

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 84

LES PRESCRIPTIONS HORS AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Aziza EL FARJI

Née le 15 Octobre 1986 à Safi

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Autorisation de mise sur le marché – Prescriptions hors AMM – Responsabilité –
Remboursement des médicaments

JURY

Mr. H. ER RIHANI Professeur d'Oncologie Médicale	PRESIDENT
Mr. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie	RAPPORTEUR
Mr. S. AHID Professeur Agrégé de Pharmacologie	} JUGES
Mme. A. BARKAT Professeur de Pédiatrie	

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969** : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

- | | | |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 1. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 2. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|----|------------------------------|------------------------|
| 3. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 4. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 5. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 6. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|----|-------------------------------|----------------|
| 7. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 8. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 9. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 10. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 11. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 12. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 13. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|-------------------------|
| 14. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 15. | Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 16. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 17. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |



Janvier, Février et Décembre 1987

18.	Pr. AJANA Ali	Radiologie
19.	Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
20.	Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
21.	Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
22.	Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
23.	Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
24.	Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
25.	Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

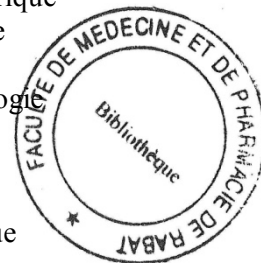
26.	Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
27.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
28.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
29.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

30.	Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne
31.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
32.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
33.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
34.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
35.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
36.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
37.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
38.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
39.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

40.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
41.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
42.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
43.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
44.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
45.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
46.	Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
47.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
48.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
49.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
50.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
51.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
52.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
53.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
54.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
55.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique



56. Décembre 1992

- 57. Pr. AHALLAT Mohamed
- 58. Pr. BENSOU DA Adil
- 59. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 60. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 61. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 62. Pr. DAOUDI Rajae
- 63. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 64. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 65. Pr. FELLAT Rokaya
- 66. Pr. GHAFIR Driss*
- 67. Pr. JIDDANE Mohamed
- 68. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 69. Pr. TAGHY Ahmed
- 70. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

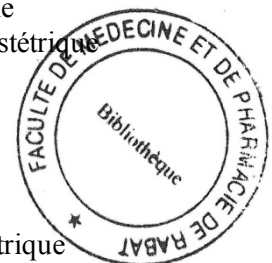
- 71. Pr. AGNAOU Lahcen
- 72. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 73. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 74. Pr. BENJELLOUN Samir
- 75. Pr. BEN RAIS Nozha
- 76. Pr. CAOUI Malika
- 77. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 78. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 79. Pr. EL AOUAD Rajae
- 80. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 81. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 82. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 83. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 84. Pr. ESSAKALI Malika
- 85. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 86. Pr. HADRI Larbi*
- 87. Pr. HASSAM Badredine
- 88. Pr. IFRINE Lahssan
- 89. Pr. JELTHI Ahmed
- 90. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 91. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 92. Pr. OULBACHA Said
- 93. Pr. RHRAB Brahim
- 94. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 95.

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

- 96. Pr. ABBAR Mohamed*
- 97. Pr. ABDELHAK M'barek
- 98. Pr. BELAIDI Halima

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie



99. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 100. Pr. BENTAHILA Abdelali
 101. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 102. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 103. Pr. CHAMI Ilham
 104. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 105. Pr. EL ABBADI Najia
 106. Pr. HANINE Ahmed*
 107. Pr. JALIL Abdelouahed
 108. Pr. LAKHDAR Amina
 109. Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

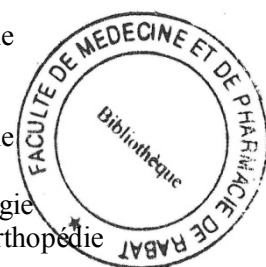
110. Pr. ABOUQUAL Redouane
 111. Pr. AMRAOUI Mohamed
 112. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 113. Pr. BARGACH Samir
 114. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
 115. Pr. CHAARI Jilali*
 116. Pr. DIMOU M'barek*
 117. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 118. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 119. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 120. Pr. FERHATI Driss
 121. Pr. HASSOUNI Fadil
 122. Pr. HDA Abdelhamid*
 123. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 124. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 125. Pr. MANSOURI Aziz
 126. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 127. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 128. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

129. Pr. AMIL Touriya*
 130. Pr. BELKACEM Rachid
 131. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 132. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 133. Pr. GAOUZI Ahmed
 134. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 135. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 136. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 137. Pr. MOULINE Soumaya
 138. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 139. Pr. OUZEDDOUN Naima
 140. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

141. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
142. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
143. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
144. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
145. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
146. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
147. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
148. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
149. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
150. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
151. Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
152. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
153. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
154. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
155. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
156. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
157. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
158. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

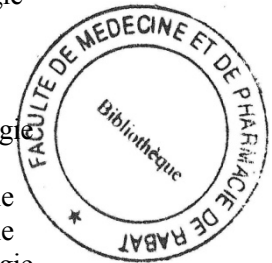
159. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
160. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
161. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
162. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
163. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
164. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
165. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
166. Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

167. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
168. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
169. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

170. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
171. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
172. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
173. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
174. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
175. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
176. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
177. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
178. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
179. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
180. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale



- | | |
|---------------------------------|--------------------------|
| 181. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 182. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 183. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 184. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 185. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 186. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 187. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 188. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 189. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 190. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 191. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 192. Pr. BENCHEKROUN Nabih | Ophtalmologie |
| 193. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 194. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 195. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 196. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 197. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 198. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 199. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 200. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |
| 201. Pr. LAHLOU Abdou | Traumatologie Orthopédie |
| 202. Pr. MAFTAH Mohamed* | Neurochirurgie |
| 203. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 204. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 205. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 206. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre 2001

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 207. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 208. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 209. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophtalmologie |
| 210. Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie |
| 211. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 212. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 213. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 214. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 215. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 216. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 217. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 218. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 219. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 220. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 221. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 222. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |



223. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
224. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
225. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
226. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
227. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
229. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
230. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
231. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
232. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
233. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
234. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
235. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
236. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
237. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
239. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
240. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
241. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
242. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
243. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
244. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
245. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
246. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
247. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
248. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

249. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
250. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
251. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
252. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
253. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
254. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
255. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
256. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
257. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
258. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
259. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
260. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
261. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
262. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
263. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
264. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
266. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
267. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale



- | | |
|--|--------------------------|
| 268. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 269. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 270. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 271. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 272. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 273. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 274. Pr. KRIOUILE Yamina | Pédiatrie |
| 275. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 276. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 277. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 278. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 279. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 280. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 281. Pr. OUIJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 282. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 283. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 284. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 285. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 286. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 287. Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 288. Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- | | |
|----------------------------------|---|
| 289. Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| 290. Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| 291. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 292. Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 293. Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 294. Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 295. Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 296. Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 297. Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 298. Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 299. Pr. EL HANCHI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 300. Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 301. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 302. Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 303. Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 304. Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 305. Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 306. Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 307. Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 308. Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 309. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |



310. Pr. TARIB Abdelilah* Pharmacie Clinique
 311. Pr. TIJAMI Fouad Chirurgie Générale
 312. Pr. ZARZUR Jamila Cardiologie

Janvier 2005

313. Pr. ABBASSI Abdellah Chirurgie Réparatrice et Plastique
 314. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* Chirurgie Générale
 315. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid Microbiologie
 316. Pr. ALLALI Fadoua Rhumatologie
 317. Pr. AMAZOUZI Abdellah Ophtalmologie
 318. Pr. AZIZ Nouredine* Radiologie
 319. Pr. BAHIRI Rachid Rhumatologie
 320. Pr. BARKAT Amina Pédiatrie
 321. Pr. BENHALIMA Hanane Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 322. Pr. BENHARBIT Mohamed Ophtalmologie
 323. Pr. BENYASS Aatif Cardiologie
 324. Pr. BERNOUSSI Abdelghani Ophtalmologie
 325. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed Ophtalmologie
 326. Pr. DOUDOUH Abderrahim* Biophysique
 327. Pr. EL HAMZAOUI Sakina Microbiologie
 328. Pr. HAJJI Leila Cardiologie
 329. Pr. HESSISSEN Leila Pédiatrie
 330. Pr. JIDAL Mohamed* Radiologie
 331. Pr. KARIM Abdelouahed Ophtalmologie
 332. Pr. KENDOUCI Mohamed* Cardiologie
 333. Pr. LAAROUSSI Mohamed Chirurgie Cardio-vasculaire
 334. Pr. LYAGOUBI Mohammed Parasitologie
 335. Pr. NIAMANE Radouane* Rhumatologie
 336. Pr. RAGALA Abdelhak Gynécologie Obstétrique
 337. Pr. SBIHI Souad Histo-Embryologie Cytogénétique
 338. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam Ophtalmologie
 339. Pr. ZERAIDI Najia Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* Rhumatologie
 425. Pr. AKJOUJ Said* Radiologie
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* Hématologie
 428. Pr. BENCHEIKH Razika O.R.L
 429. Pr. BIYI Abdelhamid* Biophysique
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine Chirurgie - Pédiatrique
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* Chirurgie Cardio – Vasculaire
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes Chirurgie Cardio – Vasculaire
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas Gynécologie Obstétrique
 434. Pr. DOGHMI Nawal Cardiologie
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa Gastro-entérologie
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam Cardiologie



