
Date de mise en application	Appliquée en 1994	Appliquée en 2007
Types d'ATU	Nominative et de cohorte	Nominative et cohorte puis nominative
Médicaments concernés	AMM à l'étranger ou En cours de développement	AMM dans son pays d'origine
Etude du dossier et décisions	ANSM	Direction de la pharmacie (MSPRH)
Délai de réponse	Rapide : en fonction de l'urgence thérapeutique et la connaissance de l'ANSM sur le médicament 24 heures à quelques semaines	Très longue. Peut atteindre plus d'une année
Fournisseur	Distributeur en France ou à l'étranger	Uniquement PCH et IPA
Formulaire	Traitement prévu (DCI, forme, dosage, posologie, durée de traitement). Patients (initiales des nom et prénom, nombre, sexe, âge, poids). Indication exacte et justification de la demande. Date et signature du prescripteur et du pharmacien. Date d'engagement à informer le patient. Partie spéciale pour le renouvellement d'ATU.	Traitement prévu (DCI, forme, dosage, posologie, quantité demandé). Patients (nombre de patients bénéficiaires, nom et prénom, sexe, âge, poids). Résumé clinique. Justification de la demande. Date et signature du prescripteur et du pharmacien.

Renouvellement d'ATU	<p>ATU nominative est demandé à l'Afssaps.</p> <p>ATU de cohorte est demandé à la commission d'AMM, 2 mois avant l'échéance de l'ATU.</p> <p>Comporte le numéro de l'ATU initiale, données relatives à l'efficacité et la tolérance du traitement.</p>	<p>Non précisé</p> <p>Formulaire de demande : case renouvellement ATU ou non</p>
Responsabilité du prescripteur	<p>Informers ses patients, assurer une surveillance des patients, respecter les exigences de pharmacovigilance et informer le pharmacien de son établissement du déroulement du traitement.</p> <p>En cas d'ATU de cohorte : respecter les conditions d'utilisation décrites dans le résumé des caractéristiques du produit et le protocole d'utilisation thérapeutique.</p>	<p>Non précisée dans arrêté</p> <p>Engagement responsabilité prescripteur mentionné sur formulaire</p>
Responsabilité du pharmacien hospitalier	<p>Rôle de pivot</p> <p>Compléter formulaire et l'adresser à l'ANSM.</p> <p>Réceptionner le courrier de la décision d'ATU et informer le prescripteur.</p> <p>Effectuer la commande.</p> <p>Réceptionner le médicament et de le dispenser.</p> <p>Gérer les stocks.</p> <p>Respecter les exigences de pharmacovigilance.</p>	<p>Rôle pivot</p> <p>Compléter le formulaire et l'adresser MPRH.</p> <p>Réceptionner le courrier de la décision d'ATU et informer le prescripteur.</p> <p>Effectuer la commande au niveau de la PCH ou de l'IPA.</p> <p>Réceptionner le médicament et de le dispenser.</p>

Suivi du traitement	<p>L'utilisation de ces médicaments est soumise à un contrôle régulier de la part de l'ANSM, portant essentiellement sur le respect des indications et sur l'analyse des effets indésirables.</p> <p>Dans le cas d'ATU de cohorte : le laboratoire titulaire assure le suivi prospectif des patients traités et établit un rapport de synthèse périodique comportant l'analyse de toutes les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations pendant la durée de l'ATU.</p> <p>ATU de cohorte : Demande accompagnée des titres et des objectifs des essais en cours et des essais programmés</p>	Non précisé
L'engagement d'AMM	<p>Engagement à déposer une demande d'AMM.</p> <p>Modalités de mise à disposition des médicaments précisées (gratuite ou à titre onéreux).</p>	Condition d'enregistrement non appliquée
Les réglementations	<p>Textes législatifs et réglementaires explicites. Application bien détaillée.</p>	Textes législatifs et réglementaires non explicites et non disponibles pour certains.

PARTIE PRATIQUE

PARTIE PRATIQUE

1- Présentation :

La partie pratique de ce mémoire s'est effectuée en trois étapes.

La première étape a consisté en un recensement, au niveau de la Pharmacie Centrale, des demandes d'ATU émanant des divers services du CHU Frantz Fanon et des réponses du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH), et ce depuis la publication, en septembre 2007, de l'arrêté N° 2324 / MSPRH / MIN relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation à aujourd'hui (les données relatives à l'année 2013 concernent la période allant du 1^{er} janvier au 15 juin).

Afin de compléter nos informations et de mieux comprendre le circuit des médicaments soumis à ATU, nous nous sommes rendus au MSPRH et avons rencontré la responsable des ATU qui nous a donné certains éléments d'informations.

Durant la seconde étape, une enquête a été menée auprès de divers médecins du CHU, en s'appuyant sur un questionnaire pré-établi (Annexe 5), afin de se faire une idée sur les connaissances des cliniciens en ce qui concerne la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques et les médicaments soumis à ATU ainsi que leur accès à l'information.

La troisième étape a consisté en une récolte de données plus détaillées au niveau d'un service demandeur d'ATU. C'est le service de Pédiatrie du CHU de Blida, situé au niveau de la clinique Hassiba Ben Bouali (HBB) qui a été choisi. Un cas clinique suivi au niveau de ce service sera présenté.

Nous avons malheureusement rencontré beaucoup d'obstacles et n'avons pas eu accès à toutes les informations nécessaires à la réalisation optimale de notre travail :

- ✓ Les textes réglementaires relatifs aux ATU n'étaient pas tous disponibles sur le site internet officiel du MSPRH et certains d'entre eux n'ont pas été retrouvés sur le site officiel de publication du Journal Officiel de la République Algérienne Démocratique et populaire (certains arrêtés ministériels non retrouvés sur le site internet joradp.dz).
- ✓ Il faut également noter que la Pharmacie Centrale du CHU de Blida n'a pas reçu les derniers textes et décisions relatifs aux ATU.
- ✓ Au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU, certaines données n'étaient pas archivées et des données contradictoires par rapport à la chronologie des événements ont parfois été retrouvées.
- ✓ Certains formulaires de demandes d'ATU étaient incomplets.
- ✓ Au niveau de services, certains médecins n'ont pas été coopératifs.

-
- ✓ Certains renseignements et certaines explications qui nous ont été donnés au niveau du MSPRH ne nous sont pas parus satisfaisants notamment en ce qui concerne des décisions prises (suspension des ATU depuis décembre 2012) dont nous n'avons retrouvé aucune trace écrite.
 - ✓ Certains points sont également restés troubles : critères d'évaluation des demandes d'ATU, enregistrement des médicaments soumis à ATU, ...

Nous tenterons tout de même de rapporter, dans cette partie, les éléments les plus importants concernant les ATU au niveau du CHU de Blida, en essayant de mettre en évidence les problèmes rencontrés et de proposer quelques solutions. La situation au niveau du CHU de Blida reflétant certainement ce qui se passe à l'échelle nationale, nous espérons que ce travail aidera les intervenants ainsi que les autorités compétentes et ayant un pouvoir décisionnel à corriger certaines imperfections, ce qui permettra d'améliorer la prise en charge des patients pour lesquels des alternatives thérapeutiques non enregistrées en Algérie sont nécessaires et doivent être mises à disposition par ATU.

2- Analyse des données pratiques :

2-1-Première partie : Analyse des demandes d'ATU

Les données ont été récoltées au niveau de la pharmacie centrale de CHU et ce pour la période allant de la publication de l'arrêté N° 2324 / MSPRH / MIN (septembre 2007) à aujourd'hui.

Pour faciliter l'interprétation des données, toutes les demandes d'ATU et toutes les réponses du MSPRH classées au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU ont été analysées. Les données recueillies sont les suivantes :

- Le nombre de formulaires de demandes d'ATU reçus et leur répartition par service et par médicament demandé.
- Le nombre d'ATU accordées et refusées ainsi que le nombre de demandes restées sans réponse.
- Les raisons de l'octroi et du refus des demandes lorsqu'elles ont été notifiées.
- Les intervalles de temps écoulé entre :
 - ✓ La réception des formulaires de demande d'ATU et la réponse du MSPRH.
 - ✓ L'envoi du bon de commande à la Pharmacie centrale des Hôpitaux (PCH) et la réception des produits.
 - ✓ La réception des formulaires de demande d'ATU et la réception des produits.

Lors de notre visite au MSPRH, nous avons posé un certain nombre de questions concernant la réglementation des ATU, la commission nationale d'ATU, les critères d'évaluation des dossiers de demande d'ATU,...

2-1-1- Répartition des demandes d'ATU par année de septembre 2007 à juin 2013 :

2-1-1-1- Présentation des données :

Au total, 56 demandes ATU ont été reçues au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU Frantz-Fanon de Blida de septembre 2007 à aujourd'hui. Ces demandes ont concerné plus de 2265 patients.

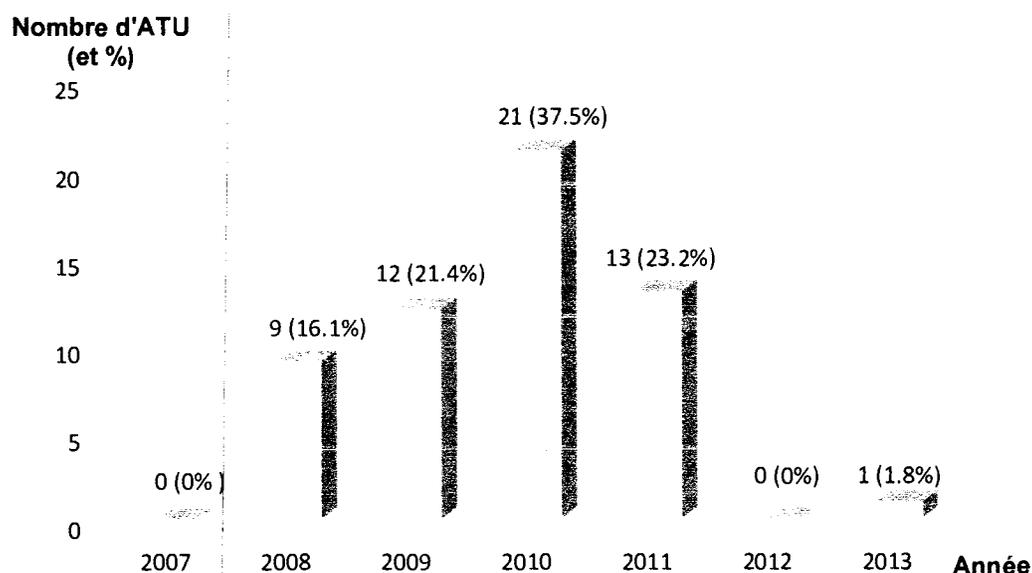
Tableau P1 : Répartition des demandes d'ATU par année de septembre 2007 à juin 2013

Année	Nombre d'ATU (En valeur absolue)	Pourcentage d'ATU (%)
2007*	0	0
2008	9	16,1
2009	12	21,4
2010	21	37,5
2011	13	23,2
2012	0	0
2013**	1	1,8
Total	56	100

* Les données ont été récoltées à partir de la date de parution de l'arrêté N° 2324 soit à partir de septembre 2007

** Les données correspondent à l'intervalle entre le 1^{er} janvier 2013 et 15 juin 2013

Figure P1 : Répartition des demandes d'ATU par année de septembre 2007 à juin 2013



2-1-1-2- Discussion et interprétation :

En observant le tableau T1 et la figure P1, nous remarquons que les premières demandes d'ATU ont été effectuées en 2008. Nous constatons que le nombre des demandes augmente progressivement au cours des années pour atteindre son maximum en 2010 avec plus d'un tiers de la totalité des demandes.

Ceci pourrait être lié à la pénurie de médicaments qu'a connue l'Algérie cette année là et qui a obligé les prescripteurs à trouver des alternatives et à emprunter ce circuit.

En 2011, le nombre de demandes a diminué et s'est annulé en 2012.

L'année 2013 n'a compté qu'une seule demande formulée au mois d'avril et restée sans réponse à aujourd'hui.

Cette réduction du nombre de demandes d'ATU peut être expliquée de plusieurs manières.

D'une part, les délais d'attente très longs qui ont été observés lors des demandes antérieures et le grand nombre de demandes qui ont été refusées ou qui sont restées sans réponse, ont eu pour effet de décourager les prescripteurs à entreprendre cette démarche.

D'autre part, l'enregistrement de certains médicaments à la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques les a rendus disponibles en passant par un circuit plus simple et a permis de ne plus recourir aux ATU pour se procurer ces produits.

Au niveau du MSPRH, la suspension des ATU a été évoquée comme cause de la diminution du nombre de demandes, sauf que cette suspension, même si aucun document officiel n'a été transmis, est intervenue en décembre 2012, donc en fin d'année.

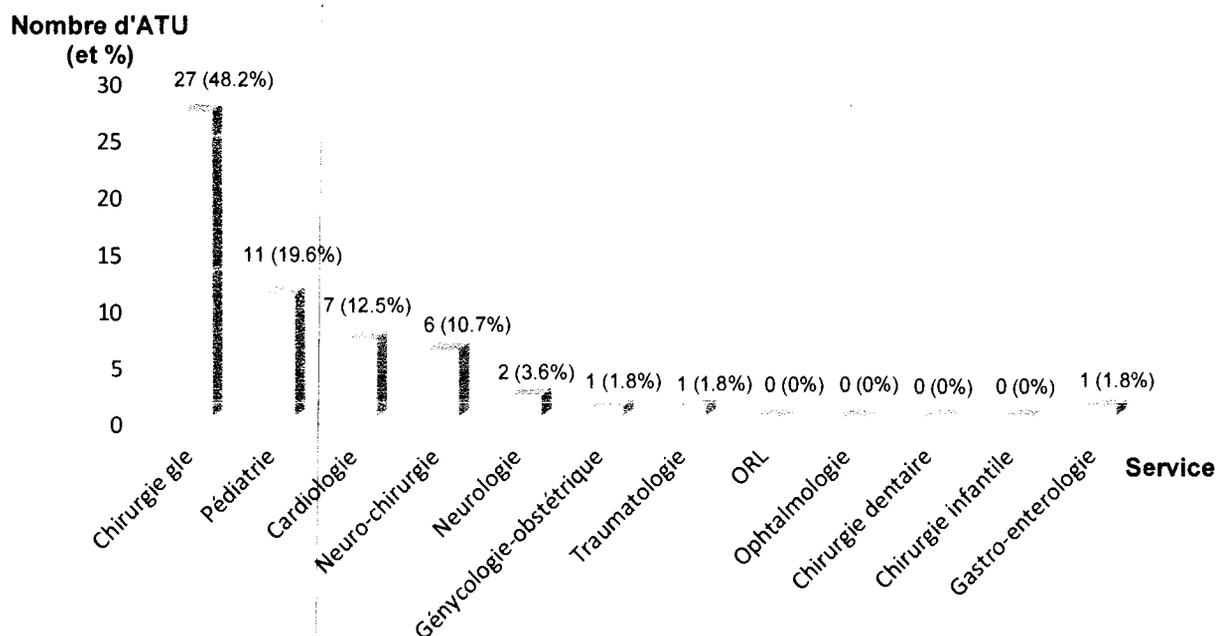
2-1-2- Répartition des demandes d'ATU par service :**2-1-2-1- Présentation des données :**

Tableau P2 : Répartition des demandes d'ATU par service

Service	Nombre d'ATU (en valeur absolue)	Pourcentage d'ATU (%)
Chirurgie générale	27	48,2
Pédiatrie	11	19,6
Cardiologie	7	12,5
Neurochirurgie	6	10,7
Neurologie	2	3,6
Gynécologie obstétrique	1	1,8
Traumatologie	1	1,8
ORL	0	0
Ophtalmologie	0	0
Chirurgie infantile	0	0
Chirurgie dentaire	0	0
Gastro-entérologie (CHU Mustapha)*	1	1,8
Total	56	100

* Cette demande d'ATU a été envoyée au MSPRH par la Pharmacie du CHU Frantz Fanon de Blida au profit d'une patiente suivie au niveau du service de Gastro-entérologie du CHU Mustapha mais résidant à Blida. Cette demande a été effectuée en application de la circulaire ministérielle N° 007/MIN/MSPRH/05 du 22 novembre 2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé.

Figure P2 : Répartition des demandes d'ATU par service



2-1-2-2- Discussion et interprétation :

Quand nous observons le tableau T2 et la figure P2, nous remarquons que le service de chirurgie générale a été le plus demandeur avec près de la moitié des demandes d'ATU. Un patch hémostatique (Tachosil®) occupe la première place en termes de nombre de demande pour ce service. Viennent ensuite à nombre égal de nombre de demandes un immunosuppresseur (Sirolimus) et un soluté massif hypotonique (sérum glucosé à 2,5%).

Le service de pédiatrie occupe la seconde place avec près de 20% des demandes. Il est suivi des services de cardiologie puis du service de neurochirurgie.

Il est à noter que certains services du CHU Frantz Fanon, qui sont classés comme services demandeurs de médicament n'ont jamais fait de demande d'ATU. Il s'agit des services d'ORL, d'ophtalmologie, de chirurgie infantile et de chirurgie dentaire.

Cela peut s'expliquer soit par le fait que les produits existant sur notre marché sont suffisant pour traiter les pathologies rencontrées dans ces services, soit par le fait que les praticiens de ces services ne connaissaient pas l'existence des médicaments soumis à ATU en raison d'un manque de transmission d'information.

2-1-3- Répartition des demandes d'ATU par produit :**2-1-3-1- Présentation des données :****Tableau P3 : Répartition des demandes d'ATU par produit**

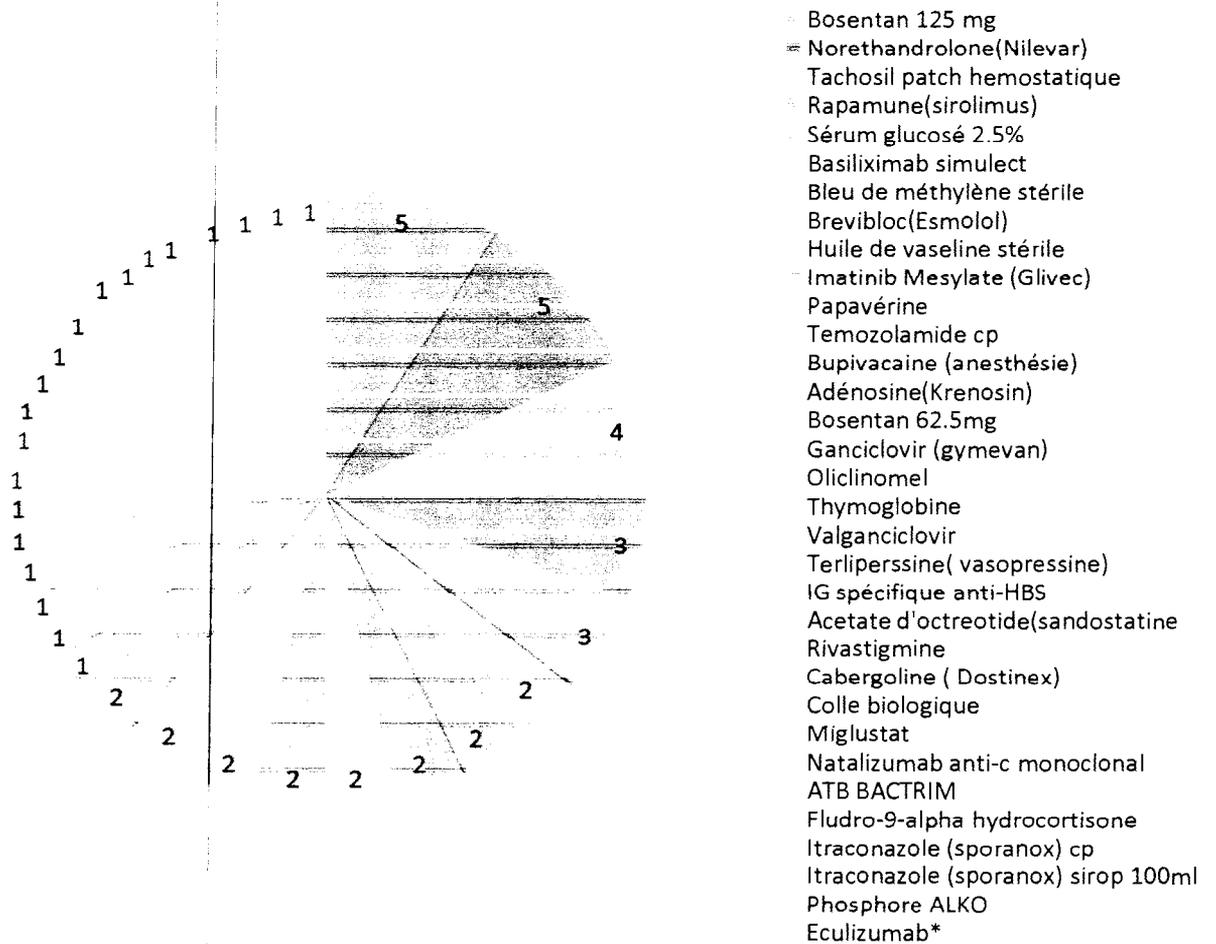
Médicament *	DOSAGE	FORME	Nombre de demandes d'ATU
Bosentan	125 mg	Comprimé	5
Norethandrolone (Nilevar)	10 mg	Comprimé	5
Tachosil patch hemostatique	-	Patch	4
Rapamune (Sirolimus)	1 mg/2 mg	Comprimé	3
Sérum glucosé	2.5%	Solu on injectable (Infusion)	3
Basiliximab (Simulect)	20 mg	Poudre et solvant pour solu on injectable	2
Bleu de méthylène stérile	1 ml/5 ml	Solu on injectable (Ampoule)	2
Brevibloc (Esmolol)	100 mg	Solu on injectable pour perfusion (Poche)	2
Huile de vaseline stérile	10 ml	Solu on injectable (Ampoule)	2
Imatinib Mesylate (Glivec)	400 mg	Comprimé	2
Papavérine	4 %	Solu on injectable (Ampoule)	2
Temozolamide	250/100/20 mg	Comprimé	2
Bupivacaine	20 mg/ 4 ml	Solu on injectable (Ampoule)	2
Adénosine (Krenosin)	6 mg/2 ml	Poudre et solvant pour solu on injectable (Flacon de poudre + Ampoule de solvant)	1
Bosentan	62.5 mg	Comprimé	1
Ganciclovir (Gyमेvan)	250 mg	Gélule	1
Oliclinomel N 4-550E	1200 Kc/j	Emulsion injectable pour perfusion (Poche)	1
Thymoglobuline	5 mg/ml	Poudre pour solu on à diluer pour perfusion (Flacon)	1
Valganciclovir	450 mg	Comprimé	1
Terliperssine (Vasopressine)	1 mg	Poudre et solvant pour solu on injectable (Flacon de poudre + Ampoule de solvant)	1
Immunoglobulines spécifique anti-HBS	5 ml	Solu on injectable (Ampoule)	1
Acetate d'octreotide (Sandostatine)	20 mg	Flacon de poudre + seringue de solvant	1
Rivastigmine	3 mg	Gélule	1
Cabergoline (Dostinex)	0.5 mg	Comprimé	1
Colle biologique	-	-	1
Miglustat	100 mg	Gélule	1
Natalizumab anti-c monoclonal	300 mg	Flacon de poudre + Ampoule de solvant	1

Bactrim (Sulfamethoxazole+trimethoprime)	SMX 400/ TMP 80	Flacon de poudre + Ampoule de solvant	1
Fludro-9-alpha hydrocortisone	50 µg	Comprimé	1
Itraconazole (Sporanox)	200 mg	Comprimé	1
Itraconazole (Sporanox)	100 ml/200 mg	Sirop	1
Phosphore ALKO	750 mg	Comprimé	1
Eculizumab**	300 mg	Flacon de poudre + Ampoule de solvant	1
Total	-	-	56

* Les noms des produits sont mentionnés en DCI. Les noms commerciaux sont mentionnés entre parenthèse lorsqu'ils ont été précisés par le prescripteur sur le formulaire de demande d'ATU.

** Ce produit a fait l'objet d'une demande d'ATU par le CHU Frantz Fanon de Blida au profit d'une patiente suivie au niveau du service de Gastro-entérologie du CHU Mustapha mais résidant à Blida. Cette demande a été effectuée en application de la circulaire ministérielle N° 007 /MIN / MSPRH / 05 du 22 novembre 2005 relative à la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé.

Figure P3 : Répartition des demandes d'ATU par produit



2-1-3-2- Discussion et interprétation :

L'interprétation de ces données repose sur le nombre de demandes d'ATU enregistrées pour chaque produit et non pas sur le nombre total de patients bénéficiaires car certaines demandes même si elles étaient formulées sur un seul formulaire concernaient plusieurs patients (jusqu'à 300 par demande). C'est ce que nous avons assimilé à des ATU de cohorte.

Quand nous observons le tableau T3 et la figure P3, nous remarquons que les demandes d'ATU concernent de nombreux médicaments (33 produits différents) qui sont pour la majorité utilisés dans le traitement de maladies engageant le pronostic vital telles que les processus néoplasiques, que dans le traitement de maladies orphelines telles que l'hypertension artérielle pulmonaire.

Si nous regroupons les produits demandés en fonction de leur utilisation, ceux qui arrivent en première position sont ceux destinés à traiter les cancers et ceux immunosuppresseurs.

Nous retrouvons également divers anticorps (monoclonaux et polyclonaux) des anti-infectieux (antiviraux pour la majorité, mais aussi antifongiques et antibiotiques), différentes hormones, ...

Individuellement, les produits les plus demandés, en fonction du nombre de demandes d'ATU pour chacun, sont :

- Le Bosentan (traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire) qui a été demandé 6 fois par le service de cardiologie, à deux dosages différents, et pour lequel l'ATU a été accordée à chaque fois mais 168 jours soit près de 6 mois après l'envoi de la demande et qui a finalement été réceptionné au bout de 317 jours pour le premier dosage et 485 jours pour le second, soit respectivement plus de 10 mois et plus de 16 mois après formulation de la demande par le service de cardiologie.
- La Norethandrolone (stéroïde anabolisant utilisé dans la prise en charge des aplasies médullaires) qui a été demandée 5 fois par le service de pédiatrie et pour laquelle la décision d'ATU a été obtenue à chaque fois au bout d'environ 1 mois lors de la première demande et au bout de 3 mois pour les demandes suivantes mais qui n'a malheureusement jamais été réceptionnée.

Ce que nous n'arrivons pas à expliquer, c'est que ce produit était enregistré aux nomenclatures de décembre 2010, juillet 2011 et mars 2012 et que la date d'enregistrement initial qui est mentionnée dans ces nomenclatures est le 10 juin 1997. Ces nomenclatures correspondent à la période à laquelle les 4 dernières demandes d'ATU ont été formulées et les autorisations obtenues.

Par ailleurs, ce produit ne figure plus sur la dernière version de la nomenclature que nous avons à notre niveau et qui est celle de septembre 2012.

- Le Tachosil® en patch hémostatique (éponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine) a été demandé 4 fois par le service de chirurgie générale mais n'a jamais obtenu d'ATU.
- Le Sirolimus (immunosuppresseur) et le sérum glucosé à 2,5 % (soluté massif hypotonique) ont chacun été demandés 3 fois par le service de chirurgie générale.

Le Sirolimus (Rapamune®) a été autorisé au bout de 3 mois (89 jours) et réceptionné au bout de 447 jours (près d'un an et demi) lors de la première demande.

Les autorisations n'ont pas été accordées lors des demandes suivantes. Cela pourrait être expliqué par le fait que ce produit figure dans la liste des médicaments de l'arrêté N°02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013. Le refus est peut être motivé par le fait que ce produit figurait dans la liste de l'arrêté équivalent qui était en vigueur au moment de la demande.

Le sérum glucosé a été autorisé au bout de 3 mois lors de la première demande, d'un mois lors de la deuxième et n'a pas été autorisé lors de la troisième demande. Aucune trace de sa réception n'a cependant été trouvée au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU de Blida.

Il est à noter que ce produit figure également dans la liste des médicaments de l'arrêté N°02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013. Le refus est peut être motivé par le fait que ce produit figurait dans la liste de l'arrêté équivalent qui était en vigueur au moment de la demande.

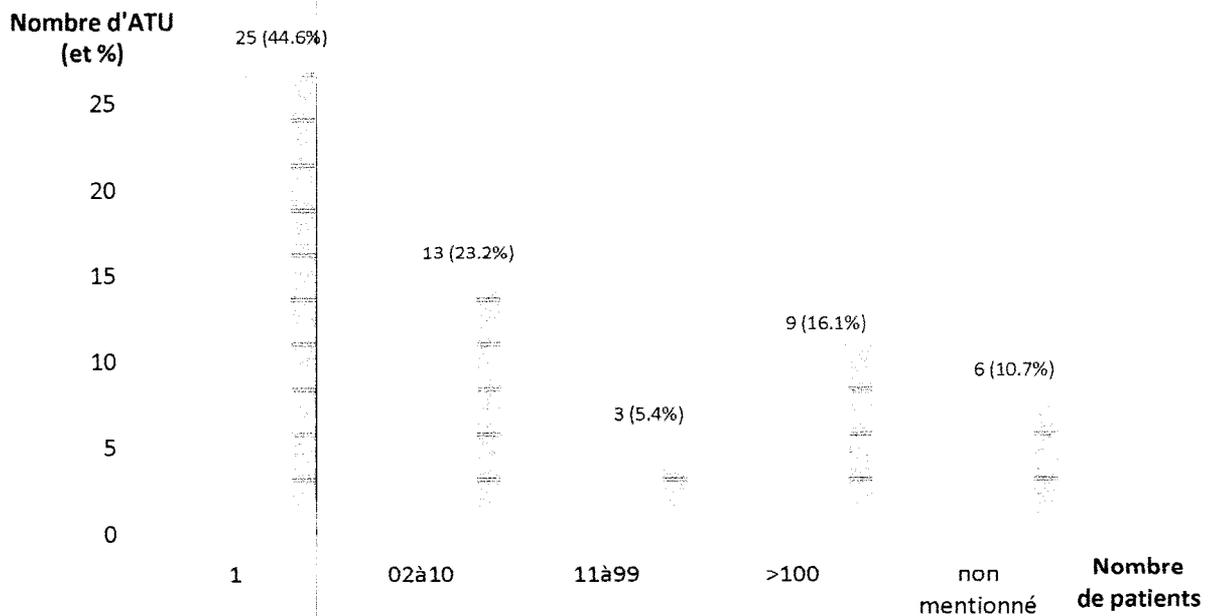
- Les autres médicaments ont été demandés une ou deux fois, selon le cas.

2-1-4- Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires :**2-1-4-1- Présentation des données :**

Tableau P4 : Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires

Nombre de patients mentionné sur le formulaire de demande d'ATU	Nombre de demandes d'ATU (en valeur absolue)	Pourcentage de demandes d'ATU (%)
01	25	44,6
02 à 10	13	23,2
11 à 99	03	5,4
> 100	09	16,1
Non mentionné	06	10,7
Total	56	100

Figure P4 : Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires



2-1-4-2- Discussion et interprétation :

Rappelons que les 56 demandes d'ATU concernaient initialement plus de 2265 patients au total.