437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458.
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie



482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*
 Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique



Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie Orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie



Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Ahmed JAHID
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. RAISSOUNI Maha*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. BENCHEBBA Drissi*

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Cardiologie
Médecine Interne
Psychiatrie
Psychiatrie
Pneumophtisiologie
Traumatologie Orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

* *Enseignants Militaires*

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
hysiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biotechnologie
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique





Dédicaces



A mes Parents

*Vous avez été pour moi le plus grand symbole d'amour,
de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.*

Votre bonté et votre générosité sont sans limite.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fiers de moi



A ma Sœur Saadia

*Qui m'a toujours encouragé à poursuivre mes études supérieures
pour me réaliser, m'ouvrir au monde et contribuer par mes connaissances
à faire de notre planète un monde meilleur.*



À Ma sœur Amina et son Mari Said

*Votre soutien et vos conseils n'ont jamais cessé
d'alimenter ma persévérance*

Veillez acceptez mes sincères sentiments d'affection et d'amour



À mes très chers frères

Abdelhadi, Hamid, Mohamed, Abdelhaq

*J'espère avoir été à la hauteur de vos estimez veuillez accepter mes
sentiments les plus chers*

L'aboutissement de mes études, je vous le dois

*J'ai vécu dans un climat toujours serein, à l'abri
de tous soucis affectifs. Il m'est impossible de trouver des mots
pour dire à quel point je
suis fière de vous et à quel point je vous aime.*



À mon neveu Mohamed Amine

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour
que j'ai pour toi, ta joie et ta gaieté me comblent de bonheur.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te
procurer longue vie*



À mes cher(e)s ami(e)s

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement,
de sincérité, et de considération envers ma personne.*

*Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur
de mon affection et de mon amour.*

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient
pour moi une source de courage, de conscience et de patience.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé,
de bonheur et vous procurer longue vie*





Remerciements



A notre Maître et Président de Thèse
Mr. Hassan ERRIHANI
Professeur d'Oncologie Médicale

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.



A notre Maître et Rapporteur de thèse

Mr. Yahia CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.



A notre maître et juge de thèse

Mr Samir AHID

Professeur agrégé de pharmacologie

Je vous remercie pour vos précieux conseils et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger notre travail.

Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.



A notre Maître et Juge de thèse

Mme. Amina BARKAT

Professeur de Pédiatrie

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux,



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : GENERALITES	4
I.L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	5
1. Définition.....	5
2. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).....	6
3. Harmonisation des autorisations.....	6
II. LES MODALITES D'OBTENTION D'UNE AMM AU MAROC.....	8
1. Les acteurs intervenants dans le processus de l'AMM.....	8
2. La procédure d'enregistrement.....	12
3. Instruction et modalité de dépôt de la demande.....	13
4. Les décisions en matière d'AMM.....	14
CHAPITRE II : LES MEDICAMENTS HORS AMM	16
1. DEFINITION.....	17
2. SITUATION MONDIALE.....	17
CHAPITRE III : JUSTIFICATIONS DES PRESCRIPTIONS HORS AMM	22
1. LES RAISONS SCIENTIFIQUES.....	23
2. LES RAISONS INDUSTRIELLES ET ECONOMIQUES.....	24
3. LES RAISONS ETHIQUES ET JURIDIQUES.....	24
4. LES RAISONS PRATIQUES.....	26
5. LES CAS PARTICULIERS.....	26
CHAPITRE IV : LES IMPLICATIONS DES PRESCRIPTIONS HORS AMM	27
I. CADRE REGLEMENTAIRE DES PRESCRIPTIONS HORS AMM.....	28
II. RESPONSABILITES DES ACTEURS PROFESSIONNELS DE SANTE EN CAS DE PRESCRIPTION HORS AMM.....	30
1. La responsabilité du médecin prescripteur.....	30
2. La responsabilité du pharmacien.....	34
3. La responsabilité des personnels paramédicaux.....	34
4. La responsabilité du laboratoire pharmaceutique.....	35

III. LES IMPLICATIONS ECONOMIQUES.....	36
1. Conditions générales de prise en charge ou de remboursement des médicaments.....	36
2. Remboursement de la prescription hors AMM.....	36
3. Les risques encourus par le médecin en cas d'omission de la mention NR.....	37
4. Délivrance d'un médicament hors AMM par le pharmacien	37
CHAPITRE V : EXEMPLES D'UTILISATION DE MEDICAMENTS HORS AMM..	38
1. EN PEDIATRIE.....	39
2. EN PSYCHIATRIE	41
3. EN ONCOLOGIE	42
4. EN DERMATOLOGIE	43
5. EN RHUMATOLOGIE.....	45
6. EN OPHTALMOLOGIE.....	46
7. EN BACTERIOLOGIE	46
8. EN PARASITOLOGIE	47
9. EN GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE.....	47
10. EN HEMATOLOGIE	48
11. EN GASTROLOGIE	49
12. EN CARDIOLOGIE.....	49
13. DIVERS.....	49
CHAPITRE VI : ENCADREMENT DES PRESCRIPTIONS HORS AMM.....	51
CONCLUSION.....	55
RESUMES.....	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	62

Liste des *abréviations*

AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	: Autorisation Temporaire d'utilisation
ICH	: International Conférence of Harmonisation
DMP	: Direction de Médicament et de la Pharmacie
LNCM	: Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
DP	: Division de la Pharmacie
SVHA	: Service Visas Homologation et Autorisation
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
CDM	: Code de Déontologie Médicale
CSP	: Code de Santé Publique
CSS	: Code de Sécurité Sociale
NR	: Non Remboursable
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
RTU	: Recommandation Temporaire d'Utilisation
CEPS	: Comité Economique des Produits de Santé
EDQM	: European Directorate for the Quality of Medicines
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
AIFA	: Agenzia italiana del farmaco



Introduction



L'utilisation des médicaments s'appuie au premier chef sur les termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces termes d'autorisation fixent le cadre, les limites et les modalités d'un usage assurant un rapport bénéfice /risque positif, sur la base d'une méthodologie rigoureuse d'évaluation des données précliniques, pharmacologiques et cliniques. Celle-ci étant fournie par le fabricant au moment de la mise sur le marché et ultérieurement des données issues de l'usage en situation réelle [1]. Pour autant, l'utilisation des médicaments en dehors du cadre de l'AMM existe de longue date.

Comme en témoigne l'actualité, la prescription hors AMM d'un médicament est une question de santé publique au carrefour de nombreuses problématiques juridiques. Elle est en effet au cœur de principes essentiels du droit de la santé comme la liberté de prescription des médecins, la régulation des produits de santé ou encore la responsabilité des acteurs de santé.

Cette pratique était à l'origine de plusieurs crises sanitaires dans le monde. De nombreux médicaments utilisés hors AMM ont été retirés de la vente après la découverte d'effets secondaires inconnus ou sous-estimés au moment de leur commercialisation ; C'était le cas d'Ethinyl Estradiol et d'Acétate de Cyprotérone (Diane®), un anti acnéique largement prescrit hors AMM comme contraceptif ; C'est dans ce cadre qu'il avait fait l'objet de vives critiques. En effet il avait été accusé de provoquer des thromboses veineuses et artérielles.

Ce médicament sera à nouveau disponible dans les rayons des pharmacies ; La commission européenne estime en effet que les bénéfices de ses utilisations sont supérieurs aux risques, mais sa prescription sera cependant très encadrée et autorisée uniquement dans le cadre d'un traitement contre l'acné [2].

D'autres médicaments sont en effet utilisés en dehors de leur AMM. Ainsi, l'exemple du Benfluorex (Médiator®): médicament commercialisé depuis plus de trente ans comme adjuvant dans les régimes des personnes diabétiques et utilisé hors AMM comme coupe-faim.

Ces deux cas et d'autres ont créé un climat de suspicion généralisée sur le médicament à usage humain et ont fait apparaître de graves lacunes dans le système de sécurité sanitaire.

En réponse à ces événements s'est créé en France la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire et des produits de santé dans le but de restaurer la confiance et de renforcer la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Cette nouvelle loi implique tous les acteurs professionnels de la santé et touche des points très sensibles de la vie du médicament : AMM, remboursement, publicité, visite médicale, distribution, prescription, délivrance, vigilance. Elle prévoit aussi des sanctions financières, administratives ou pénales qui se veulent dissuasives [3].