Nous constatons que la plupart des demandes ont été formulées au profit d'un seul patient nommément désigné. Nous avons assimilé ce type de demande à des ATU nominatives.

Par ailleurs, près d'un quart des demandes concernent un nombre de patients compris entre 2 et 10 et près d'un sixième concerne un nombre de patients supérieur à 100.

Ces types de demandes d'ATU peuvent être assimilés à ce que nous avons considéré comme ATU de cohorte, même si elles ne concernent pas des médicaments en cours de développement, comme en France.

Il est à noter que le nombre de patients bénéficiaires n'était pas mentionné dans un dixième des demandes.

Ce type de demande d'ATU peut être assimilé à ce que nous avons considéré comme ATU de cohorte, même s'il ne concerne pas des médicaments en cours de développement, comme en France.

2-1-5- Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires et de la période à laquelle la demande a été faite :

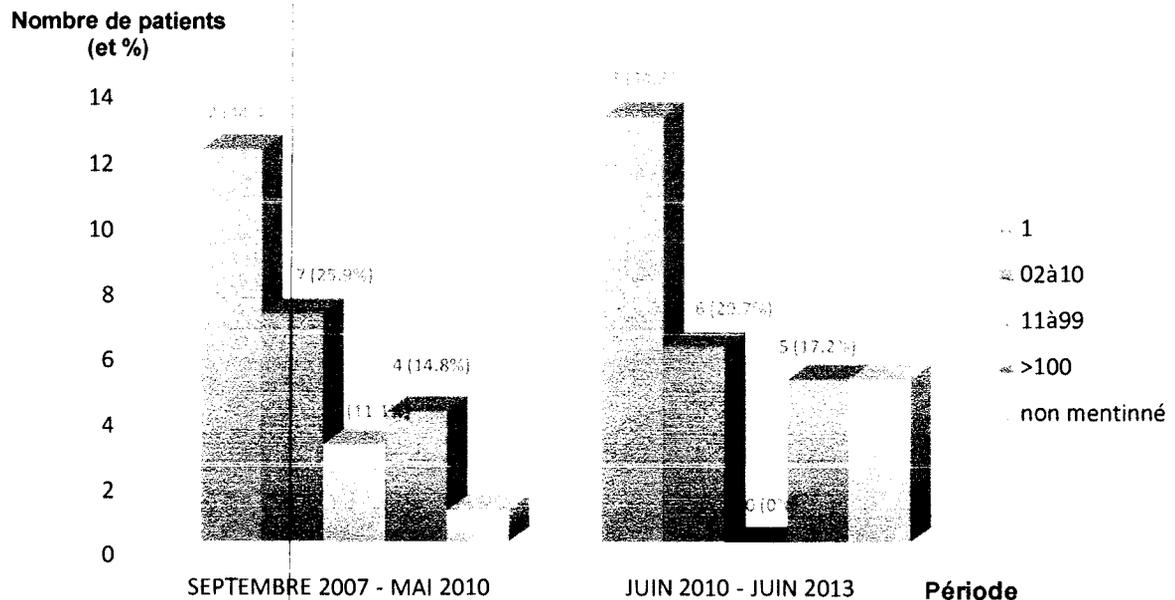
2-1-5-1- Présentation des données :

Tableau P5 : Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires et de la période à laquelle la demande a été faite

		Nombre de patients				Non	Total
		1	2 à 10	11 à 99	> 100	mentionné	
Intervalle de temps							
Septembre 2007 à mai 2010*	Valeur absolue	12	7	3	4	1	27
	Pourcentage (%)	44,4	25,9	11,1	14,8	3,7	100
Juin 2010 à juin 2013*	Valeur absolue	13	6	0	5	5	29
	Pourcentage (%)	44,8	20,7	0	17,2	17,2	100

* La première ligne de chaque intervalle est exprimée en valeur absolue et la seconde en pourcentage.

Figure P5 : Répartition des demandes d'ATU en fonction du nombre de patients bénéficiaires et de la période à laquelle la demande a été faite



2-1-5-2- Discussion et interprétation :

Nous remarquons selon le tableau T5 et la figure P 5 que le nombre total de demandes d'ATU pour chaque période diffère peu. Il est en effet légèrement plus élevé au cours de la seconde période.

Le nombre de demandes d'ATU au bénéfice d'un seul patient (ATU nominatives) n'a également pas évolué de beaucoup entre le premier intervalle et le second, aussi bien en valeur absolue (il est passé de 12 à 13) qu'en pourcentage (environ 44 % du total des demandes de chaque période).

Le nombre de demandes d'ATU relatif à plus d'un patient est légèrement plus bas au cours de la seconde période (il est passé de 14 à 11) mais ne s'est pas annulé.

Rappelons que l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 qui a abrogé l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN et qui a précisé que les demandes d'ATU devaient être nominatives a été publié en mai 2013 et qu'il marque la transition entre ces deux périodes. Il semble d'après les données qu'il n'ait pas été correctement appliqué aussi bien par les demandeurs d'ATU qui ont continué à formuler des demandes d'ATU au profit de plusieurs patients que par l'autorité chargée de délivrer les ATU qui a quand même accordé son autorisation pour certaines de ces demandes (exemple : octroi d'une ATU en avril 2010 au profit de 300 patients en 7 jours pour la Bupivacaïne injectable en ampoules dosées à 20 mg/4ml à la demande du service de traumatologie du CHU Frantz Fanon).

La méconnaissance des prescripteurs de l'existence de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 et de son contenu, conséquence du manque de transmission d'information, est sans doute à l'origine de ces erreurs de la part des prescripteurs.

Il faut noter par ailleurs, que le nombre de patients bénéficiaires n'était pas mentionné sur certaines demandes d'ATU, aussi bien durant la première que durant la seconde période, alors qu'une case lui est réservée sur les formulaires de demandes d'ATU.

2-1-6- Répartition du type de réponse du MSPRH aux demandes d'ATU émanant du CHU Frantz Fanon pour chaque année de 2007 à 2013 :



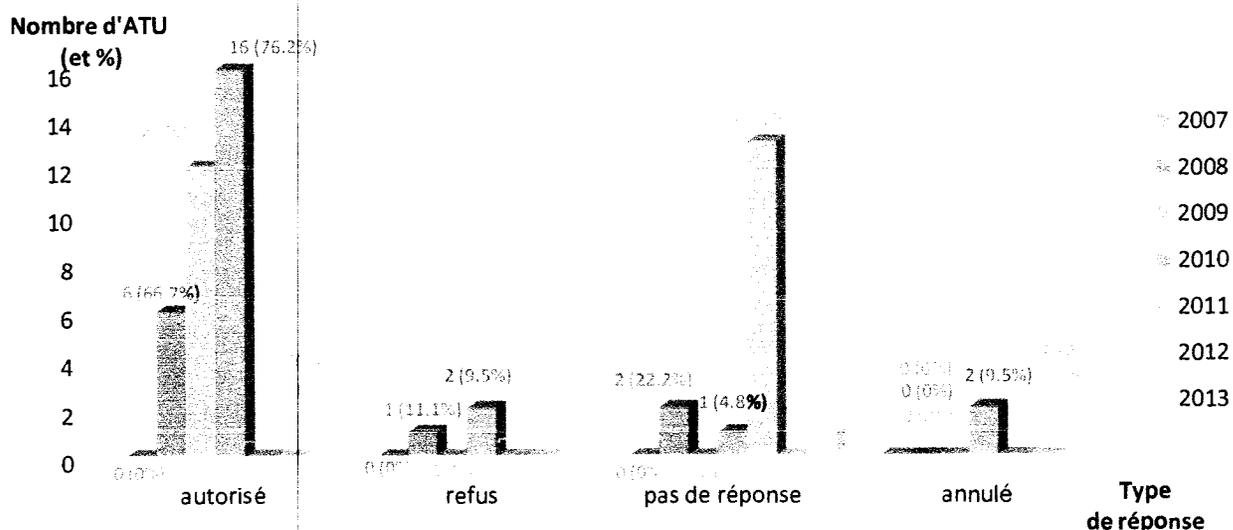
2-1-6-1- Présentation des données :

Tableau P6 : Répartition du type de réponse du MSPRH aux demandes d'ATU émanant du CHU Frantz Fanon pour chaque année de 2007 à 2013

Année	Type de réponse	Type de réponse				Total
		Autorisée	Refusée	Pas de réponse	Annulée	
	Valeur absolue	-	-	-	-	0
	Pourcentage	-	-	-	-	-
	Valeur absolue	6	1	2	0	9
	Pourcentage	66,7	11,1	22,2	0	100
	Valeur absolue	12	0	0	0	12
	Pourcentage	100	0	0	0	100
	Valeur absolue	16	2	1	2	21
	Pourcentage	76,2	9,5	4,8	9,5	100
	Valeur absolue	0	0	13	0	13
	Pourcentage	0	0	100	0	100
	Valeur absolue	-	-	-	-	0
	Pourcentage	-	-	-	-	-
	Valeur absolue	0	0	1	0	1
	Pourcentage	0	0	100	0	100

* Aucune demande d'ATU n'a été reçue au cours de ces années.

Figure P6 : Répartition du type de réponse du MSPRH aux demandes d'ATU émanant du CHU Frantz Fanon pour chaque année de 2007 à 2013



2-1-6-2- Discussion et interprétation :

Nous remarquons en analysant le tableau T6 et la figure P6 que les types de réponses aux demandes diffèrent (autorisation, refus, pas de réponse) et que dans certains cas, il y a eu annulation de la démarche à un certain niveau du circuit pour des raisons qui ne sont pas connues.

L'année 2009 a connu le meilleur taux de réponses positives (100 % des demandes d'ATU ont été accordées) alors que l'année 2008 n'a vu que deux tiers de demandes d'ATU accordées et celle 2010 un peu plus de trois-quarts.

Un phénomène a attiré notre attention en ce qui concerne les réponses positives de l'année 2010. Toutes les demandes qui ont été envoyées au MSPRH avant le mois de mai soit avant la publication de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 du 10 mai 2010 ont connu un délai de réponse relativement court (entre 7 jours et un mois) alors que toutes celles qui ont été envoyées après cette date ont connu un délai de réponse relativement long (entre 89 et 168 jours soit entre 3 et 6 mois environ).

En 2011, aucune suite n'a été donnée aux demandes d'ATU. En effet, les 13 demandes sont restées sans réponse, ce qui laisse penser qu'il y a peut-être eu une suspension des ATU à cette période, sans que les praticiens n'en aient été informés.

Cette situation de non réponse a sans doute découragé les prescripteurs qui n'ont formulé aucune demande d'ATU l'année suivante, soit en 2012.

Les deux demandes d'ATU qui ont été annulées l'ont été une fois par le CHU Frantz Fanon et une fois par la PCH. Il ne s'agit pas réellement d'une annulation puisque seule l'autorité qui délivre la décision d'ATU a le pouvoir de l'annuler. Il s'agit plutôt d'une annulation de la commande engagée.

L'annulation émanant du CHU a sans doute été faite à la demande du prescripteur (évolution de l'état de santé du patient ou décès de celui-ci).

L'annulation émanant de la PCH concerne un médicament dont la décision d'ATU avait été obtenue en un temps avoisinant les 4 mois et que nous avons retrouvé inscrit à la liste des médicaments figurant sur l'arrêté N°02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013. L'annulation est peut être due au fait que ce produit figurait dans la liste de l'arrêté équivalent qui était en vigueur au moment de la demande.

En ce qui concerne les refus d'octroi d'ATU, les motifs évoqués étaient les suivants :

- Médicament déjà enregistré en Algérie.
- Médicament ayant obtenu une AMM dans son pays d'origine mais qui n'y a jamais été commercialisé sous la forme demandée.
- Les réponses étaient parfois floues (exemple : « L'ATU ne sera pas établie car elle ne correspond pas aux critères pour la délivrance du document (article 5) »).

Il faut noter qu'il est arrivé que la PCH n'honore pas les commandes effectuées en évoquant le fait qu'une ATU complémentaire devait être demandée car les quantités figurant sur l'ATU octroyée ne correspondait pas à la taille d'un lot.

2-1-7- Répartition des demandes d'ATU en fonction de l'intervalle de temps écoulé entre l'envoi de la demande par le CHU Frantz Fanon et la réponse du MSPRH :

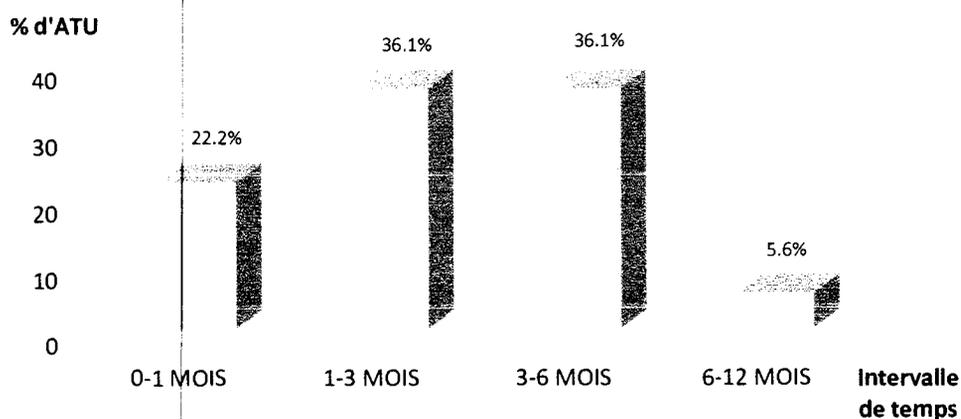
2-1-7-1- Présentation des données :

Les données présentées dans cette partie correspondent aux délais entre l'envoi de la demande d'ATU par le CHU Frantz Fanon au MSPRH et la notification de la réponse du MSPRH qu'il s'agisse d'une décision d'octroi de l'ATU ou d'un refus. Toutes les demandes restées sans réponse ne sont donc pas incluses.

Tableau P7 : Répartition en pourcentage des demandes d'ATU en fonction de l'intervalle de temps écoulé entre l'envoi de la demande par le CHU Frantz Fanon et la réponse du MSPRH

Intervalle de temps (mois)	Pourcentage de réponses (%)
0-1	22,2
1-3	36,1
3-6	36,1
6-12	5,6

Figure P7 : Répartition en pourcentage des demandes d'ATU en fonction de l'intervalle de temps écoulé entre l'envoi de la demande par le CHU Frantz Fanon et la réponse du MSPRH



2-1-7-2- Discussion et interprétation :

Quand nous observons le tableau T7 et la figure P7, nous remarquons que la plupart des réponses ont été reçues dans un délai de 1 à 6 mois après l'envoi de la demande, ce qui représente déjà un délai que nous estimons long.

Bien que moins de 5,5 % seulement des réponses ont été notifiées dans un délai de 6 à 12 mois, nous estimons que la commission prend beaucoup du temps pour évaluer le dossier et donner la décision.

Pour essayer d'expliquer cela, nous avons posé la question au niveau du MSPRH. La réponse qui nous a été donnée est que la commission ne se réunit que tous les 6 mois et que même en cas d'urgence, ce délai n'était pas écourté à titre exceptionnel.

Ceci est inacceptable lorsque nous savons que les ATU sont octroyées, entre autres, pour des médicaments destinés à traiter des maladies qui engagent le pronostic vital (article 3 de l'arrêté N°013/MSPRH/10).