L'objectif de ce travail est de :

- Définir la prescription hors AMM et mettre le point sur son évaluation actuelle ;
- Enumérer les raisons et les facteurs explicatifs de cette prescription;
- Définir le cadre juridique réglementant la prescription hors AMM et la responsabilité impliquée des professionnels de la santé;
- Illustrer des exemples de prescriptions hors AMM dans certaines disciplines médicales ;
- Décrire les différentes solutions permettant d'améliorer et d'encadrer ce type de prescriptions.



Chapitre I
Généralités



I.L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

1. Définition

Tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM [4], qui a pour but de réglementer sa commercialisation et de définir un cadre pour son utilisation. Elle est attribuée par un groupe d'experts chargés d'évaluer techniquement et scientifiquement les différentes expertises du dossier [5]. Elle n'est délivrée que si le médicament remplit les conditions requises d'efficacité et de tolérance, et si les contrôles de fabrication confirment la qualité du produit [6,7]. De surcroît le médicament ne recevra l'AMM que s'il présente un intérêt thérapeutique.

Le cadre légal de l'AMM précise notamment la forme galénique, la présentation du médicament, la composition exacte, les indications thérapeutiques, la posologie, le mode d'administration, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi par exemple en cas de grossesse et d'allaitement, les interactions, les effets indésirables, la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, les incompatibilités et les conditions particulières de conservation [8-10].

Le laboratoire pharmaceutique ne peut promouvoir leurs produits que dans le cadre de l'AMM et ne dépose une demande d'AMM que s'il trouve un intérêt commercial à une indication particulière même s'il existe des arguments scientifiques montrant l'intérêt d'un médicament dans une indication peu fréquente.

Pour connaître les informations officielles, le prescripteur peut consulter une reproduction du Résumé des Caractéristiques du Produit(RCP) dans le dictionnaire Vidal ou sur les additifs du dictionnaire remis par les visiteurs médicaux. Le «Vidal» est le reflet du RCP, il est éventuellement partiel car le laboratoire est libre de ne promouvoir que les indications pour lesquelles il éprouve un intérêt commercial [5].

2. Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

L'ATU est une procédure dérogatoire à l'AMM et ne concerne que l'utilisation de la spécialité pharmaceutique sans aucune modification ultérieure ; Elle est délivrée dans les conditions suivantes :

- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques [11].

En pratique, il existe deux types d'ATU : les ATU nominatives et les ATU de cohorte.

a. Les ATU nominatives

L'ATU dite nominative concerne un seul malade, nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur [11].

b. Les ATU de cohorte

L'ATU dite de cohorte concerne un groupe ou sous-groupe de patients.

Ceux-ci sont traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé [11].

3. Harmonisation des autorisations

On assiste depuis une décennie à un effort d'harmonisation des différents volets du processus de réglementation pharmaceutique, illustré notamment par des initiatives intergouvernementales au sein des régions et entre les régions. Le moteur de cet effort d'harmonisation est la nécessité d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques et

de répondre aux pressions du commerce international en offrant des règles techniques suffisamment complètes et uniformisées. Ces règles techniques sont relatives à l'innocuité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments. Le but recherché, en limitant les répétitions inutiles des étapes réglementaires, est d'accélérer les progrès thérapeutiques tout en réduisant les coûts de mise au point des médicaments [12].

L'effort d'harmonisation est accompli depuis des années par l'ICH : International Conference of Harmonization, qui réunit des représentants des structures d'enregistrement des différentes parties du Monde [13].

L'ICH a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis. Leurs buts étant de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. L'ICH est une initiative tripartite regroupant 17 pays à revenus élevés. A ce jour, elle a publiée plus de 45 directives qui précisent les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus d'homologation des médicaments. Ces directives ont été élaborées par des groupes de spécialistes délégués par les autorités de réglementation pharmaceutique et par l'industrie pharmaceutique des pays membres de la Conférence. Chaque directive reflète un haut niveau scientifique, à l'avant-garde de la technologie. Le coût lié à l'application intégrale des directives peut être considérable dans certains cas, mais l'argument avancé est qu'il est compensé par une plus grande rapidité d'homologation des nouveaux médicaments dans les pays membres de l'ICH [12].

L'ICH a été créée afin d'harmoniser la documentation devant nécessairement accompagner la mise au point de médicaments et l'évaluation réglementaire des produits contenant de nouvelles molécules ou des nouveaux produits issus de la biotechnologie. L'OMS est admise au Comité directeur de l'ICH en qualité d'observateur mais n'intervient pas directement dans la rédaction ou l'élaboration des directives et n'exerce aucun contrôle sur leur approbation [12].

II. LES MODALITES D'OBTENTION D'UNE AMM AU MAROC

1. Les acteurs intervenants dans le processus de l'AMM

a. Le demandeur

L'article 19 du code du médicament et de la pharmacie précise que seul l'établissement pharmaceutique industriel aura droit à demander une AMM d'un médicament sous la responsabilité d'un pharmacien responsable autorisé [14] ; En outre et selon l'article 12 de la même loi, l'AMM ne sera exploitée que par un seul titulaire, et dans le cas d'un transfert de titularité, l'établissement pharmaceutique industriel doit déposer un dossier de demande d'autorisation de transfert auprès du Ministère de la santé [15].

b. Le Ministère de la Santé

Conformément à l'article 8, la demande d'agrément est prise par le ministre de la santé après avis de la Commission Technique des Visas [16].

❖ La Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP)

La DMP fonctionne sous la tutelle du Ministère de la santé ; Elle s'occupe des aspects organisationnels, législatifs, de contrôle et d'inspection relatifs au secteur pharmaceutique.

La DMP est chargée [17]:

- D'établir les normes de fabrication, de conditionnement, de circulation, de vente et de stockage des médicaments ainsi que les produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques ;
- De fixer le cadre des prix des médicaments et des spécialités pharmaceutiques ;
- D'assurer le contrôle technique et de qualité du médicament ;
- D'établir et de mettre à jour la liste des médicaments essentiels et en assurer le contrôle de qualité ;

- D'effectuer, dans le cadre du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, les déterminants analytiques et les essais que nécessite le contrôle de ces médicaments, des spécialités pharmaceutiques et objets de pansement et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que des produits parapharmaceutiques ;
- D'effectuer l'inspection des officines, des grossisteries et laboratoires de fabrication ;
- De délivrer les visas et autorisation de débit des produits pharmaceutiques ;
- De gérer une banque de données techniques et économiques par les médicaments.

La DMP comprend [17] :

i. La Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM)

Le LNCM est créé en 1969 par Décret N° 2172-373 du 24 avril 1974 qui fixe ses prérogatives. C'est un membre observateur à la commission de la pharmacopée européenne et aussi un membre associé du réseau des laboratoires nationaux européens du contrôle des médicaments. Il regroupe [18]:

- Le service physico-chimie qui contrôle sur le plan physico-chimique des médicaments et des spécialités pharmaceutiques (matières premières, conditionnement et produits finis) ;
- Le service de l'assurance qualité qui évalue les dossiers techniques et assure une veille sanitaire ainsi qu'un suivi des réclamations et des vigilances;
- Le service des essais biologiques qui contrôle sur ce plan biologique des médicaments, des spécialités pharmaceutiques, des produits biologiques dérivés du sang, des objets de pansement et de tout article destiné à l'usage de la médecine humaine ou vétérinaire ainsi que des sérums et des vaccins.

Le LNCM est chargé [19]:

- Du contrôle des médicaments (matière première et produit fini), des dispositifs médicaux, des articles de puériculture et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine (et vétérinaire) ;
- De l'évaluation de la documentation chimique, biologique et pharmaceutique ;
- De contribuer à l'enseignement médico-pharmaceutique.

Les échantillons analysés au laboratoire proviennent [20] :

- De la commission technique des visas;
- De l'inspection du secteur pharmaceutique (matières premières et produits finis prélevés lors de l'inspection des établissements pharmaceutiques de fabrication) ;
- Des appels d'offres du ministère de la santé (contrôle de livraison) ;
- Des réclamations suite à un défaut de qualité ;
- Des homologations des dispositifs médicaux et des articles de puériculture destinés à l'enfant de premier âge ;
- Des études collaboratives (essais inter laboratoires) coordonnées par l'EDQM, OMS.
- Des enquêtes nationales concernant des spécialités pharmaceutiques renfermant le principe actif objet de l'étude;
- Des contrôles continus des médicaments.

ii. Division de la Pharmacie (DP)

La DP est un service de suivi du secteur chargé des volets de sécurité d'approvisionnement. Ce service de suivi concerne les ruptures de stocks, les contrôles des prix, les évaluations techniques des appels d'offres. Elle regroupe [20] :

- Le service des visas, homologations et autorisations ;
- Le service des stupéfiants ;
- Le service du secteur ;
- Le service des activités économiques.