2-1-8- Répartition en pourcentage des demandes d'ATU autorisées en fonction du délai écoulé entre l'envoi du bon de commande à la PCH et la réception des produits :

2-1-8-1- Présentation des données :

Les données présentées dans cette partie correspondent aux pourcentages d'ATU qui ont été octroyées, répartis en fonction des délais écoulés entre l'envoi du bon de commande de médicament soumis à ATU à la PCH et la réception des produits au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU Frantz Fanon. Toutes les demandes restées sans réponse ne sont donc pas incluses.

Pour l'un des produits, nous avons retrouvé plusieurs dates de réception de la commande. Il semble donc que cette commande ait été fractionnée en 3. Nous avons tenu compte, dans la présentation des résultats du délai le plus court, c'est-à-dire celui correspondant à la première livraison.

Tableau P8 : Répartition en pourcentage des demandes d'ATU autorisées en fonction du délai écoulé entre l'envoi du bon de commande à la PCH et la réception des produits

Intervalle de temps (mois)	Pourcentage des réponses positives (%)
0-6	5,6
6-12	36,1
> 12	8,3
Inconnu	50

Figure P8 : Répartition en pourcentage des demandes d'ATU autorisées en fonction des du délai écoulé entre l'envoi du bon de commande à la PCH et la réception des produits



2-1-8-2- Discussion et interprétation :

Le tableau P8 et la figure P8 montrent que les délais de réception des produits sont très longs et dépassent les 6 mois pour la majorité des cas.

Très peu de médicaments (correspondant à environ un vingtième des demandes d'ATU) ont été reçus dans un délai de moins de 6 mois après émission du bon de commande.

Ce retard, même s'il peut être expliqué par les contraintes administratives imposées aux produits importés, est inacceptable lorsqu'il s'agit de produits destinés à traiter des patients, notamment lorsqu'ils sont dans une situation d'impasse thérapeutique et que leur pathologie met en jeu le pronostic vital.

Dans la moitié des cas où les réponses aux demandes d'ATU étaient positives, l'intervalle de temps écoulé entre l'envoi du bon de commande et la réception du produit est inconnu. Il s'agit en réalité de produits pour lesquels aucune trace de réception n'a été retrouvée au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU parmi les données que nous avons consultées. Nous n'avons pas pu savoir si les commandes de ces produits n'ont pas du tout été lancées par la Pharmacie centrale du CHU ou si les produits ont été commandés et que la PCH n'a pas honoré les commandes.

Les demandes d'ATU qui se sont soldées par une réponse positive du MSPRH (octroyées) et dont le produit objet de la demande n'a jamais été reçu au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU concernaient au total plus de 430 patients qui n'ont donc pas bénéficié du traitement qui leur avait été prescrit.

2-1-9- Répartition des réponses positives aux demandes d'ATU en fonction du temps écoulé entre l'envoi de la demande d'ATU au MSPRH et la réception de la commande :

2-1-9-1- Présentation des données :

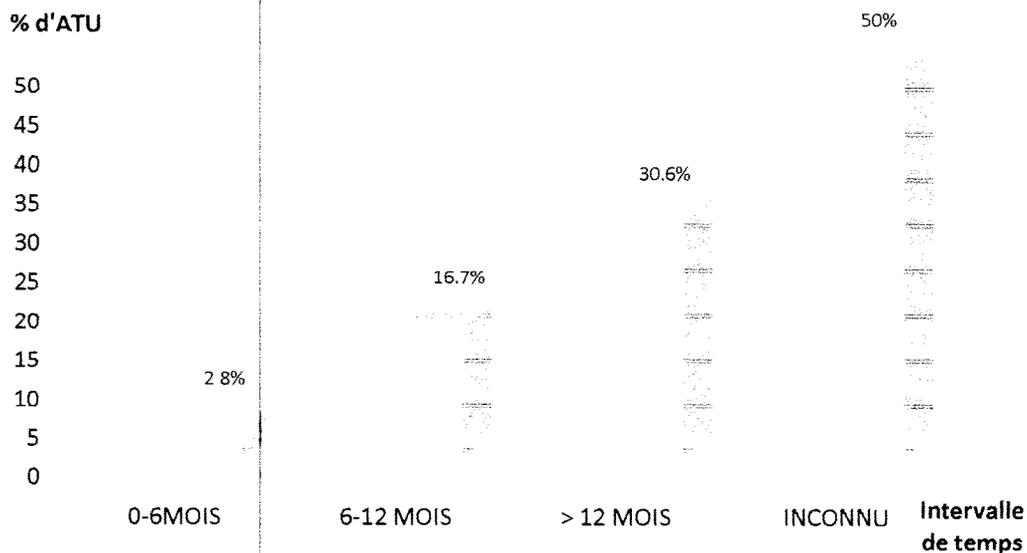
Les données présentées dans cette partie correspondent aux délais entre l'envoi de la demande d'ATU par le CHU Frantz Fanon au MSPRH et la réception du produit suite à l'envoi du bon de commande à la PCH. Toutes les demandes restées sans réponse ne sont donc pas incluses.

Par ailleurs, pour l'un des produits autorisés, nous avons retrouvé plusieurs dates de réception de la commande. Il semble donc que cette commande ait été fractionnée en 3. Nous avons tenu compte, dans la présentation des résultats du délai le plus court, c'est-à-dire celui correspondant à la première livraison.

Tableau P9 : Répartition en pourcentage des réponses positives aux demandes d'ATU en fonction du délai écoulé entre l'envoi de la demande d'ATU au MSPRH et la réception de la commande

Intervalle de temps (mois)	Pourcentage des réponses positives (%)
0-6	2,8
6-12	16,7
> 12	30,6
Inconnu	50

Figure P9 : Répartition en pourcentage des réponses positives aux demandes d'ATU en fonction du temps écoulé entre l'envoi de la demande d'ATU au MSPRH et la réception de la commande



2-1-9-2- Discussion et interprétation :

Le tableau P9 et la figure P9 montrent que la majorité des produits qui ont été reçus ont été mis à la disposition des prescripteurs plus d'un an après que ces derniers en aient formulés la demande.

Le plus long intervalle de temps enregistré entre l'envoi de la demande d'ATU et la réception du produit objet de la demande d'ATU est de 913 jours soit plus de 2 ans et demi pour l'un des produits. Il faut noter qu'entre le moment où l'ATU a été accordée et sa livraison, le produit a été enregistré en Algérie.

Moins de 3 % des produits autorisés ont été reçus moins de 6 mois après que le besoin ait été exprimé.

Dans la moitié des cas où les réponses aux demandes d'ATU étaient positives, l'intervalle de temps est inconnu. Il s'agit en réalité de produits pour lesquels aucune trace de réception n'a été retrouvée au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU parmi les données que nous avons consultées. Nous n'avons pas pu savoir si les commandes de ces produits n'ont pas du tout été lancées par la Pharmacie centrale du CHU ou si les produits ont été commandés et que la PCH n'a pas honoré les commandes.

Cette situation est alarmante lorsqu'on connaît la nature des pathologies destinées à être traitées par ces médicaments.

Lors de nos entretiens avec les prescripteurs, certains d'entre eux nous ont confirmés que beaucoup de médicaments étaient arrivés trop tard et que dans de nombreux cas, ils n'avaient même pas été utilisés car l'état du patient s'était aggravé et que le médicament n'était plus efficace à ce stade ou le patient était décédé entretemps.

Il est à noter que plusieurs médicaments que les prescripteurs ont refusé de réceptionner car ils avaient été livrés trop tard sont restés stockés au niveau de la Pharmacie du CHU.

2-1-10- Conclusion :

L'analyse des 56 demandes d'ATU enregistrées au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU Frantz Fanon de Blida depuis la publication de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN a montré qu'après un début timide (aucune demande en 2007 et 9 demandes en 2008), un pic a été enregistré en 2010 (plus d'un tiers du total des demandes) puis un net recul des demandes a été constaté par la suite (aucune demande en 2012 et une seule demande en 2013).

Cette instabilité dans le nombre de demandes d'ATU est le premier point qui devrait attirer l'attention des autorités sanitaires et les inciter à se poser la question du pourquoi de cette situation.

La vue des pourcentages de réponses positives et des chiffres relatifs aux délais de réponse aux demandes d'ATU et aux délais de livraison des produits objets des demandes devrait permettre de répondre en partie à cette question.

En effet, si le pourcentage de réponses positives était relativement élevé au départ et a même atteint les 100 % en 2009, il n'en est pas moins qu'aucune suite n'a été donnée aux 13 demandes de l'année 2011 qui sont toutes restées sans réponse. C'est ce qui explique le découragement des prescripteurs et la quasi-absence de demandes pour les années suivantes.

Cette situation où aucune réponse de la part de l'autorité chargée d'étudier les demandes n'est donnée (ni accord, ni refus) est inacceptable. De même que celle où certains prescripteurs ou pharmaciens hospitaliers apprennent par oui-dire que les ATU sont suspendues sans qu'aucune note d'information ne leur ait été officiellement notifiée.

Il en est de même pour les décisions prises dans le sens du refus d'ATU qui, même si elles sont peu nombreuses (3 au total pour le CHU Frantz Fanon) devraient être clairement motivées.

Par ailleurs, connaissant le type de pathologies concernées par les demandes d'ATU, il paraît évident d'exiger des délais de réponse et de livraison plus courts.

En effet, il est regrettable de constater que près des trois quarts (3/4) des réponses du MSPRH ont été obtenues dans un délai compris entre 1 et 6 mois car la commission d'évaluation ne se réunit que tous les 6 mois et qu'aucune réunion extraordinaire n'est prévue pour les cas urgents.

Les délais de livraison doivent eux aussi être impérativement raccourcis. En effet, quand les produits ayant obtenu une ATU ont été reçus plus de 6 mois après l'émission du bon de commande pour un peu plus de 44 % des ATU et qu'aucune trace de réception des produits n'a été retrouvée pour la moitié des ATU, ce qui a privé plus de 430 patients de leur traitement, il y a effectivement de quoi tirer la sonnette d'alarme car cela ramène à des délais totaux d'attente de plus d'une année dans un tiers (1/3) des cas avec un « record » de 913 jours, soit plus de 2 ans et demi, enregistré pour l'un des produits ! Ceci alors que moins de 3 % des produits autorisés ont été reçus en moins de 6 mois.

D'autre part, il ressort de ce que nous avons pu voir et étudier, que :

- Même si la majorité des demandes ont été formulées au profit d'un seul patient, des demandes d'ATU relatives à plusieurs patients ont continué d'être formulées et ont été accordées même après la parution de l'arrêté N°013 / MSPRH / 10 dans lequel la notion de « patient nommément désigné » est retrouvée, ce qui montre que les prescripteurs d'un côté, à condition qu'ils aient été mis au courant de l'existence de ce nouvel arrêté, et les autorités compétentes de l'autre côté, n'ont pas respecté les textes réglementaires.

-
- Certains services du CHU Frantz Fanon ont été identifiés comme services fortement demandeurs d'ATU (service de chirurgie générale en tête) alors que d'autres services n'en ont jamais demandé. Il serait intéressant de s'assurer que l'information concernant les ATU a été transmise et comprise au sein de ces services et que l'absence de demande est simplement due au fait de l'absence de besoin.
 - Les formulaires de demande d'ATU n'étaient pas tous correctement remplis et différentes informations manquaient selon le cas : 3 premières lettres des noms et prénoms du ou des patients, nombre de patients, DCI des produits demandés, ...
 - L'organisation de l'archivage des données au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU n'est pas optimale et devrait être revue en optimisant notamment l'utilisation de l'outil informatique.

Tous les points faibles cités devraient donc être impérativement corrigés afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de pathologies rares ou graves en situation d'impasse thérapeutique en leur garantissant un accès rapide aux soins avant que le traitement ne soit plus efficace ou que le patient ne décède, faute de médicament disponible.

2-2- Deuxième partie : Analyse des résultats du questionnaire

Nous avons dans un premier temps mis au point un questionnaire (Annexe 5) destiné aux médecins, concernant la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques, les ATU et l'arrêté n° 02 du 8 janvier 2013.

Nous nous sommes par la suite rendus dans les services et avons distribué ce questionnaire aux médecins qui ont accepté de nous apporter leur aide.

Enfin, nous avons traité les données récoltées grâce aux formulaires, données qui sont présentées ci-dessous.

Il est à noter que lors de notre passage sur le terrain, à chaque fois que l'occasion nous en a été donnée, et surtout quand nous avons déposé les questionnaires aux médecins, nous avons essayé de leur transmettre des informations relatives aux ATU et à leur intérêt dans le traitement des patients qui sont atteints de maladies rares ou graves et qui sont en situation d'impasse thérapeutique.

2-2-1- Distribution des questionnaires :

2-2-1-1- Présentation des données :

La plupart des médecins que nous avons rencontrés étaient des médecins résidents et seulement cinq d'entre eux étaient des assistants.

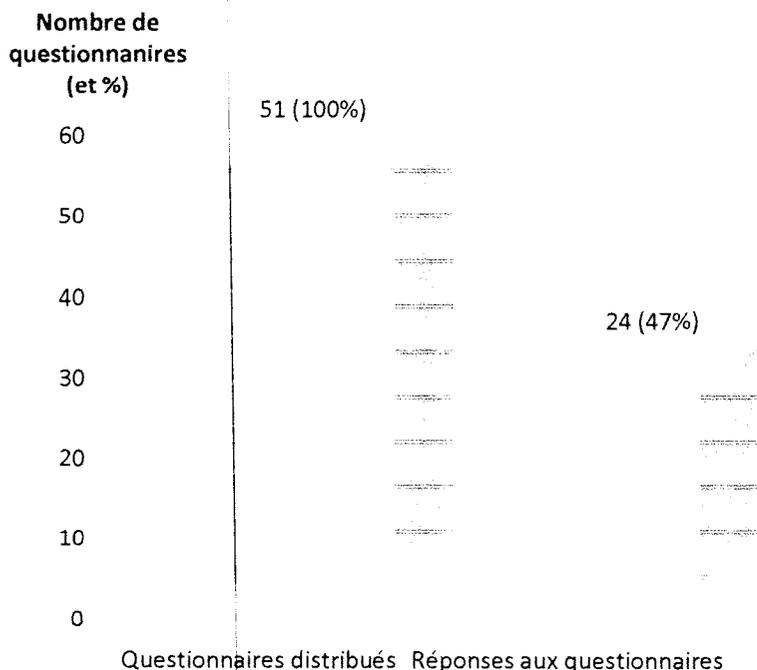
Nous avons également été reçus par la chef de service de pédiatrie qui a été la seule responsable de service que nous avons pu rencontrer.

Tableau P10 : Répartition des réponses aux questionnaires distribués par service :

		Nombre de questionnaires	
Nombre de questionnaires distribués	Chirurgie générale	51	
	Traumatologie	5	
	Radiothérapie-oncologie*	1	
	Chirurgie orthopédique	2	
	Pédiatrie	2	
	Nombre de réponses des médecins aux questionnaires par service	Médecine interne et cardiologie	2
		Neurochirurgie	1
		ORL	2
		Neurologie	5
		Gynécologie-obstétrique	3
Nombre total de questionnaires auxquels une réponse a été donnée	24		

* Service dépendant du Centre Anti-Cancer de Blida (CAC).

Figure P10 : Représentation en histogrammes du nombre et du pourcentage de questionnaires distribués ainsi que de réponses au questionnaire



2-2-1-2- Discussion et interprétation :

Le premier constat au vu de ces données est que nous avons obtenu moins de 50 % de retour après distribution du questionnaire que nous avons élaboré, ce qui montre le désintéressement de beaucoup de prescripteurs et qui explique que notre interprétation soit basée sur ce petit nombre de réponses au questionnaire.