Les activités de la DP se présentent comme suit :

- Etude des dossiers de demande d'AMM qui concerne les spécialités pharmaceutique à usage humain et vétérinaire ;
- Etude des dossiers pour l'octroi des visas de publicité des médicaments ;
- Etude des demandes de retrait de l'AMM ;
- Préparation de la commission d'AMM ;
- Secrétariat de la commission d'AMM et de la publicité des médicaments ;
- Elaboration des AMM pour les spécialités pharmaceutiques à usage humain ;
- Etude des dossiers de renouvellements de l'AMM ;
- Vérification des mentions légales des médicaments au niveau des fiches permettant d'être adressées aux professionnels de la santé ;
- Enregistrement des médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- Constitution et gestion d'une base de données sur les médicaments ;
- Instruction des demandes d'octroi des certificats d'importation des matières nécessaires à la fabrication des médicaments ;
- Instruction des dossiers pour l'octroi d'autorisation de franchise des droits de douanes pour les dons des médicaments ;
- Libération des lots des vaccins en collaboration avec la division du LNCM ;
- Instruction des dossiers des produits de la puériculture ;
- Etude des dossiers de demande pour mener une étude clinique au Maroc ;
- Instruction des demandes d'autorisations de mise à la consommation d'un médicament d'origine étrangère ;
- Membre de la commission de pharmaco-toxico-réacto-matério- vigilance ;
- Préparation des lettres circulaires suite à la décision du Ministère de la santé sur les avis de la commission pharmaco-toxico-réacto-matério- vigilance ;
- Etudes des dossiers de transfert de titularisation des médicaments ;
- Délivrance d'attestations d'enregistrements et de certificats de produits pharmaceutiques.

2. La procédure d'enregistrement

Au Maroc, le dossier de demande d'autorisation est régi par le décret du 6 mai 1977 relatif à l'agrément de l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques. L'agrément concerne également la publicité des médicaments spécialisés à l'officine, les spécialités pharmaceutiques et la circulaire n°227/PH du 15 septembre 1982.

Le dossier d'enregistrement comporte deux types de dossiers dont le contenu varie selon la nature du médicament objet de la demande:

a. Dossier administratif

Ce dossier regroupe les informations d'ordre administratif sur l'établissement et sur le pharmacien responsable comme: le Nom, le prénom, l'adresse et la raison sociale du fabricant ou d'importateur numéro et date d'autorisation du pharmacien responsable ; Il comporte également des renseignements sur la spécialité de l'objet d'enregistrement : Dénomination, forme pharmaceutique, formule de préparation et de composition, indication des composants nocifs, les modes et les voies d'administration, les indications thérapeutiques, les précautions d'emploi, la posologie usuelle, les contre-indications et les effets secondaires, la durée présumée de stabilité, date de péremption, proposition du prix et des échantillons ainsi que des récépissés du droit d'enregistrement [21].

b. Dossier technique

Le dossier technique est élaboré par des experts ; Il s'agit d'un rapport de la [22]:

- Documentation chimique, pharmaceutique et biologique;
- Documentation pharmacologique et toxicologique;
- Documentation clinique;
- Documents relatifs aux validations analytiques et au procédé de fabrication.

3. Instruction et modalité de dépôt de la demande

a. Dépôt du dossier administratif

- Dépôt d'une lettre de demande en trois exemplaires par le représentant de l'établissement pharmaceutique auprès du bureau d'ordre de la DMP ;
- Paiement du droit fixe d'enregistrement relatif à chaque dépôt de dossier d'AMM et à la régie des recettes de la DMP ;
- Réception et vérification du dossier au bureau d'enregistrement ;
- Etude du dossier par les cadres du Service des Visas Homologations et Autorisations (SVHA): Ce service vérifie l'authenticité des documents déposés et leur conformité administrative et scientifique puis il élabore des fiches de commission ;
- Préparation de la liste définitive des nouvelles demandes d'AMM, des demandes de recours, des demandes de visas de publicité et des demandes d'arrêts de commercialisation ;
- Transmission par le SVHA d'une copie de cette liste aux cadres chargés de la réception des dossiers au niveau du bureau d'enregistrement du service pour préparer les piles des fiches signalétiques ainsi qu'une pile des notes de synthèses correspondantes ;
- Préparation des convocations pour les membres de la commission ;
- Ces convocations sont transmises, une fois signées par le directeur de médicament et de la pharmacie, aux destinataires ainsi que les piles des fiches signalétiques correspondantes ;
- Le SVHA remet une copie de la liste avec une copie de la pile des fiches de la commission au chef de la division et au directeur du médicament et de la pharmacie puis l'envoie au chef de la division de LNCM avec une copie au chef de service de l'assurance qualité(LNCM) [20].

b. Dépôt du dossier technique

- Dépôt du dossier initial auprès du LNCM parallèlement au dépôt du dossier administratif ;
- Evaluation du dossier par l'unité d'évaluation des dossiers pharmaceutiques et transmission des rapports à la DP dans un délai de dépassant pas 15 jours;
- Retour des dossiers évalués qui furent jugés complets à la salle de dépôt des dossiers techniques ;
- Attente de la réception des échantillons pour l'analyse ;
- Enregistrement et identification des échantillons;
- Récupération des échantillons nécessaires pour l'analyse par les services techniques(le produit fini restant à l'issu des analyses sera stocké pour une durée de 6 mois à compter de la date de la conformité) ;
- Collecte des résultats sous forme procès-verbaux qui seront validés par la commission d'envoi des résultats ;
- Rédaction des lettres de conformité destinées à la DP ;
- Etablissement de l'AMM [20].

4. Les décisions en matière d'AMM

a. Avis favorable

Dans ce cas, un accord de principe est établi, il sera transformé en une autorisation définitive de débit après les expertises documentaires et analytiques effectuées par le laboratoire national de contrôle des médicaments [20].

b. Avis favorable assorti avec réserve

L'objet de la réserve est communiqué à l'établissement pharmaceutique industriel demandeur qui devra s'employer à y répondre. Quand la réserve est levée, l'accord de principe est élaboré. L'AMM sera délivrée après conformité des analyses par le LNCM.

c. Ajournement

L'ajournement de l'examen du dossier par la commission technique des visas peut être demandé pour complément d'étude ou d'expertise. Dès lors l'établissement pharmaceutique est tenu de fournir les médicaments nécessaires permettant la poursuite du processus d'enseignement de son médicament [20].

d. Refus

Le refus de la demande d'octroi d'AMM est motivé et communiqué par la DMP à l'établissement pharmaceutique concerné. Ce dernier a la possibilité d'introduire un recours qui avec les arguments nécessaires répondant aux motifs ayant justifié le refus [20].

e. Les recours

Comme pour toute décision administrative, l'administré dispose d'un recours gracieux qui est obligatoirement préalable à un recours contentieux :

❖ **Le recours gracieux**

Il est formulé par le laboratoire concerné contre une décision de refus, de suspension ou de retrait d'AMM ; Il doit être formé dans les deux mois à compter de la notification de la décision [20].

❖ **Le recours contentieux**

La voie contentieuse est contactée après épuisement de la voie gracieuse ; En effet, en cas de rejet du recours gracieux, la personne qui se considère lésée par la décision du Ministère de la santé peut intenter un recours en annulation pour excès de pouvoir devant la juridiction administrative compétente dans les conditions normales.

Le délai de recours en annulation pour excès de pouvoir est de 60 jours. Il commence à courir à partir de la date de notification de la décision administrative qui fait suite au recours gracieux [20].



Chapitre II
Les médicaments
hors AMM

1. DEFINITION

La prescription hors AMM est la décision volontaire du médecin d'utiliser un médicament de manière non conforme aux mentions officielles [23], c'est-à-dire en dehors des mentions légales figurant dans le RCP. Le but étant d'apporter un véritable bénéfice thérapeutique au patient [24]. Elle peut concerner la posologie, les modalités d'administration (rythme, voie), la durée de traitement, les indications du médicament, la forme galénique ou à un âge différent de ceux de l'AMM [25-30].

2. SITUATION MONDIALE

La prescription hors AMM est une pratique largement utilisée dans de nombreux pays. Une requête utilisant la base de données bibliographique Medline relève huit enquêtes de pratique et sept éditoriaux ou commentaires sur ce thème. Les enquêtes ont ciblé surtout la catégorie des enfants (quatre enquêtes sur huit), mais aussi les femmes enceintes, les médecins et les patients de médecine générale.

La plus grande enquête a été faite en Allemagne. Cette enquête de «cohorte rétrospective», faite en 1999, a évalué le respect de l'AMM en médecine ambulatoire uniquement chez des enfants. Elle a analysé dans la base de données d'une caisse d'assurance maladie plus de 1,5 million d'ordonnances. 6,6 % étaient hors AMM. Les trois quarts des non-respects étaient dûs à un manque d'information pour l'utilisation du médicament chez l'enfant selon l'âge et/ou le poids. Les auteurs ont aussi noté des prescriptions non validées pour la nature du produit ou sa formulation à l'intérieur d'une catégorie d'âge précise. Les deux tiers des formes topiques étaient hors AMM. Comme l'enquête n'a utilisé que les données d'une base informatique de médicaments remboursés, elle n'a pu mesurer le respect de l'indication pour la maladie [31, 32].

En Grande-Bretagne, une étude analogue a analysé, à partir des données informatiques d'un cabinet de médecine générale, plus de 3 000 ordonnances prescrites à des enfants en 1997. 10 % ne respectaient pas l'AMM pour l'âge, la dose, ou le mode d'administration. Le respect de l'indication n'a pu être évalué pour la même raison que précédemment. Les auteurs

insistent sur la difficulté de respect de l'AMM dûe à l'inadéquation des AMM en pédiatrie : les doses sont indiquées en fonction de l'âge et non du poids, avec une variabilité importante du poids pour une même classe d'âge [31, 33].

Une étude italienne a analysé plus de 4 000 ordonnances délivrées à des enfants par les polycliniques de neuf hôpitaux entre 1998 et 1999 : 60 % étaient hors AMM et concernaient près de 9 enfants sur 10. Les non-respects les plus fréquents étaient dûs à des problèmes de dosage ou de fréquence de prise, à des problèmes d'absence d'indication ou d'indication non reconnue [31, 34].

Aux États-Unis, dans un service universitaire d'obstétrique, ont été évaluées les prescriptions hors AMM au cours de la grossesse : 26 % des femmes enceintes prenaient au moins un médicament hors AMM. Le but était d'éviter les complications du troisième trimestre et les complications postnatales de l'accouchement prématuré ainsi que l'éclampsie [31, 35].

Toujours aux États-Unis, une enquête utilisant une base de données de soins a évalué le respect de l'AMM lors de prescriptions dermatologiques en cabinet sur la période 1990-1997. Les prescriptions hors AMM variaient entre 17 % et 73 % (moyenne pondérée: 32 %). Cette enquête a conclu que la prescription hors AMM est un phénomène courant en dermatologie [36].

Encore aux États-Unis, une enquête par questionnaires a été adressée à 251 médecins praticiens pour évaluer les comportements de prescription hors AMM sur plusieurs indications, validées ou non, à partir d'une liste de cinq médicaments : 88 % des médecins prescrivaient hors AMM, dont près de 25 % quotidiennement. Les prescriptions hors AMM étaient expliquées, selon l'étude, par des considérations «d'efficacité et de paiement » [37].

En France, une étude a été faite en 1998 dans le service de réanimation néonatale de l'hôpital de Créteil: Sur cette période, 257 prescriptions ont été réalisées avec 55 médicaments différents. Dix pour cent des médicaments prescrits n'avaient pas d'AMM ; 62 % étaient hors AMM pour les prématurés et 64 % pour les nouveau-nés : 90 % ne suivaient pas les recommandations du RCP pour l'âge, 9,3 % pour la posologie et 0,7 % pour la voie d'administration [38].

Dans l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, on a analysé les prescriptions d'un service de réanimation chirurgicale adulte. Pour 20 patients, et 465 prescriptions en trois jours, la proportion hors AMM se situait entre 20 et 25 % des prescriptions. Dans deux tiers des cas, l'indication n'était pas respectée. Les auteurs remarquent que les prescriptions hors AMM sont souvent proposées lors de conférences de consensus et par des recommandations pour la pratique clinique [31].

Une autre analyse, d'une durée d'un mois, fut réalisée pour évaluer la conformité des prescriptions nominatives quotidiennes du service d'hématologie oncologie pédiatrique de l'hôpital Armand-Trousseau, avec l'AMM des différents médicaments. Plus de 90 % des enfants (53/57) ont reçu au moins 1 médicament hors AMM [39].

Les auteurs retrouvaient 26 % de médicaments utilisés hors AMM, principalement les antibiotiques (plus de 30 % des prescriptions hors AMM), les antiémétiques puis les anticancéreux (environ 20 %).

Toujours en France, dans la Clinique Dermatologique du CHU de Rouen, une étude a été réalisée sur une période de 2 mois, entre le 1er février et le 1er avril 2001 afin d'évaluer le volume de prescriptions hors AMM dans une consultation hospitalière de dermatologie ; Les résultats étaient comme suit : [23]

Tableau I. Répartition des prescriptions hors AMM

Pathologies	Nombre de prescriptions hors AMM (%)
- Dermatoses inflammatoires et d'hypersensibilité	26
- Maladies de système	18
- Affections des annexes	10
- Maladies infectieuses	8,5
- Tumeurs	8,5
- Affections associées	8,5
- Affections des muqueuses	8
- Plaies et cicatrisation, angiologie	6
- Troubles de la kératinisation et dermatoses congénitales	3
- Dermatoses faciales	2
- Prurit	1
- Dyschromies	1

Les résultats d'une enquête de pratique effectuée en novembre 2002 à l'hôpital Tenon sur 396 chimiothérapies anticancéreuses prescrites pour le traitement de patients hospitalisés ont montré que ces prescriptions faites dans le cadre d'essais cliniques représentent 6 % de l'ensemble des chimiothérapies prescrites. Les prescriptions hors AMM et hors essai clinique représentent 33 % des prescriptions (132/396). Parmi ces dernières, 84 % ont été effectuées en situation métastatique ou localement avancée, 16 % en situation adjuvante ou néoadjuvante.

Soixante-seize pour cent d'entre elles ont été effectuées dans les quatre localisations les plus fréquentes (sein, digestif, poumon, gynécologie « hors sein »).

Pour chacune de ces quatre localisations tumorales, les prescriptions hors AMM représentent respectivement 82,5 % des prescriptions effectuées pour les tumeurs gynécologiques « hors sein », 34 % de celles effectuées pour les tumeurs digestives, 38 % de celles effectuées pour les tumeurs pulmonaires et 15 % de celles effectuées pour tumeurs du sein [40].



Chapitre III
Justifications des prescriptions
hors AMM



Les raisons pouvant conduire à la délivrance d'un médicament en dehors des indications de l'AMM sont diverses, et souvent dépendantes les unes des autres :

1. LES RAISONS SCIENTIFIQUES

a. L'information des médecins

La littérature médicale publiée, les congrès scientifiques, les informations des laboratoires pharmaceutiques, les interactions professionnelles, la formation continue ou les recommandations pour la pratique clinique... ont probablement une influence sur la prescription des médicaments en dehors du cadre de l'AMM. Il est cependant difficile de retrouver dans la littérature la façon dont l'information sur une nouvelle utilisation est disséminée, par qui et comment sont réalisés les protocoles, et sur quoi repose cette utilisation. Les médecins évoquent principalement la littérature scientifique, mais ils sont en pratique influencés par le discours de l'industrie pharmaceutique. Ce discours est souvent éloigné des mentions officielles [41, 42].

Une étude française réalisée en médecine ambulatoire rapporte en effet que les indications préconisées par les visiteurs médicaux sont strictement conformes aux indications officielles 1 fois sur 5, partiellement conformes 2 fois sur 5, et totalement différentes 2 fois sur 5. Le médecin est ainsi souvent mal informé, peu sensibilisé aux indications officielles et méconnaît fréquemment les mentions officielles des médicaments. Diverses raisons sont envisagées : médicaments absents du dictionnaire Vidal, caractère officiel d'une indication rarement précisé dans les publications, modifications des libellés officiels non communiquées par l'Agence du médicament et non publiées au Journal officiel, libellé des mentions officielles peu explicite, non-fiabilité de certains guides thérapeutiques très utilisés [41, 42].

b. La progression rapide des connaissances

Le bon usage des médicaments repose sur les données actualisées de la science, mais l'AMM ne peut pas répondre en temps réel à l'évolution rapide des connaissances médicales et pharmaceutiques, parce que toute obtention ou extension d'AMM nécessite en effet la réalisation d'études longues et contrôlées [43- 45].

La prescription hors AMM permet parfois de suivre les dernières recommandations publiées, en ouvrant l'accès à un plus large choix de médicaments ou d'anticiper sur une demande d'AMM en cours [46].