Notre contact direct avec les médecins nous a permis de constater que beaucoup d'entre eux ne connaissent pas les ATU. Certains cliniciens nous ont toutefois demandé une explication brève sur la signification du thème et ont par la suite répondu au questionnaire.

2-2-2- Réponses aux questionnaires :**2-2-2-1- Présentation des résultats :**

Tableau P11 : Réponses des médecins au questionnaire

N° question	Questions	Nombre de réponses					
		Oui		Non		Pas de réponse	
		VA*	%**	VA*	%**	VA*	%**
Q1	Connaissez-vous l'existence d'une Nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques en Algérie ?	13	54,2	11	45,8	0	0
Q2	Avez-vous à votre disposition une version de cette nomenclature ?	5	20,8	17	70,8	2	8,3
Q3	Vous référez-vous à cette nomenclature lors de l'exercice de votre profession ?	3	12,5	17	70,8	4	16,7
Q4	Rencontrez-vous des problèmes pour accéder à cette Nomenclature où à ses mises à jour ?	16	66,7	4	16,7	4	16,7
Q5	Connaissez-vous l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ?	4	16,7	17	70,8	3	12,5
Q6	Estimez-vous recevoir assez d'informations concernant les ATU ?	6	25	16	66,7	2	8,3
Q7	Avez-vous déjà rédigé et envoyé un formulaire de demande de médicament soumis à ATU ?	1	4,2	21	87,5	2	8,3
Q8	Ces autorisations ont-elles été accordées à chaque fois ?	0	0	1	4,2	23	95,8
Q9	Lorsque les autorisations ont été accordées, avez-vous reçu les produits à chaque fois ?	0	0	1	4,2	23	95,8
Q10	Avez-vous reçu les produits dans un délai que vous estimez raisonnable ?	0	0	1	4,2	23	95,8
Q11	Y a-t-il eu des situations où vous avez reçu le produit trop tard ?	1	4,2	0	0	23	95,8
Q12	Connaissez-vous l'existence de l'arrêté N° 2 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013 ?	5	20,8	18	75	1	4,2

* VA : valeur absolue

** % : pourcentage

Figure P11 : Pourcentage de médecins qui connaissent la Nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques en Algérie

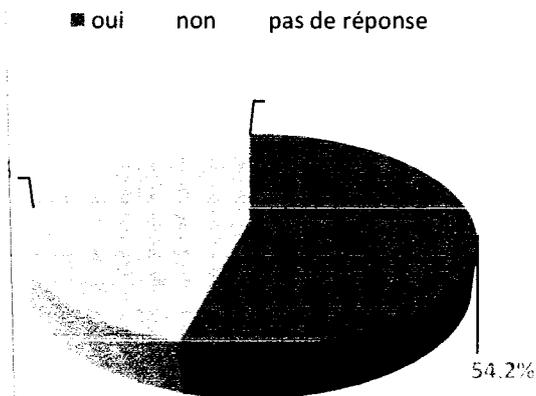


Figure P12 : Pourcentage de médecins qui ont en leur possession une version de la Nomenclature

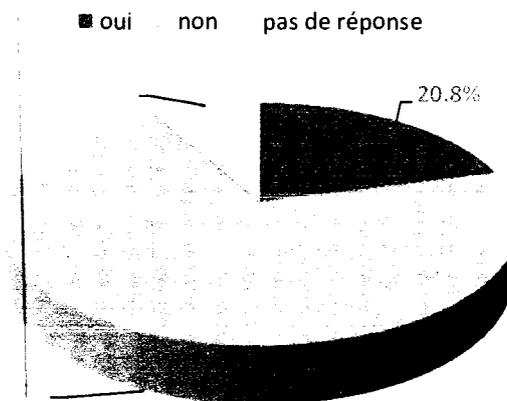


Figure P13 : Pourcentage de médecins qui se réfèrent la Nomenclature dans leur exercice professionnel

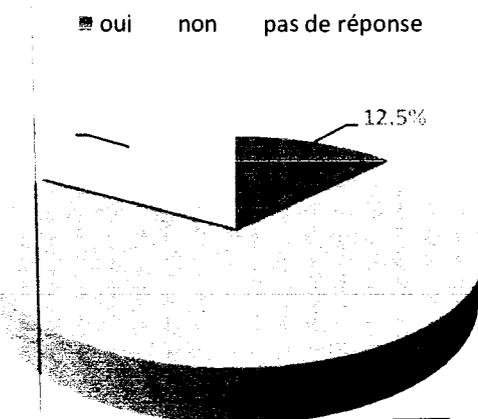


Figure P14 : Pourcentage de médecins qui rencontrent des problèmes pour accéder à la Nomenclature

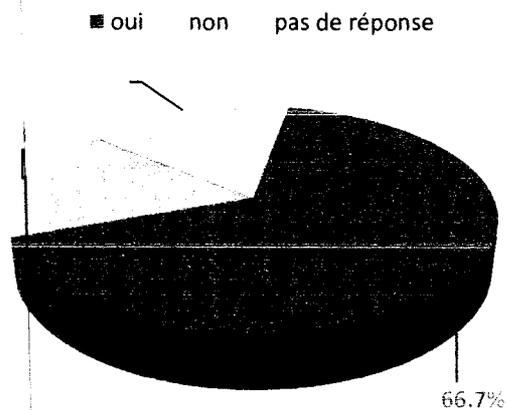


Figure P15 : Pourcentage de médecins qui connaissent l'Autorisation Temporaire d'Utilisation

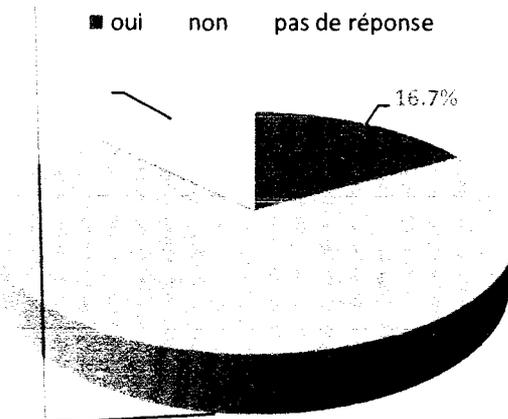


Figure P16 : Pourcentage de médecins qui reçoivent assez d'informations concernant les ATU

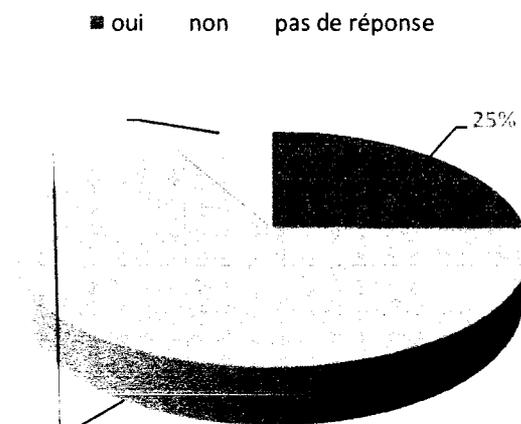


Figure P17 : Pourcentage de médecins qui ont déjà rédigé un formulaire de demande d'ATU

■ oui non pas de réponse

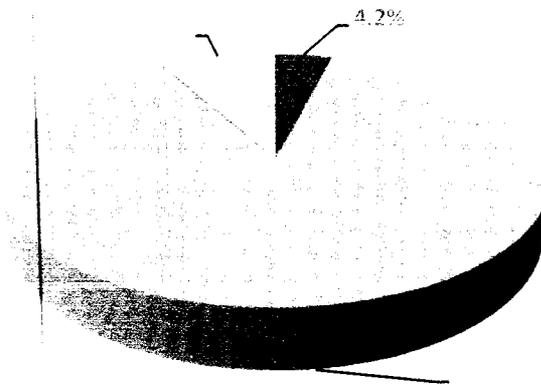


Figure P18 : Pourcentage de médecins qui ont vu leurs demandes d'ATU accordées a chaque fois

■ oui non pas de réponse

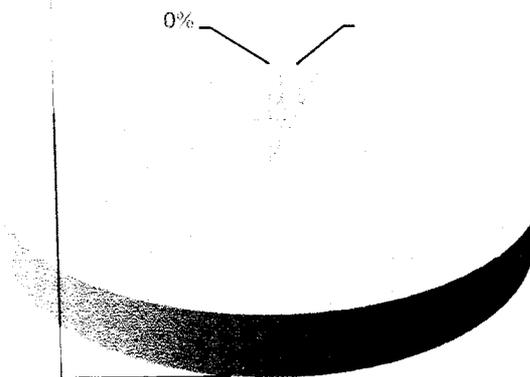


Figure P19 : Pourcentage de médecins qui ont reçu les produits a chaque fois

■ oui non pas de réponse

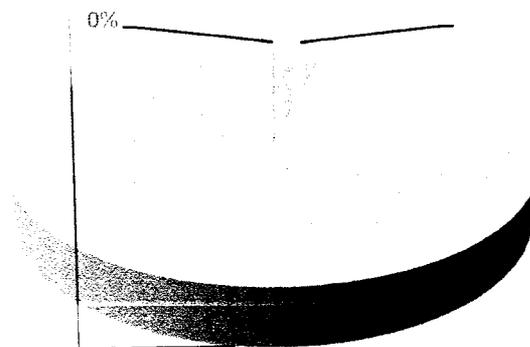


Figure P20 : Pourcentage de médecins qui ont reçu les produits dans un délai raisonnable

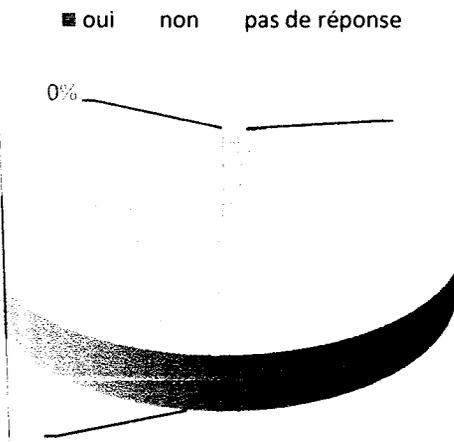


Figure P21 : Pourcentage de médecins qui ont estimé avoir reçu les produits trop tard

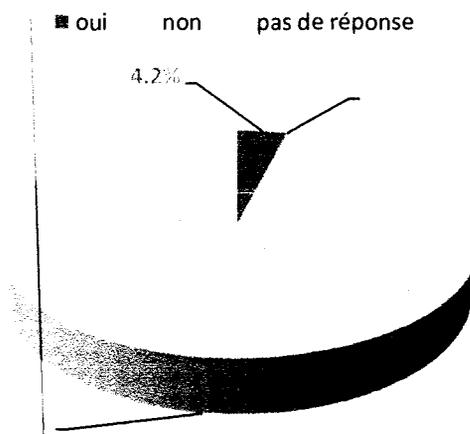
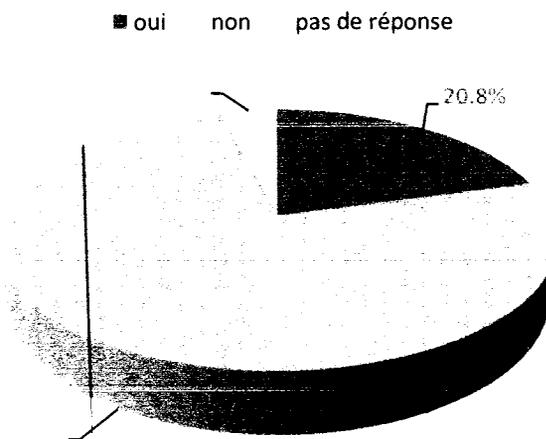


Figure P22 : Pourcentage de médecins qui connaissent l'arrêté N°02 du 8 janvier 2013



2-2-2-2- Discussion et interprétation :

Il est à noter que certains médecins n'ont pas répondu à toutes les questions du formulaire et des réponses contradictoires ont parfois été données (exemple un même médecin dit ne pas connaître l'ATU mais recevoir assez d'informations concernant les ATU), ce qui rend plus difficile l'interprétation correcte des résultats.

Pour la Q1 et selon la figure P11, nous remarquons qu'environ la moitié des médecins seulement connaissent l'existence de la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques en Algérie.

Pour les Q2 et Q3, et selon les figures P12 et P13, il est à regretter de constater qu'un cinquième seulement des médecins questionnés ont à leur disposition une version de la nomenclature alors que plus des deux tiers (2/3) d'entre eux n'en possèdent aucune et ne s'y réfèrent donc pas dans l'exercice de leur fonction. Un huitième (1/8) d'entre eux seulement utilise la nomenclature dans sa pratique courante.

Par ailleurs, parmi les treize (13) médecins qui connaissent cette nomenclature, seulement cinq (05) d'entre eux (un tiers) possèdent des versions de cette nomenclature mais qui datent des années 2005, 2007, 2008 et 2011 alors que la dernière version que nous nous sommes « difficilement » procurée et qui semble être la dernière en date est celle de septembre 2012.

Durant notre visite au MSPRH, la responsable des ATU nous a informé qu'il était très facile d'obtenir la dernière version de cette nomenclature, qu'il suffisait de se présenter au MSPRH et de la demander sur place. Il aurait certainement été plus intéressant de pouvoir accéder à cette nomenclature en se connectant au site internet du MSPRH, cela éviterait au grand nombre d'utilisateurs (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes,...) aux quatre coins du pays d'avoir à se déplacer au MSPRH.

D'autre part, parmi les 5 médecins qui ont une version de la nomenclature, seuls 3 d'entre eux affirment s'y référer lors de l'exercice de leur profession. L'un d'entre eux n'a pas rempli la partie du questionnaire correspondant aux situations dans lesquelles il s'y référerait et un autre a répondu qu'il l'utilise pour la posologie et l'indication (alors que la nomenclature ne fait référence ni à la posologie ni à l'indication des médicaments qui y sont listés).

Pour Q4, et selon la figure P14, une majorité de médecins (66.7% soit les deux tiers de ceux questionnés) disent rencontrer des problèmes pour accéder à la nomenclature. Ce qui est étonnant, c'est que parmi les 4 médecins qui ont répondu ne pas être confrontés à des problèmes pour y accéder, la moitié d'entre eux n'ont pas la dernière mise à jour (ont des versions des années 2007 et 2011) et l'autre moitié n'en a aucune en sa possession.

La partie qui concerne les ATU débute à partir de Q5. La majorité écrasante des médecins questionnés (70.8 %) ne connaissent pas l'ATU. Ce qui est contradictoire avec les réponses à Q6 selon lesquelles un quart (1/4) des médecins estiment recevoir assez d'informations concernant les ATU, ce qui laisse supposer que ce quart connaît l'existence des ATU alors que les réponses à Q5 montrent qu'environ 16 % d'entre eux seulement la connaissent.

Nous supposons que ce qu'ont voulu exprimer ces médecins, c'est qu'ils ont bien reçu les informations que nous leurs avons transmises sur les ATU dans le cadre de la réalisation de notre mémoire.

Les médecins qui ont dit connaître les ATU ont donné comme source d'information : des efforts personnels (via internet, par le biais des délégués médicaux...).

En ce qui concerne Q7 et selon la figure P17, le seul médecin qui a répondu avoir déjà rédigé un formulaire de demande d'ATU est la Chef de Service de Pédiatrie qui a indiqué avoir rédigé 10 formulaires de demandes d'ATU.

La particularité de ce type de demande fait que ce sont, le plus souvent, les responsables des services ou des personnes plus expérimentées que des résidents qui sont habilités à s'en charger et dans la mesure où nous avons rencontré une majorité de médecins résidents, il est aisé de comprendre pourquoi près de 87.5% d'entre eux ont dit ne jamais avoir formulé de demande d'ATU.