2. LES RAISONS INDUSTRIELLES ET ECONOMIQUES

➤ L'influence des laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques ont également une influence sur la prescription des médicaments en dehors du cadre de l'AMM, d'une part parce que l'extension d'AMM dépend de la démarche volontaire donc de la politique de développement des laboratoires, d'autre part parce que les informations fournies par ces derniers peuvent modifier les habitudes de prescription et suggérer l'utilisation hors AMM des médicaments. Différentes raisons peuvent expliquer leur attitude [41]:

- Le laboratoire souhaite n'exploiter qu'une partie du marché et ne pas altérer son créneau de commercialisation;
- Certaines indications correspondent à un marché très restreint et l'établissement d'un dossier nécessiterait un investissement financier excessif, elles concernent par exemple les maladies orphelines ;
- Les contraintes des essais cliniques sont trop importantes;
- Enfin l'utilisation hors AMM est autorisée, parfois déjà répandue et/ou remboursée malgré l'absence d'AMM [41].

3. LES RAISONS ETHIQUES ET JURIDIQUES

a. Les maladies orphelines

Dans le cas des populations ou des maladies dites orphelines (maladies qui concernent moins d'une personne sur 2000) de la recherche, l'usage des médicaments en dehors du cadre de l'AMM peut permettre un traitement nécessaire, en particulier lorsqu'il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques. Ce sont en effet, des maladies dont la présentation clinique est souvent déroutante car peu enseignée dans les facultés. Cela conduit trop souvent les patients à errer d'un spécialiste à un autre avant que le diagnostic final ne soit posé. En définitive, c'est une source de retard du diagnostic [41, 46, 47].

De surcroît, elles nécessitent souvent des moyens sophistiqués pour leur diagnostic (études génétiques ou biochimiques complexes). Aussi, peu de praticiens sont prêts à investir le temps nécessaire à rechercher dans les livres, les banques de données informatiques ou auprès de confrères la réponse aux énigmes que posent ces pathologies. Il faut en effet un certain volontarisme et de la persévérance pour en confirmer le diagnostic, parfois aussi de la chance et connaître le spécialiste qui saura aider. La débauche d'énergie que nécessite la reconnaissance de ces maladies n'a le plus souvent pour égal que la déception dès lors que l'on veut proposer une intervention thérapeutique efficace.

Le traitement de ces maladies est en effet trop souvent inexistant ou incertain. Le marché médical représenté par chacune de ces maladies est trop faible pour inciter les grands laboratoires pharmaceutiques à investir dans la recherche thérapeutique de ce domaine [41- 47].

b. Les oubliés permanents

Il est commun de constater que la prescription chez l'enfant, la femme enceinte et la personne âgée se fait souvent de façon empirique, hors AMM à défaut d'études cliniques dans ce domaine, ce qui peut présenter un risque potentiel d'inefficacité ou de toxicité. En effet, malgré les exigences en terme d'études expérimentales in vitro et chez les animaux, il demeure difficile d'extrapoler ces données expérimentales en les faisant porter sur ce qui est de l'enfant, la femme enceinte, ou la personne âgée. Pour des raisons éthiques, la mise en place d'essais cliniques chez cette catégorie de patients est le plus souvent impossible car elle présente des caractéristiques physiologiques et métaboliques différentes de celles d'un jeune adulte. D'importantes différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques imposent une adaptation posologique et/ou galénique [48-50].

Ainsi, les médecins se trouvent dépourvus d'informations pertinentes en matière de prescription de médicaments chez ces patients. Le Dictionnaire VIDAL, qui compile les RCP des médicaments, source essentielle d'informations pour le médecin, affiche parfois des mentions restrictives rendant difficiles la prescription. Les mentions « déconseillé » ou « préférable de ne pas utiliser » ne signifient pas toujours que le médicament est réellement

dangereux pour ces patients, mais découlent en règle générale de l'insuffisance des données humaines disponibles. D'autres médicaments non encore révisés ne possèdent pas de rubrique «Grossesse, enfant ou personne âgée», ce qui ne signifie pas qu'ils ne présentent aucun danger. Le médecin dispose donc d'un nombre extrêmement restreint de médicaments correctement évalués en ce qui concerne pendant l'enfance, la grossesse et le vieillissement [48-50].

4. LES RAISONS PRATIQUES

○ Les limites du référentiel AMM

Les critiques émises vis-à-vis du référentiel AMM expliquent également une partie du non-respect des mentions officielles par les médecins : libellé officiel trop restrictif, information non absolue ne reflétant pas toutes les utilisations possibles du médicament, rigueur des essais cliniques à l'origine de « problèmes » d'extrapolation des données de l'AMM pour la population justifiant le traitement, indications officielles peu précises expliquant certains dérapages d'utilisation et difficultés de prescription, non-homogénéité des AMM de molécules voisines à l'origine de confusions ou extensions d'indications [41].

5. LES CAS PARTICULIERS

❖ Le hors AMM involontaire

Dans ce cas le médecin ignore que sa prescription ne respecte pas les recommandations officielles et ainsi ne prend pas les précautions pour prescrire hors AMM [51].

❖ Le hors AMM initié par le patient

L'usage hors indication est parfois initié par le patient lui-même qui prend par exemple un médicament proposé par son voisin [46].



Chapitre IV

*Les implications des
prescriptions hors AMM*



I. CADRE REGLEMENTAIRE DES PRESCRIPTIONS HORS AMM

En principe, le médecin doit s'efforcer de respecter les indications reconnues des produits qu'il emploie. En cas d'évènement indésirable, l'utilisation d'un produit dans le respect de son AMM sera bien plus facile à justifier devant un juge que s'il aurait été employé en dehors de ses indications officielles.

Toutefois, un usage hors AMM n'est pas automatiquement condamnable et il n'est interdit par aucun texte. Le médecin est, en effet, libre de ses prescriptions et peut, sous son entière responsabilité, prescrire des médicaments hors AMM [3, 10, 51-55].

D'un point de vue déontologique, la liberté de prescription est un principe fondamental affirmé par l'article 8 du code de déontologie médicale (CDM). Celui-ci stipule que «dans les limites fixées par la loi le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance » [9]. D'autre part, dans tous les pays étudiés dans le cadre des assises du médicament, la liberté de prescription est la règle. Les Assises du médicament ont étudié trois pays (Etats-Unis, Royaume Unis et Italie). Aucun de ces pays ne dispose de données précises concernant ces prescriptions [56]. Les cadres réglementaires des trois pays sont comparés ci-dessous [57] :

Tableau II : Comparaison des cadres réglementaires dans tous les pays étudiés dans le cadre des assises du médicament

Italie	
<p>La loi oblige le médecin à respecter les indications thérapeutiques du médicament indiqué par l'AMM. Cette norme concerne tous les médecins, et affirme que les prescriptions hors AMM sont normalement, interdites indépendamment des conséquences du traitement sur les patients. Dans certains cas particuliers, le médecin peut, sous sa propre responsabilité, et après en avoir informé le patient et avoir obtenu son consentement, employer le médicament.</p> <p>Cette prescription est possible seulement si l'utilisation proposée est documentée par des travaux et des études publiées dans des revues scientifiques accréditées au niveau international. La même loi admet la prescription de certains médicaments hors AMM, à condition qu'ils soient déjà classés dans la liste publiée par la Commission Technique et Scientifique de l'AIFA et par le Ministère de la Santé, toujours en raison de l'absence de thérapies enregistrées alternatives et efficaces.</p>	
Royaume-Uni	Etats-Unis
<p>Le médecin peut prescrire sous sa responsabilité des médicaments hors AMM.</p>	<p>Rien n'interdit aux médecins de prescrire des médicaments hors des indications pour lesquelles le médicament a été autorisé par la FDA.</p> <p>L'agence n'a aucune possibilité de contraindre, limiter ou contrôler les pratiques de prescription.</p>

Néanmoins, une telle prescription doit être conforme aux données récentes de la science, être nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins et également être scientifiquement justifiée [55].

Le médecin qui prescrit hors AMM se place hors champ réglementaire ; à ce titre, il se trouve juridiquement dans une situation fragile en cas d'incident thérapeutique. Toutefois, cette situation est légitime juridiquement si elle est médicalement justifiée, sinon elle pourrait constituer à la fois une faute déontologique, une faute civile ou administrative et une faute pénale. Néanmoins, ces risques restent théoriques si le médecin peut faire la preuve d'efficacité du traitement et du consensus médical en la matière.

II. RESPONSABILITES DES ACTEURS PROFESSIONNELS DE SANTE EN CAS DE PRESCRIPTION HORS AMM

1. La responsabilité du médecin prescripteur

Comme tout acte médical, la prescription hors AMM est susceptible d'engager la responsabilité civile, pénale, disciplinaire ou administrative du médecin.

a. La responsabilité civile

Au plan civil, le principe reste celui de la faute (article. L.1142-1 code de santé publique (CSP)). Naturellement, la responsabilité du prescripteur pourra uniquement être recherchée si la prescription a été dommageable pour le patient. Il revient alors à ce dernier de prouver que le médecin, auquel il est lié par une relation contractuelle, a manqué à son obligation de moyens, obligation en vertu de laquelle il est tenu de donner des soins consciencieux, attentifs et conformes aux données acquises de la science [58-60].

Le manquement sera d'autant plus facile à établir que le médecin aura fait courir un risque injustifié par sa prescription ou se sera notoirement écarté des données scientifiques les plus communément admises. Pour autant, de nombreuses prescriptions hors AMM sont effectuées au regard d'études scientifiques validées, attestées par des publications officielles, reposant sur un consensus médical, ce qui, de fait, réduit les possibilités d'engagement de responsabilité. La faute du médecin pourra aussi revêtir une autre forme : celle d'un manquement à son obligation d'information [61, 62].

Le devoir d'information du médecin résulte à la fois de ses devoirs généraux de médecin et de sa mission de médecin du travail. En effet, l'article L.1111-2, du CSP, issu de la loi du 4 mars 2002, précise que l'obligation d'information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables, seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer pouvant l'en dispenser. (Article. L.1111-2 CSP) [63-71].

L'absence d'information, une information incomplète ou inexacte ayant empêché le patient de donner un consentement éclairé au traitement prescrit sont en effet susceptibles d'engager la responsabilité civile du médecin. Autrement dit, toute prescription hors AMM doit permettre au patient d'être pleinement renseigné sur les conditions de son traitement. Le prescripteur s'expose particulièrement sur ce terrain s'il ne délivre pas les informations concernant les éléments suivants : l'utilité du traitement, son urgence éventuelle, ses conséquences et les risques fréquents ou graves normalement prévisibles, ainsi que les autres solutions possibles [72-75, 79]. Il ne saurait par ailleurs se retrancher derrière le fait que la prescription médicale présenterait un caractère nécessaire. Dans le contexte d'une prescription hors AMM, le risque est d'autant plus développé que les données issues du RCP sont parfois insuffisantes pour ne pas dire inexistantes. Il appartient donc au prescripteur de « révéler » à son patient les données médico-scientifiques qui l'amènent à prescrire un médicament en dehors des conditions normales d'utilisation.

b. La responsabilité pénale

Tout praticien, quel que soit son mode d'exercice, hospitalier ou libéral..., peut s'exposer à engager sa responsabilité pénale du fait d'une prescription hors AMM ou de l'absence d'une telle prescription, s'il est démontré qu'à cette occasion, il a commis une infraction pénale [58, 59, 77].

Deux sortes de fautes pénales sont à distinguer :

❖ L'homicide involontaire

La responsabilité pénale du médecin peut être engagée sur le fondement de l'article 221-6 du Code pénal, qui se réfère notamment à l'imprudence, la négligence, ou à un manquement à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement.

Les peines sont aggravées en cas de violation délibérée aux obligations de sécurité et de prudence [58, 59, 77].

❖ La mise en danger du patient

L'article 223-1 du Code pénal fait référence à ce type d'infractions qui permet la mise en jeu de la responsabilité pénale sans qu'un dommage soit survenu, du seul fait de l'exposition à un risque défini par la loi.

Une telle disposition est de nature à faire prendre conscience au médecin de l'ampleur du risque d'engagement de sa responsabilité s'il prescrit de façon injustifiée hors AMM, et cela même s'il n'en découle aucun dommage pour le patient. Il s'agit en fait d'attirer l'attention de tout praticien sur la prise de conscience accrue de la notion de prudence devant gouverner toute décision de prescrire hors AMM, ce qui fait également référence au rapport risque/ bénéfice que doit évaluer un médecin[58, 59, 77].

c. La responsabilité disciplinaire

La faute disciplinaire peut prendre deux formes [58]:

❖ La violation des règles déontologiques qui régissent la prescription médicale

Même si l'article 8 du CDM pose le principe de la liberté de prescription, cet acte médical demeure régi par les articles généraux qui encadrent la délivrance de soins. Ainsi, une prescription hors AMM insuffisamment fondée ou non conforme à l'intérêt du patient constitue une violation, d'une part, de l'article 32 CDM selon lequel le médecin est tenu de délivrer des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science et, d'autre part, de l'article 40 CDM qui interdit au médecin de faire courir au patient un risque injustifié par les thérapeutiques qu'il lui prescrit.

La responsabilité du médecin pourrait aussi être engagée sur le fondement de l'article 39 CDM qui interdit de proposer aux patients comme salutaire ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé, en particulier si le médecin n'a pas clairement informé son patient de la prescription hors AMM qu'il réalise.

❖ La violation des règles qui régissent la prise en charge des soins par la sécurité sociale

Si le médecin réalise une prescription hors AMM sans indiquer la mention « non remboursable » sur son ordonnance, conformément aux dispositions de l'article L. 162-4 du code de la sécurité sociale (CSS), il encourt des poursuites devant la section des assurances sociales du conseil national de l'Ordre des médecins.

Le contrôle des prescriptions médicales peut ainsi aboutir à des sanctions d'interdiction temporaire du droit de délivrer des soins aux assurés sociaux.

d. La responsabilité administrative hospitalière

Dans le cadre d'un exercice médical en secteur hospitalier public, la question stricto sensu de la prescription hors AMM répond, pour ce qui est de la question de la responsabilité médicale, aux principes généraux de la responsabilité administrative hospitalière[78]. Ainsi, lorsqu'un dommage résulte d'une prescription hors AMM émanant d'un médecin hospitalier, et qu'il est imputable à une faute de service, la responsabilité de l'hôpital peut être mise en cause devant la juridiction administrative. L'hôpital a par la suite une possibilité de recours à l'encontre du praticien.

La question de la prescription hors AMM à l'hôpital et d'une éventuelle responsabilité médicale ou hospitalière se pose de façon plus prégnante aujourd'hui du fait de la consécration et de l'admission de cas de responsabilité sans faute.

En effet [78], au début des années 1990, la jurisprudence administrative a admis plusieurs cas de responsabilité sans faute de l'hôpital lorsqu'il est fait usage d'une thérapeutique nouvelle dont les conséquences ne sont pas entièrement connues, ou bien encore quand est pratiqué un acte médical comportant un risque exceptionnel mais connu.

Par ailleurs, la loi du 4 mars 2002 a consacré et a organisé la prise en compte de la notion d'aléa thérapeutique, nouveau cas d'engagement sans faute de la responsabilité du service public hospitalier.

En revanche, lorsque ce type de dommage résulte d'une faute personnelle du praticien, faute détachable du service, le médecin prescripteur est justiciable du juge judiciaire.

2. La responsabilité du pharmacien

Le médecin prescripteur n'est pas le seul professionnel de santé dont la responsabilité peut être engagée à l'occasion de la délivrance d'un médicament hors AMM [78]. Le pharmacien est un acteur particulièrement impliqué dans l'information sur les médicaments, en particulier dans l'appréciation de leurs risques potentiels [79].

En outre, l'article R.4235-3 du CSP impose en particulier au pharmacien de « veiller à préserver la liberté de son jugement professionnel dans l'exercice de ses fonctions ». En effet, les conseils délivrés aux patients doivent rester objectifs et basés sur des données confirmées par la communauté scientifique et actualisées dans le cadre de l'obligation de formation continue [80]. Aussi, lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. En pratique le pharmacien peut être en situation difficile pour exécuter cette obligation car il n'a pas toujours un contact direct avec le patient et ignore bien souvent la pathologie pour laquelle le médicament est prescrit. Toutefois, la jurisprudence considère que le fait pour le pharmacien de délivrer les médicaments prescrits hors AMM après avoir appelé préalablement le médecin prescripteur constitue une faute, qui « consiste pour l'essentiel à avoir accordé une trop grande confiance à l'auteur des prescriptions litigieuses » [59]

3. La responsabilité des personnels paramédicaux

Les personnels paramédicaux et notamment les infirmiers, peuvent être amenés à administrer des médicaments en application d'une prescription médicale [59].

Ils sont alors tenus de respecter le mode d'emploi des produits qu'ils utilisent et doivent se renseigner auprès du prescripteur en cas de doute ou de prescription incomplète [81]. A défaut, lorsqu'il est établi par exemple que l'infirmier(e) n'a sollicité aucune information complémentaire, la jurisprudence a pu retenir une faute d'imprudence et de négligence à la charge de celle-ci, donnant lieu à la mise en jeu de sa responsabilité pénale. Dans le cadre de la mise en œuvre, l'infirmier(e) vérifie la concordance entre la prescription et le médicament préparé [59].