En ce qui concerne Q8, Q9, Q10 et Q11 et selon la figure P18, P19, P20 et P21, le seul médecin à avoir répondu à ces questions est la Chef de Service de Pédiatrie qui nous a expliqué qu'une seule ATU parmi les 10 demandées avait été accordé par le MSPRH et que le produit objet de la demande avait été reçu trop tard et n'avait donc pas été utilisé.

Concernant la dernière question du tableau qui est relative à l'arrêté numéro 02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés autorisés à l'importation (Q12), et selon la figure P22, 75 % des médecins questionnés avouent n'en avoir jamais entendu parler et environ un cinquième (1/5) d'entre eux seulement disent le connaître et affirment que l'accès à cette information reste toujours le fruit d'efforts personnels (via des connaissances à la CNAS, par des recherches sur internet), par oui-dire ou par le biais des délégués médicaux.

2-2-3- Conclusion :

Au vu des résultats précédents, il est à retenir que :

- Plus de la moitié des prescripteurs questionnés ne connaissent pas l'existence d'une nomenclature nationale des produits pharmaceutiques en Algérie.
- Plus de 70 % d'entre eux n'ont aucune version de cette nomenclature à leur disposition et ne l'utilisent pas dans l'exercice de leur profession.
- Lorsque les prescripteurs ont à leur disposition une version de la nomenclature, il s'agit d'une ancienne version.
- Deux tiers (2/3) d'entre eux ou plus ne connaissent pas l'ATU et estiment rencontrer des problèmes pour accéder à la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques et ne pas recevoir assez d'information concernant les ATU.
- La majorité écrasante des prescripteurs questionnés n'a jamais rédigé de formulaire de demande d'ATU.

-
- Une seule des personnes rencontrées a déjà formulé des demandes d'ATU au profit de patients suivis au niveau du service de pédiatrie de l'unité HBB mais elle n'est pas satisfaite des délais.

Ceci montre qu'il y a une vraie coupure en ce qui concerne la communication entre le MSPRH et les médecins/ pharmaciens mais aussi au sein de l'établissement de santé. L'information qui aurait dû être facile d'accès au vu de la technologie en place n'est malheureusement pas à la portée de tous. Il est donc important de :

- Rétablir la communication entre les services en charge de l'information et les parties concernées afin de faire circuler l'information dans les services.
- Rendre la nomenclature disponible et téléchargeable sur le site internet du MSPRH en raison de l'absence de connexion à internet dans tous les services hospitaliers et assurer la transmission de chaque nouvelle mise à jour aux différents établissements de santé.
- Il en est de même pour tous les textes législatifs et réglementaires
- Ouvrir le dialogue avec les parties concernées et les inviter à donner leur avis avant de prendre de nouvelles mesures.

Il peut se révéler très simple de combler cette lacune dans le manque de transmission d'information en utilisant la technologie au service de la santé (site officiel du MSPRH, envoi d'informations via les boîtes emails en exploitant le réseau internet, réseau intranet entre les différents services du CHU, ...). Le non exploitation de ces moyens dont certains existent déjà nous amène à penser qu'il y a un manque de volonté à différents niveaux dans ce domaine et c'est le patient qui est le grand perdant.

2-3- Troisième partie : Analyse des demandes d'ATU du service de pédiatrie

Dans cette partie, il s'est agi d'être sur le terrain (au sein d'un service demandeur d'ATU) afin de récolter des informations plus détaillées concernant les ATU et d'essayer de recenser et de comprendre les problèmes rencontrés. Notre choix s'est porté sur le service de pédiatrie (unité HBB), où nous avons essayé de comprendre la démarche d'une demande d'ATU depuis le remplissage du formulaire par le prescripteur et son envoi au pharmacien hospitalier, à la réception du produit et au suivi du traitement du patient.

Un questionnaire détaillé a été rempli par la Chef de Service qui nous a permis de mieux comprendre les problèmes rencontrés.

Un cas clinique suivi au niveau du service de pédiatrie est présenté à la fin de cette partie.

Pour accéder aux données qui sont importantes pour nous, nous avons donc procédé comme suit:

- Récolte des informations concernant les demandes d'ATU effectuées par ce service (au niveau de la pharmacie centrale du CHU Frantz Fanon- Blida).
- Demande écrite adressée au chef de service demandant l'autorisation d'accéder aux données relatives à notre travail.
- Élargissement du questionnaire cité en seconde partie par l'addition de certaines questions spécifiques à l'activité du service de pédiatrie et comparaison des données avec celles récoltées au niveau de la Pharmacie Centrale..

Nous avons eu la chance de rencontrer le professeur chef de service de pédiatrie qui a été très coopérative et qui n'a ménagé aucun effort pour nous permettre d'accéder aux informations qui nous manquaient.

2-3-1- Demandes d'ATU effectuées par le service de Pédiatrie :

2-3-1-1- Présentation des données :

Tableau P12 : Caractéristiques des demandes d'ATU effectuées par le service de Pédiatrie de la clinique HBB selon les données récoltées au niveau de ce service

Nombre total de demandes d'ATU	Produits demandés	Forme et dosage	Nombre de demandes d'ATU par produit	Année de la demande	Nombre de malades bénéficiaires pour chaque demande	Intervalle 1* (jours)	Intervalle 2** (jours)	Intervalle 3*** (jours)	Autorisation ou non****	Réception ou non des produits	Utilisation ou non des produits	
13	BACTRIM (Sulfaméthoxazole+Triméthoprime)	Amp 400/80 mg	1	2008	3	-	-	-	Pas d'autorisation	Non reçu	-	
	Phosphore ALKO Itraconazole (sporanox)	Cp 750 mg	1	2008	2	92	-	-	Autorisé	Non reçu	-	
		Cp 100 mg	1	2008	1	-	-	-	Pas d'autorisation	Non reçu	-	
	Terlipressine (vasopressine)	Amp 1 mg	1	2009	1	37	186	228	Autorisé	Reçu	Non utilisé	
	Norethandrolone (Nilevar)	Cp 10 mg	5	2010	1	31	-	-	Autorisé	Non reçu	-	
					1	96	-	-	Autorisé	Non reçu	-	
					1	96	-	-	Autorisé	Non reçu	-	
					1	96	-	-	Autorisé	Non reçu	-	
	Fludro-9-alpha hydrocortisone (fludrocortisone)	Cp 50 mg	1	2010	1	93	-	-	Autorisé	Non reçu	-	
	Itraconazole (sporanox) *****	Sirop (100 ml) Gel : 200 mg	1	2011	3	-	-	-	Pas d'autorisation	Non reçu	-	
												Citrate de caféine *****
	Surfactant exogène naturel (Survanta)*****	Amp 4ml et 8ml	1	2011	-	-	-	-	-	-	Non reçu	-

* Intervalle de temps écoulé entre l'envoi de la demande par le CHU Frantz Fanon et la réponse du MSPRH, selon les données récoltées au niveau de la Pharmacie centrale.

** Intervalle de temps écoulé entre l'envoi du bon de commande à la PCH et la réception du produit, selon les données récoltées au niveau de la Pharmacie centrale.

*** Intervalle de temps écoulé entre l'envoi de la demande d'ATU au MSPRH et la réception de la commande, selon les données récoltées au niveau de la Pharmacie centrale.

**** Selon les données récoltées au niveau de la pharmacie Centrale du CHU Frantz Fanon de Blida.

***** Deux formes de ce médicament (sirop et gélule) ont été demandées sur le même formulaire.

***** Aucune trace de ces deux demandes d'ATU n'a été retrouvée au niveau de la Pharmacie Centrale.

Les dosages, même s'ils ne sont pas toujours corrects correspondent à ceux mentionnés sur les formulaires.

2-3-1-2- Discussion et interprétation :

Plusieurs points ont attiré notre attention à l'observation du tableau précédant :

- Au total, 13 formulaires de demandes d'ATU ont été rédigés au niveau du service de pédiatrie mais seulement 11 d'entre eux ont été retrouvés au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU Frantz Fanon.

Nous avons d'abord pensé que ces formulaires avaient été égarés au niveau de la Pharmacie centrale mais avons finalement écarté cette possibilité puisque chaque demande reçue était automatiquement enregistrée sur un registre dédié spécialement aux ATU et qu'aucune trace de cette demande n'avait été retrouvée sur ce registre.

Nous avons donc pensé que ces deux formulaires de demande d'ATU avaient été envoyés par le service de pédiatrie à la pharmacie de l'unité HBB pour que cette dernière la transmette à la Pharmacie Centrale du CHU dont elle dépend mais qu'elle avait peut-être été égarée à ce niveau.

- Les demandes concernaient des produits très divers (hormones et analogues majoritairement mais aussi antibiotiques, antifongiques, ...).
- Le nombre de demandes d'ATU est resté stable entre 2008 et 2009. Le maximum de demande a été enregistré en 2010 (5 demandes dont 4 pour un même médicament, le Norethandrolone) alors que l'année 2011 a connu 3 demandes et qu'aucune demande n'a été enregistrée depuis (ni en 2012, ni en 2013).
- Au total, 3 produits n'ont pas obtenu d'ATU (pas de réponse) alors que les 8 autres demandes envoyées au MSPRH ont été soldées par des réponses positives.
- Les délais de réponse du MSPRH étaient longs. L'intervalle minimal était d'environ un mois mais la majorité des réponses positives (6) ont été obtenues au bout de plus de 3 mois.
- Parmi les produits pour lesquels une décision d'ATU a été notifiée, un seul a été réceptionné au niveau de la Pharmacie Centrale après commande (la Terlipressine) mais n'a pas été utilisé au niveau du service de pédiatrie car il est arrivé trop tard (presque 8 mois après l'envoi de la demande) et que l'urgence thérapeutique avait été levée. Nous ne savons pas quel a été la répercussion du non disponibilité de ce produit la santé de ce patient au long cours.

C'est sans doute cette inefficacité du système d'acquisition des médicaments soumis à ATU (lenteur du processus administratif aussi bien en ce qui concerne le traitement des demandes au niveau du MSPRH que l'importation des produits par la PCH) qui a découragé les prescripteurs et qui est à l'origine de la chute du nombre de demandes d'ATU.

Notre conversation avec la chef de service et la lecture du formulaire qu'elle a accepté de nous remplir a confirmé l'existence de toutes ces difficultés. Cette responsable de service a également évoqué le manque d'information, notamment en ce qui concerne les ATU.

Elle nous a confirmé ne pas être au courant de la suspension des ATU depuis décembre 2012, et nous a expliqué que les informations qu'elle avait (concernant les ATU par exemple ou l'existence de l'arrêté N°02 du 8 janvier 2013) était le fruit de recherches personnelles et de oui-dire.

La question qui se pose est la suivante : qui est le responsable de ce manque d'échange d'informations ? Il est en effet important de situer l'origine du problème afin de trouver les solutions adéquates.

2-3-2- Cas clinique :

2-3-2-1- Présentation des données :

Pour illustrer les problèmes rencontrés lors d'une demande d'ATU, nous avons choisi de présenter un cas clinique.

Il s'agit d'un patient suivi au niveau du service de pédiatrie de la clinique HBB de Blida.

Le malade X, enfant de 13 ans atteint de syndrome de Behçet, s'est présentée en 2009 au niveau du service de pédiatrie de la clinique HBB avec des hémoptysies sévères.

Le syndrome ou maladie de Behçet est une affection chronique récidivante, caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins et se manifestant par des atteintes multiples, en particulier de la peau, des yeux et des muqueuses. Il s'agit d'une maladie orpheline.

L'hémoptysie est définie comme le rejet par la bouche de sang provenant de l'appareil respiratoire. Il peut s'agir d'une complication de la maladie de Behçet.

Après tous les examens nécessaires le médecin traitant a décidé de le traiter avec de la Terlipressine 1 mg sous forme injectable, mais ce médicament n'était pas enregistré en Algérie (et ne l'est toujours pas). Une procédure de demande d'ATU a donc été entamée.

La Terlipressine est un analogue synthétique de la vasopressine, hormone naturelle ayant une action Vasopressive. (4)

Le tableau suivant présente les renseignements qui concernent le malade :

Tableau P13 : Résumé du cas clinique

Sexe	Masculin
Age	13 ans
Poids	33 kg
Diagnostic	Syndrome de Behçet
Raison de l'hospitalisation	Hémoptysie sévère

Le tableau suivant présente les renseignements qui concernent le médicament objet de la demande :

Tableau P14 : Cas clinique - Présentation du médicament objet de la demande d'ATU

Principe actif	Terlipressine Analogue de la vasopressine
Dosage	1 mg / 5 ml
Forme	Lyophilisat et solution pour usage parentéral
Voie d'administration	Intraveineuse
Posologie	1 mg + 5 ml solvant / 4h
Quantité demandée	10 ampoules

Les informations qui sont mentionnées dans les deux tableaux précédents ont été obtenues à partir du formulaire de la demande.

Le tableau P15 résume toutes les étapes de cette demande :

Tableau P15 : Résumé des étapes de la démarche de demande d'ATU pour la Terlipressine formulée par le service de pédiatrie de la clinique HBB

Démarche	Date	Intervalle (jours)	Intervalle total (jours)
Date du remplissage du formulaire par le prescripteur	18/11/2009	6	
Date de signature de la demande par le pharmacien hospitalier	24/11/2009		
Date de réception de la demande au niveau du MSPRH		43	238
Date de notification de la décision d'ATU au niveau de la pharmacie centrale du CHU	06/01/2010	4	
Date de commande du produit à la PCH	10/01/2010	185	
Date de réception du médicament	14/07/2010		

Ces données ont été récoltées au niveau de la pharmacie centrale du CHU Frantz Fanon-Blida.

2-3-2-2- Discussion et interprétation :

En observant le tableau des intervalles nous remarquons que certains d'entre eux sont très longs.

Entre le moment où le formulaire de demande d'ATU a été rempli par le prescripteur et celui où il a été signé par le pharmacien, une période de 6 jours s'est écoulée. Nous pourrions penser que cette période est relativement courte mais dans le cadre des ATU et connaissant le tableau clinique, elle devrait être plus courte. Le système interne de transmission des documents et de traitement des dossiers devrait donc être amélioré afin que ces demandes soient traitées à part, dans le cadre de l'urgence.

Dans ce même cadre, l'intervalle de 4 jours, même s'il paraît relativement correct, entre la notification de la décision d'ATU et l'envoi du bon de commande à la PCH, devrait être raccourci. Ceci pourrait se faire par l'utilisation d'un moyen de communication simple tel que le fax ou l'internet.

L'intervalle qui sépare l'envoi de demande d'ATU au MSPRH et la réception de la décision d'ATU est égal à 43 jours. Ceci sous-entend que la commission chargée de l'étude des demandes aurait mis près d'un mois et demi pour prendre sa décision ! La question qui se pose est la suivante : Est-ce que l'étude d'un dossier nécessite une aussi longue durée sachant qu'il concerne un cas d'urgence qui met en jeu la vie d'un être humain ?

La réalité est que cette commission ne se réunit pas pour étudier chaque dossier séparément, mais qu'elle le fait tous les 6 mois, une fois que plusieurs dossiers de demande d'ATU ont été recueillis.

Vu la particularité de cette situation, des mesures exceptionnelles telles que des réunions extraordinaires devraient être prévues pour traiter certaines demandes dans le cadre de l'urgence.

L'intervalle qui sépare l'envoi du bon de commande à la PCH et la réception du médicament dépasse les 6 mois, ce qui a donné un intervalle total entre la formulation de la demande d'ATU par le médecin et la réception de celui-ci, avoisinant les 8 mois (238 jours).

Le délai d'importation du produit, une fois la décision d'ATU obtenue constitue donc un point noir dans le circuit des ATU en Algérie et des mesures devraient être prises pour régler ce problème.

Il serait intéressant de suivre l'exemple de la France, et de prévoir des stocks de certains médicaments soumis à ATU, pour pallier aux situations d'urgence.

Le patient n'a finalement pas bénéficié du traitement risque son délai d'obtention était tellement long qu'il y a eu levée de l'urgence thérapeutique. Le médicament n'a pas été utilisé au niveau du service de pédiatrie et a été retourné à la pharmacie centrale du CHU.

Nous ne savons pas comment l'état du patient a évolué et quel aurait pu être le bénéfice de ce traitement s'il avait été reçu à temps.

2-3-3-Conclusion :

Les données parfois différentes récoltées au niveau du service de pédiatrie qui occupe la deuxième place en termes de nombre de demandes d'ATU et la Pharmacie centrale du CHU Frantz Fanon montre qu'en plus des problèmes de communication entre le MSPRH et le personnel médical évoqués en conclusion de la seconde partie, il existe aussi des problèmes de communications au sein même du CHU, entre les différents services.

Par ailleurs, après l'enregistrement d'un maximum de demandes pour ce service en 2010, et suivant la tendance générale aucune demande d'ATU n'a été enregistrée pour ce service, aussi bien en 2012 qu'en 2013, à cause de la lenteur des procédures administratives et de l'inefficacité du système d'acquisition des médicaments dans le cadre des ATU, ce qui a découragé les prescripteurs de ce service, comme d'ailleurs ceux des autres services.

En effet, le fait qu'une seule des 8 demandes ayant obtenu une réponse positive et des 13 demandes formulées au total, se soit finalement soldée par la réception du produit demandé et ce plus de 7 mois après que la demande ait été formulée et n'ait finalement même pas été utilisé, a fait reculer le nombre de demandes.

Il faut attirer l'attention des autorités responsables sur l'importance de limiter les obstacles qui sont connus dans le domaine des ATU comme la longueur du période consacrée à l'étude des dossiers et les délais d'importation des produits par le PCH.

Afin de réduire ces problèmes il faut prendre des mesures exceptionnelles telles que des réunions extra-ordinaires de la commission d'évaluation dans les situations d'urgence où il la vie d'un être humain est menacée, et la facilitation de la procédure l'importation des médicaments soumis à ATU et pourquoi pas la mise en stock de certains de ces médicaments.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET RECOMMANDATIONS :

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation est une mesure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments non enregistrés qui a été adoptée dans de nombreux pays dont l'Algérie. Malheureusement, de nombreuses lacunes sont observées quant à son application dans notre pays, ce qui n'est pas sans conséquence sur l'évolution de l'état de santé de nombreux patients en situation d'impasse thérapeutique.

L'analyse de la démarche globale depuis la demande d'ATU jusqu'à la réception du médicament, en se basant sur la législation et la réglementation algériennes et la comparaison de celle-ci avec un pays comme la France qui est considérée comme pionnière en Europe dans ce domaine, dans la partie théorique de ce travail et l'étude de la situation sur le terrain en nous basant sur l'expérience du CHU Frantz Fanon de Blida nous a permis de faire ressortir plusieurs problèmes qui doivent impérativement être réglés afin d'assurer une bonne prise en charge aux patients.

Le manque d'exhaustivité des textes législatifs et réglementaires et les contradictions parfois retrouvées entre plusieurs textes en application est un point important qui a attiré notre attention. L'Algérie devrait suivre l'exemple de la France et profiter de son expérience qui lui a permis de cerner le problème en publiant de nombreux textes d'application expliquant dans le détail toutes les étapes de la démarche aboutissant à l'obtention d'une ATU.

La non publication au Journal Officiel de la République Algérienne de nombreux arrêtés ministériels et leur non disponibilité (entre autres textes) sur des sites internet officiels tels que celui du MSPRH complique les choses puisque la consultation de ces textes, même lorsque leurs références sont connues, est impossible.

Le premier constat de l'étude des demandes d'ATU recensées au niveau de la Pharmacie Centrale du CHU est le net recul des demandes ces deux dernières années.

Cette instabilité dans les demandes reflète l'inefficacité, ou du moins les lacunes du système d'acquisition des médicaments dans le cadre des ATU notamment les deux étapes de traitement des demandes au niveau du MSPRH et d'importation des produits par la PCH (même si l'IPA est également autorisé à importer des médicaments soumis à ATU, la Pharmacie Centrale du CHU de Blida n'a jamais passé de commande auprès de cet organisme dans ce cadre et nous ne pouvons donc nous prononcer sur son efficacité dans le traitement des commandes de médicaments soumis à ATU).

En effet, les intervalles de temps écoulé entre la formulation de la demande d'ATU et la réponse du MSPRH, de même que les délais écoulés entre l'envoi du bon de commande à la PCH et la réception des produits et donc les délais globaux depuis l'envoi de la demande jusqu'à la livraison des médicaments, parlent d'eux même :

- Près de trois quarts (3/4) des réponses du MSPRH ont été obtenues dans un délai allant de 1 à 6 mois. La raison évoquée, selon laquelle la commission d'étude ne se réunit que tous les 6 mois, est inacceptable lorsque nous sommes dans une situation d'impasse thérapeutique et que nous savons que ce type d'autorisation est octroyé pour des produits destinés, entre autres, à traiter des pathologies mettant en jeu le pronostic vital du ou des patient(s).

- Très peu de produits commandés ont été reçus dans un délai inférieur à 6 mois après émission du bon de commande alors que la moitié d'entre eux n'a probablement jamais été réceptionnée.
- La majorité des produits autorisés ont été reçus et donc mis à la disposition des prescripteurs plus d'un an après que ces derniers en aient formulés la demande, ce qui a eu pour conséquence que beaucoup d'entre eux n'aient finalement jamais été utilisés pour les patients auxquels ils étaient destinés car arrivés trop tard (évolution de l'état de santé des patients ou décès de ces derniers) et qu'ils aient été remis à la disposition de la Pharmacie Centrale du CHU. L'aspect économique doit aussi être évoqué puisque des dépenses ont été engagées pour des produits qui n'ont pas été utilisés dans le cadre prévu.

L'analyse des réponses du MSPRH aux demandes d'ATU a également montré des lacunes.

En effet, le fait que beaucoup des demandes n'aient jamais reçu de réponse, ni octroi, ni refus est à déplorer. Ceci a certainement joué un rôle dans la chute libre du nombre de demandes ces dernières années, les prescripteurs ayant été découragés par cette situation.

D'autre part, notre travail sur le terrain nous a permis de mettre en évidence un énorme problème de communication qui fait que la plupart des prescripteurs ne connaissent pas l'ATU et, plus que ça, ne sont même pas au courant de l'existence d'une nomenclature nationale des produits pharmaceutiques qui pourrait nettement les aider dans leur pratique quotidienne. L'écrasante majorité des médecins questionnés déplore le manque d'information et les difficultés à accéder à l'information.

Les difficultés que nous avons rencontrées lors de notre travail confirment cette difficulté d'accès à l'information. D'abord, pour recueillir les avis des prescripteurs puisque le manque d'intéressement de bon nombre d'entre eux a fait que nous avons finalement récupéré moins de la moitié des formulaires déposés. Nous avons tout de même essayé, chaque fois que l'occasion nous a été donnée, d'attirer l'attention des prescripteurs sur l'importance de ce processus en cas d'urgence thérapeutique quand le médicament n'est pas enregistré en Algérie. Ensuite, au niveau du MSPRH qui n'assure pas la transmission de tous les textes et de toutes les données importantes lorsque la situation l'exige et qui se contente d'attendre que les différents acteurs du système de santé viennent des 4 coins du pays chercher l'information.

Beaucoup d'efforts sont à faire dans ce domaine à commencer par le rétablissement de la communication entre les autorités sanitaires et le personnel médical d'une part, et entre les différents acteurs au sein des établissements de santé d'autre part. Ceci peut se faire par la mise à disposition de chaque intervenant des moyens nécessaires et l'utilisation de ces moyens lorsqu'ils sont disponibles (téléphone, fax, internet par le biais des boîtes de réception des courriels et de la mise à jour des sites officiels des autorités de santé, intranet, réunions d'information, séminaires, conférences, ...).

Les principaux aspects qu'il faut impérativement régler dans les plus brefs délais sont donc :

- Les échanges d'information et la facilitation de l'accès à toutes les données pour chaque intervenant.
- L'explicitation des textes législatifs et réglementaires régissant les ATU.
- Le raccourcissement des délais de traitement des demandes d'ATU par le MSPRH.
- Le raccourcissement des délais de livraison par la facilitation des démarches d'importation des médicaments soumis à ATU, bien que cela parait difficile connaissant la politique de santé algérienne qui consiste en la diminution des dépenses d'importation, et par la mise en stock de certains médicaments.
- L'application des textes qui prévoient que ces médicaments fassent obligatoirement l'objet d'une demande d'enregistrement.

D'autres points que nous avons relevés devront être réglés au fur et à mesure :

- La réhabilitation du pharmacien qui ne doit pas seulement jouer un rôle de signataire et de facteur mais qui devrait aussi pleinement remplir son rôle de pivot en émettant son avis quant aux demandes d'ATU et en participant au choix des alternatives thérapeutiques mais aussi en cascasant toutes les informations en sa possession susceptibles d'aider les prescripteurs dans la prise en charge des patients.
- Le recensement des produits demandés au niveau national et leur classement en fonction de la fréquence des demandes et de la criticité des situations cliniques qui imposent leur utilisation pour étudier l'éventuelle mise en stock de certains d'entre eux.
- Le recensement des services les plus demandeurs d'ATU afin de prendre leur avis sur la question.
- L'établissement d'une liste des médicaments soumis à ATU et des établissements de santé qui se sont vus octroyer ces autorisations et sa mise en ligne afin de favoriser les échanges d'expérience entre les différents établissements de santé.
- Une meilleure organisation de l'archivage des données au niveau des pharmacies hospitalières pour faciliter l'accès aux informations.

Enfin il nous parait important de souligner que ce travail a été mené à bien et que les objectifs fixés ont été atteints, malgré toutes les difficultés rencontrées sur le terrain.

En effet nous sommes parvenus à recenser les problèmes rencontrés aux différents niveaux du circuit des ATU, avons tenté de les expliquer en nous basant sur les éléments d'information que nous avons pu recueillir et avons proposé quelques solutions.

La réalisation de ce mémoire nous a par ailleurs permis d'apprendre à faire une recherche bibliographique et de rencontrer les prescripteurs et d'apprendre à collaborer avec eux. Elle nous a également donné l'occasion d'attirer leur attention sur l'importance des ATU dans les situations d'impasse thérapeutique et rôle salvateur qu'elles pourraient avoir pour de nombreux patients.

Nous espérons que ce travail permettra d'attirer l'attention de tous les concernés, aussi bien au sein du corps médical que des autorités compétentes, et servira de point de départ d'une série d'actions qui aboutira à l'optimisation de l'application de cette alternative qu'est l'ATU et au final, à la meilleure prise en charge des patients.

RÉSUMÉ

Le principal objectif de ce mémoire est de faire le point sur la situation des médicaments soumis à ATU en Algérie et de relever les problèmes rencontrés sur le terrain, en se basant sur l'expérience du CHU Frantz Fanon de Blida.

La première partie, basée sur des données bibliographiques, retrace le circuit des ATU en Algérie en se basant sur les textes réglementaires et législatifs y afférents et permet de comparer ce circuit à celui existant en France.

La seconde partie pratique, est consacrée aux données récoltées au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida.

La première étape a consisté en un recensement des demandes d'ATU émanant des différents services du CHU de Blida depuis 2007 (année de la mise en application de l'arrêté N°2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation) et a montré une instabilité dans les demandes marquée par un net recul des demandes ces dernières années.

Les différents points analysés par la suite ont permis d'expliquer ce recul, points parmi lesquels sont retrouvés, entre autres, : les réponses du MSPRH aux demandes d'ATU (toutes les demandes formulées en 2009 se sont soldées par une décision d'ATU, une partie non négligeable de celles formulées en 2008 et en 2010 ont été refusées et la totalité des demandes de l'année 2011 sont restées sans réponse), les délais de réponse du MSPRH (plus d'un tiers des réponses du MSPRH ont été notifiées dans un délai se 3 à 6 mois et certaines sont intervenues après presque une année), les délais de réception des médicaments (un grand nombre de produits ayant obtenus une ATU n'a finalement jamais été réceptionné et même lorsqu'ils l'ont été, les produits ont souvent été livrés trop tard, parfois plus de deux ans après la formulation de la demande d'ATU).

Dans un second temps, une enquête a été menée auprès des prescripteurs exerçant au sein du CHU Frantz Fanon, en s'appuyant sur un questionnaire qui leur a été distribué. Cette enquête qui avait pour objectif de se faire une idée des connaissances des cliniciens sur la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques et les médicaments soumis à ATU a permis de mettre en évidence certaines lacunes.

Il en est en effet ressorti d'une part un désintéressement de certains médecins quant à ce sujet et d'autre part la méconnaissance de cette alternative par beaucoup d'entre eux ainsi que le manque d'information et de communication et pas seulement en ce qui concerne les ATU.

Enfin, l'exposé plus détaillé des demandes d'ATU du service de Pédiatrie, et la présentation d'un cas clinique suivi au sein de ce service a permis d'illustrer le travail présenté en amont et de confirmer les problèmes et les lacunes qui ont été évoqués.

La méconnaissance de cette alternative par certains prescripteurs et la lenteur des procédures administratives aussi bien en ce qui concerne le traitement des demandes que la procédure d'importation des médicaments, sont sans doute les principaux points à l'origine de la privation de nombreux patients en situation d'impasse thérapeutique, d'alternatives thérapeutiques qui pourraient nettement améliorer leur état de santé et peut-être leur sauver la vie !

ABSTRACT

The main objective of this paper is to highlight the status of medicinal products subject to ATU in Algeria and identify the problems encountered in the field, based on the experience of the CHU Frantz Fanon in Blida.

The first part is based on bibliographic data, traces the circuit of ATU's in Algeria based on regulatory and legislative related texts and compares it to the existing system in France.

The second part related to the practice is devoted to the data obtained from the University Hospital of Blida data.

The first step was a census of ATU requests from various departments of the CHU de Blida since 2007 (the year of the implementation of Decree N° 2324 / MSPRH / MIN of 16 September 2007 related to medicinal for hospital use acquired through temporary use permits) and showed instability in applications characterized by a sharp drop in demand in recent years.

The different points analysed later helped to explain the decline, including: The responses of the MSPRH to the ATU requests (all requests formulated in 2009 resulted in a decision of an ATU, a significant portion of those made in 2008 and 2010 were rejected and all applications in 2011 went unanswered), the response time of the MSPRH (more than a third of responses from the MSPRH were notified within 3 to 6 months and some came after almost a year), the time of receipt of drugs (a large number of products have obtained an ATU has not been received and even if they were, the products were often delivered too late, sometimes more than two years after the making of the request ATU).

In a second phase, a survey was conducted among prescribers practicing within the CHU Frantz Fanon, based on a questionnaire that was distributed to them. This investigation had the objective to get an idea of the knowledge of clinicians on the national classification of pharmaceuticals and medicinal products subject to ATU has aimed to highlight some shortcomings.

It is indeed noted firstly a disinterest of some doctors about this subject and on the other part the ignorance of this alternative by many of them as well as the lack of information and communication not only For the ATU's.

Finally, a more detailed explanation related to the request of ATU's in the Pediatrics, and the presentation of a clinical case followed in this service has illustrated the work presented above and confirm the problems and gaps which were discussed.

The ignorance of this alternative by some prescribers and the slow administrative procedures are probably the main points behind the deprivation of many patients experiencing therapeutic impasse, therapeutic alternatives that could significantly improve their health and may save their life !

BIBLIOGRAPHIE

1. **AFSSAPS**, Avis aux demandeurs d'autorisation temporaire d'utilisation (document), Novembre 2007.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b48ffa5ebfc596efa1f8d00015ac456d.pdf
2. **FAROUDJA J-M et coll.** Ordre national des médecins, conseil national de l'ordre, Rapport : La prescription et la place du médicament dans la relation Médecin-Patient-Pharmacien aspects réglementaires, éthiques, et déontologiques. 8 juillet 2012. Commission Nationale Permanente 2011-2012.
3. **FAUELLE Khristina**, Marketing Rétrospective et perspectives du marché des médicaments orphelins dans l'union européenne, thèse professionnelle, hal-00752254, version 3 - 11 mars 2013.
<http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/79/91/53/PDF/THESE-Medicaments-Orphelins-Khristina-FAUELLE-v248.pdf>
4. **Haute autorité de santé (France)**, Commission de la Transparence, Avis du 6 juillet 2005, Glypressine.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031885.pdf>
5. **IDIS MANAGING WORLD MEDICINES**, Programme d'information, Importation de médicaments et utilisation de l'ATU, 7 décembre 2006.
<http://www.adiph.org/documents/acophra/r071206-g.pdf>
6. **Lajoux Christian**, 100 questions que l'on nous pose, Les entreprises du médicament, Edition juin 2012.
http://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem.pdf
7. **La Revue Prescrire**, article en une, 26 août 2002, suite, collectif Europe et médicament fiche 8
8. **MANSOURI M.B**, Réglementation, qualité et problématiques des médicaments - Expérience Algérienne, Conférence sur les systèmes de la santé en Afrique OMS AFRO. 28-30 avril 2008, Ouagadougou
9. **Quiterie de Launet, Agnès Brouard, Christian Doreau**, Les autorisations temporaires d'utilisation, 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France, Revue d'histoire de la pharmacie, 92^e année N° 341, 2004, PP ; 47-54.
10. **Varin Rémi**, Médicaments à statut particulier
<http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1192019758995&LANGUE=0>

Sites internet :

11. https://www.lilly.fr/research/recherche_clinique.cfm
La recherche clinique, Recherche et développement, Laboratoire Lilly, Page mise à jour 1^{er} décembre 2010
12. <http://www.trt-5.org/articie.357.html>
Groupe Interassociatif Traitement et Recherche thérapeutique, Publication 19 octobre 2011
13. <http://www.arcat-sante.org/essais/annexes/amm.html>
Le Courtois Patrick, L'AMM et les mises à disposition précoces des médicaments.

Textes législatifs et réglementaires :

14. Loi N°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé.
15. Décret exécutif N°92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine.
16. Arrêté N° 2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.
17. Loi N° 08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi N° 85-05 du 16 janvier 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé
18. Arrêté N°013 / MSPRH / 10 du 10 mai 2010 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.
19. Arrêté N° 02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013.

ANNEXES

ANNEXE 1

Arrêté N° 2324 / MSPRH / MIN du 16 septembre 2007 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation

Article 4 : Tout médicament entrant dans ce cadre doit être validé par la commission d'experts cliniciens concernés.

Article 5 : La demande d'autorisation temporaire d'utilisation ne concerne que les médicaments :

- destinés à traiter les maladies orphelines ou autres pathologies lourdes ;
- qui ne peuvent être remplacés par un autre déjà enregistré ;
- qui font ou feront obligatoirement l'objet d'une demande d'enregistrement .

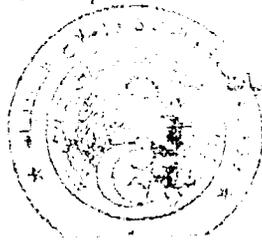
Article 6 : Cette autorisation doit être justifiée par le prescripteur en collaboration avec le pharmacien hospitalier (selon canevas joint en annexe).

Article 7 : L'autorisation temporaire d'utilisation est valable jusqu'à l'exécution de la commande et réception du produit.

Article 8 : L'autorisation temporaire d'utilisation sera délivrée au nom de l'établissement hospitalier demandeur.

Article 9 : Le présent arrêté sera publié au bulletin officiel du Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière

10 SEP 2007



Handwritten signature and stamp in Arabic script, including the name 'Dr. Mohamed El-Mechaieq' and the title 'Ministre de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière'.

ANNEXE 1 - HOSPITALIER

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
 MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

DIRECTION DE LA PHARMACIE
 TEL : 021.37.96.28 FAX : 021.37.91.84

DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE
 D'UTILISATION D'UN MEDICAMENT

A remplir par le pharmacien hospitalier			
Renouvellement d'ATU ? N° ATU précédent	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Visa de la pharmacie hospitalière	Visa de la Direction de l'hôpital
Nom du Pharmacien		Date de la demande	
FAX			
TEL			
Signature		Cachet de la pharmacie	Cachet de l'établissement

A remplir par le Médecin prescripteur

Médicament concerné / classe thérapeutique :		Nombre de patient(s) bénéficiaire(s) :	Sexe (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
DCI (en majuscules)	Forme	Nom (3 premières lettres) (*)	Age (*)
Dosage	Posologie	Prénom (2 premières lettres) (*)	Poids (*)
Quantité Demandée :			
Résumé du cas clinique motivant l'utilisation d'un médicament sans décision d'enregistrement (ANM) :			

Justification (traitements antérieurs, absence d'alternative...) préciser :



le cas échéant continuer le résumé sur une feuille comportant le nom du médecin (et les trois premières lettres du nom du patient si nécessaire)

J'assume l'entière responsabilité de la prescription et de l'utilisation de ce produit :	Date : <input type="text"/>	Nom du Médecin prescripteur	Visa du chef de service
		Service	
		TEL	
		FAX	
		Signature	Signature :

* A ne remplir que dans le cas d'une prise en charge d'une seule personne

ANNEXE 2

Arrêté N° 013/MSPRH/10 du 10 mai 2010 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE LA SANTE DE LA POPULATION
ET DE LA REFORME HOSPITALIERE**

**ARRETE DU
RELATIF AUX MEDICAMENTS A USAGE HOSPITALIER ACQUIS DANS LE CADRE
DES AUTORISATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION**

Vu - la loi n° 85-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008, modifiant et complétant la loi 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé ;

Vu - Le décret présidentiel n° 09-128 du 2 Joumada El Oula 1430 correspondant au 27 Avril 2009 portant reconduction dans leurs fonctions des membres du Gouvernement ;

Vu - Le décret exécutif n°92-284 du 6 Moharam 1413 correspondant au 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine ;

Vu - Le décret exécutif n°93-153 du 08 Moharam 1414 correspondant au 28 juin 1993 portant création du bulletin officiel du Ministère de la Santé et de la Population ;

Vu - Le décret exécutif n° 96-66 du 7 Ramadhan 1416 correspondant au 27 janvier 1996 fixant les attributions du Ministre de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière ;

Vu - L'arrêté n° 2324 du 5 Ramadhan 1428 correspondant au 16 Septembre 2007 relatif aux médicaments à usage hospitalier acquis dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation.

A R R E T E

Article 1er : Le présent arrêté a pour objet de définir les conditions de délivrance des autorisations temporaires d'utilisation.

Article 2 : On entend par autorisation temporaire d'utilisation une dérogation d'importation pour un médicament enregistré dans son pays d'origine et qui présente des preuves suffisantes d'efficacité et de sécurité. Elle est délivrée au profit d'un patient nommément désigné

Article 3 : La demande d'autorisation temporaire d'utilisation ne concerne que les médicaments :

- destinés à traiter les maladies orphelines ou les maladies à pronostic vital.
- qui ne peuvent pas être remplacés par d'autres médicaments déjà enregistrés.
- qui font ou feront obligatoirement l'objet d'une demande d'enregistrement.

Article 4 : L'autorisation temporaire d'utilisation doit être exprimée en dénomination commune internationale, justifiée par le prescripteur en relation avec le pharmacien hospitalier et visée par le Directeur de l'établissement de santé selon le canevas joint en annexe.

Article 5 : L'autorisation temporaire d'utilisation est valable jusqu'à exécution de la commande et réception du produit.

Article 6 : Les autorisations temporaires d'utilisation seront délivrées par la Direction de la Pharmacie au profit de l'établissement de santé demandeur public ou privé, après validation par une commission centrale composée de Directeurs Centraux et de Présidents de Conseils Scientifiques et Médicaux des Etablissements Hospitalo-Universitaires.

Article 7 : La Pharmacie Centrale des Hôpitaux et/ou l'Institut Pasteur d'Algérie sont autorisés à importer les médicaments objets des autorisations temporaires d'utilisation délivrées aux Etablissements de Santé.

Article 8 : Les dispositions de l'arrêté n° 2324 sus visé sont abrogées

Article 9 : Le présent arrêté sera publié au Bulletin Officiel du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

ANNEXE 3

**Loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi N°85-05 du
16 janvier 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé
(Chapitre II : Enregistrement, Homologation et Nomenclatures Nationales et
Hospitalières)**

Les modalités de libération et de remboursement de cette avance sont fixées par une convention passée entre le Trésor public et l'agence ».

«Art 173-8. — Les crédits complémentaires nécessaires à l'agence pour l'accomplissement de ses missions sont, en tant que de besoin, inscrits au budget général de l'Etat et ce, conformément aux procédures en vigueur ».

«Art 173-9. — La comptabilité de l'agence est tenue en la forme commerciale ».

«Art 173-10. — Le contrôle financier de l'agence est assuré par un commissaire aux comptes ».

Art. 8. — L'intitulé du *chapitre II du titre V* de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, est modifié comme suit :

CHAPITRE II

ENREGISTREMENT, HOMOLOGATION ET NOMENCLATURES NATIONALES ET HOSPITALIERES

Art. 9. — Les dispositions de l'article 174 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées et complétées comme suit :

«Art 174. — Afin de protéger ou de rétablir la santé des citoyens, d'assurer l'exécution des programmes et des campagnes de prévention, de diagnostiquer et de traiter les malades et de protéger la population contre l'utilisation de produits non autorisés, les praticiens médicaux ne peuvent prescrire et utiliser que les médicaments enregistrés et les produits pharmaceutiques homologués, à usage de la médecine humaine, figurant sur les nomenclatures nationales y afférentes ou les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation ».

Art. 10. — Les dispositions de l'article 175 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit :

«Art 175. — Tout médicament à usage de la médecine humaine prêt à l'emploi, fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une décision d'enregistrement accordée par l'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine prévue à l'article 173-1 ci-dessus après avis de la commission d'enregistrement des médicaments, créée auprès de cette agence.

Les missions, la composition, l'organisation et le fonctionnement de la commission d'enregistrement des médicaments, les modalités d'enregistrement des médicaments à usage de la médecine humaine, les conditions d'octroi, de renouvellement et de retrait de la décision d'enregistrement ainsi que les conditions de cession et de transfert de l'enregistrement, sont fixés par voie réglementaire ».

Art. 11. — Les dispositions de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont complétées par les articles 175 bis et 175 ter rédigés comme suit :

«Art 175 bis. — Les nomenclatures nationales des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine sont les recueils des produits enregistrés ou homologués.

Les nomenclatures des produits pharmaceutiques à usage hospitalier sont issues des nomenclatures nationales prévues à l'alinéa ci-dessus.

Les modalités d'établissement et de mise à jour des nomenclatures nationales et hospitalières sont fixées par voie réglementaire ».

«Art 175 ter. — L'agence nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine peut délivrer, pour une durée limitée, une autorisation temporaire d'utilisation des médicaments non enregistrés en Algérie lorsque ceux-ci sont prescrits dans le cadre de la prise en charge de maladies graves et/ou rares, pour lesquelles il n'existe pas de traitement équivalent en Algérie et pour lesquelles il y a une utilité thérapeutique fortement présumée.

Les modalités et conditions d'octroi de l'autorisation temporaire d'utilisation des médicaments cités à l'alinéa ci-dessus sont fixées par voie réglementaire ».

Art. 12. — Les dispositions de l'article 176 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit :

«Art 176. — Ne peuvent être importés, ni délivrés au public, sur le territoire national, que les médicaments enregistrés ou autorisés et les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux homologués à usage de la médecine humaine ».

Art. 13. — Les dispositions de l'article 178 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit :

«Art 178. — Il est interdit d'expérimenter sur l'homme, des médicaments, des produits biologiques et des dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine sans l'autorisation du ministre chargé de la santé ».

Art. 14. — L'intitulé du *chapitre III du titre V* de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, est modifié comme suit :

CHAPITRE III

ACQUISITION DES MEDICAMENTS ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Art. 15. — Les dispositions de l'article 180 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées et complétées comme suit :

«Art 180. — Les médicaments à usage hospitalier figurant dans les nomenclatures prévues à l'article 175 bis ci-dessus et prescrits par les praticiens médicaux des établissements hospitaliers publics, doivent être fournis gratuitement aux malades hospitalisés ou soignés en ambulatoire par ces établissements ».

ANNEXE 4

**Arrêté N° 02 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013
(articles 1 à 4, sans annexe)**

Article 2: La liste des produits cités à l'article 1^{er}, ci-dessus, est annexée au présent arrêté.

Article 3: Les dispositions de l'arrêté n°76 du 23 août 2012, sus-visé, sont abrogées.

Article 4: Le présent arrêté sera publié au bulletin officiel du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

Fait à Alger le

**Le Ministre de la Santé, de la Population
et de la Réforme Hospitalière**



ANNEXE 5

Questionnaire distribué aux médecins du CHU Frantz Fanon de Blida

Questionnaire

NOM:

PRÉNOM :

SERVICE:

GRADE:

1. Connaissez-vous l'existence d'une Nomenclature Nationale des Produits Pharmaceutiques en Algérie ? Oui Non

Si oui :

2. Avez-vous à votre disposition une version de cette nomenclature ?
Oui Non

3. Quelle est la dernière version que vous avez ?

4. Vous référez-vous à cette nomenclature lors de l'exercice de votre profession ?
Oui Non

Si oui, dans quelle(s) situation(s) ?

.....
.....
.....

5. Rencontrez-vous des problèmes pour accéder à cette Nomenclature ou à ses mises à jour ?
Oui Non

6. Connaissez-vous l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ?
Oui Non

Si Oui :

7. Quelle est votre source d'information concernant les médicaments soumis à ATU ?
.....
.....
.....

8. Estimez-vous recevoir assez d'informations concernant les ATU ?

Oui Non

9. Avez-vous déjà rédigé et envoyé un formulaire de demande de médicament soumis à ATU ?

Oui Non

10. Si oui, combien de fois ?

11. Ces autorisations ont-elles été accordées à chaque fois ?

Oui Non

12. Si non :

- Combien de réponses positives avez-vous eu ?
- Combien de réponses négatives avez-vous eu ?
- Combien de demandes sont restées sans réponse ?

13. Lorsque les autorisations ont été accordées :

- Avez-vous reçu les produits à chaque fois ?
Oui Non
- Avez-vous reçu les produits dans un délai que vous estimez raisonnable ?
Oui Non
- Quel a été le délai moyen de réception de ces produits à partir de l'envoi du formulaire de demande d'ATU?
- Y a-t-il eu des situations où vous avez reçu le produit trop tard ?
Oui Non

14. Connaissez-vous l'existence de l'arrêté N° 2 du 8 janvier 2013 fixant la liste des produits pharmaceutiques non enregistrés, destinés aux établissements de santé, autorisés à l'importation par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux pour l'année 2013 ?

Oui Non

15. Si oui, quelle a été votre source d'information ?

.....
.....
.....