4. La responsabilité du laboratoire pharmaceutique

Toute promotion des indications hors AMM d'un médicament qui serait faite par les visiteurs médicaux d'un laboratoire pharmaceutique, ou par le biais de séminaires financés par le laboratoire, par l'intermédiaire de livrets de présentation du médicament réalisés par le laboratoire, ou par des articles rédigés par des scientifiques financés par le laboratoire, contreviendrait aux règles de la publicité et serait de nature à engager la responsabilité pénale du fabricant. En outre, le laboratoire pharmaceutique doit être d'autant plus vigilants que, dans le cadre de la pharmacovigilance, et il est tenu d'une obligation d'information sur les risques et les effets indésirables du médicament objet de la prescription hors AMM [59].

Cette obligation impose désormais au titulaire de l'autorisation de communiquer immédiatement à l'autorité nationale compétente toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné. Les informations en question comprennent désormais, non seulement les résultats positifs ou négatifs des essais cliniques, « mais aussi toute autre étude et pour la totalité toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'AMM, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'AMM [59].

III. LES IMPLICATIONS ECONOMIQUES

1. Conditions générales de prise en charge ou de remboursement des médicaments

Les médicaments ne peuvent être remboursés par les organismes de sécurité sociale sur prescription médicale que s'ils figurent sur une liste des médicaments remboursables établie par voie d'arrêté des ministres chargés de la santé publique et de la sécurité sociale. Ceci après avis de la commission de la transparence qui se prononce à titre consultatif sur le remboursement ou non d'un médicament par l'assurance maladie et sur les indications entrant dans ce remboursement. Ces règles résultent de l'article L.162-17 du CSS.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge des médicaments sont celles pour lesquelles a été démontré un rapport bénéfice/risque favorable. Les indications admises au remboursement ne peuvent donc être plus larges que les indications thérapeutiques de l'AMM [43, 58,82].

2. Remboursement de la prescription hors AMM

L'inconvénient de l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique hors AMM est l'expulsion de toute possibilité de remboursement (articles L.162-4 et L.162-17 du CSS) [83].

De plus, l'article R162-1-7 du même code précise que les médecins doivent signaler qu'une spécialité est prescrite en dehors des indications thérapeutiques retenues pour l'inscription sur la liste des médicaments remboursables en portant sur l'ordonnance (support de la prescription) la mention de son caractère non remboursable à côté de la dénomination de la spécialité. La mention « NR » est donc indispensable ».

Le médecin doit bien évidemment informer le patient que le médicament prescrit n'est pas remboursable et lui en expliquer les raisons. A défaut, le médecin prescripteur pourrait faire l'objet de poursuites devant la Section des assurances sociales du Conseil régional de l'Ordre des médecins [58,84].

3. Les risques encourus par le médecin en cas d'omission de la mention NR

Dans l'hypothèse où le médecin omet de faire figurer « NR » sur l'ordonnance alors qu'il y est tenu, plusieurs cas de figures peuvent se présenter : le médecin prescripteur pourrait faire l'objet de poursuites devant la Section des assurances sociales du Conseil régional de l'Ordre des médecins qui pourrait prononcer à son encontre l'une des sanctions suivantes (article L. 145-2 du CSS) : l'avertissement ; le blâme, avec ou sans publication ; l'interdiction temporaire ou permanente, avec ou sans sursis, du droit de donner des soins aux assurés sociaux, avec ou sans publication ; et en cas d'abus d'honoraires, le remboursement à l'assuré du trop-perçu ou le reversement aux caisses du trop-remboursé, avec ou sans publication.

Il doit tout de même être précisé que de telles poursuites ne sont déclenchées que lorsque le médecin abuse de telles prescriptions [59].

4. Délivrance d'un médicament hors AMM par le pharmacien

Lorsqu'un médecin signale sur son ordonnance qu'une spécialité pharmaceutique est prescrite en dehors des indications thérapeutiques remboursables, le pharmacien ne doit pas la facturer aux caisses en tant que prestation remboursable. À cette fin il doit estampiller la vignette (article R.162-1-7) et le cas échéant ne pas transmettre le code identifiant [84].



Chapitre v

*Exemples d'utilisation de
médicaments hors AMM*



Les domaines concernés et les molécules citées dans les articles spécifiques de la prescription hors AMM sont divers. Ils sont résumés ci-dessous à titre d'exemples :

1. EN PEDIATRIE

La prescription et l'administration des médicaments en pédiatrie sont des opérations complexes ; Le prescripteur a souvent recours à la prescription hors AMM à défaut d'études cliniques dans ce domaine. En conséquence, les enfants ne reçoivent pas toujours les médicaments les plus adaptés à leurs besoins [85-88]. Différentes molécules sont citées :

➤ **La Codéine**

L'AMM est établie pour les enfants de plus d'un an. Cependant, il existe des données concernant son efficacité chez l'enfant de plus de six mois et cette molécule peut donc être prescrite hors AMM dans la tranche d'âge six mois à un an [89].

➤ **Les corticoïdes nébulisés**

Les corticoïdes nébulisés sont utilisés dans d'autres indications que l'asthme, hors AMM, par les pédiatres pour une affection aiguë otorhino laryngée, trachéale ou bronchique [90].

➤ **La colchicine**

La colchicine [91], n'a pas d'indication chez l'enfant. Le VIDAL mentionne les indications suivantes, sans mention d'âge :

- Accès aigu de goutte ;
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypouricémiant ;
- Autres accès aigus microcristallins chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite ;
- Maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ;
- Maladie de Behçet.

Ses indications d'usage chez l'enfant se limitent au traitement de fond de la FMF, exceptionnellement, de la maladie de Behçet et de l'aphtose récurrente et des péricardites idiopathiques récurrentes.

➤ **La doxycycline**

Il est utilisé hors AMM pour traiter les souches de *Plasmodium falciparum* à la posologie de 200 mg/jr au dessus de 12 ans, et de 100 mg /j (4 mg/Kg/j en deux prise) entre 8 et 12 ans pendant 7 jours [92].

➤ **L'association atovaquone-proguanil**

Cette association est indiquée pour la prophylaxie de *Plasmodium falciparum* ; Elle a l'AMM chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 kg. Elle peut être prescrite hors AMM chez l'enfant à partir de 5 Kg [92].

➤ **La méfloquine**

La Méfloquine n'a pas d'AMM en prophylaxie de *Plasmodium falciparum* pour des poids inférieur à 15 kg, alors qu'elle peut être dès 5 Kg en curatif [92].

➤ **L'aciclovir**

Les indications reconnues hors AMM de l'aciclovir sont : la varicelle du nouveau-né avant toute éruption lorsque la mère a débuté la maladie entre cinq jours avant et deux jours après l'accouchement et la varicelle grave de l'enfant de moins d'un an. [93].

➤ **Le vaccin conjugué tétravalent ACYW135**

Le vaccin conjugué tétravalent ACYW135 est recommandé pour les enfants hypo- ou aspléniques de 11 ans et plus ; depuis 2010 son utilisation hors AMM pour les enfants hypo- ou aspéniques de deux à dix ans était permise [94].

➤ **L'azithromycine**

L'azithromycine peut être prescrite hors AMM en traitement continu, à raison de 250 mg 1 jour sur 2 chez les patients de moins de 40 Kg afin d'améliorer la fonction respiratoire en cas d'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* [95].

➤ **L'acétylcystéine et la carbocystéine**

Ils sont prescrits hors AMM chez le nourrisson pour traiter la rhinopharyngite, l'otite moyenne aiguë, la Bronchiolite et la laryngite [96].

➤ **L'évérolimus**

L'évérolimus possède une AMM pour prévenir le rejet d'organe chez les patients adultes transplantés rénaux ou cardiaques, sa prescription comme immunosuppresseur chez l'enfant transplanté pulmonaire reste hors AMM [97].

2. EN PSYCHIATRIE

➤ **Le clonazépam**

Certains antiépileptiques comme le clonazépam sont volontiers recommandés par des groupes d'experts dans le traitement de douleurs neuropathiques. Le libellé d'AMM ne connaît pas cette utilisation et le prescripteur suivant les recommandations de ces experts est conduit à prescrire hors AMM. Il est utilisé en effet hors AMM pour traiter les insomnies, les troubles du comportement ou encore en prophylaxie de l'épilepsie [98, 99].

➤ **Le lithium et le valproate de sodium**

En fonction de la répétition et de la sévérité des épisodes du Syndrome de Kleine-Levin, un traitement préventif peut être mis en place reposant sur la prescription hors AMM de lithium ou de valproate de sodium [100].

➤ **Les psychostimulants : modafinil**

Le traitement de la somnolence diurne excessive repose sur le modafinil, et sur les autres psychostimulants hors AMM [100].

➤ **La buprénorphine**

La buprénorphine, agoniste-antagoniste des récepteurs morphiniques, a été fréquemment utilisée hors AMM, comme aide au sevrage aux opiacés [101].

➤ **La venlafaxine**

La venlafaxine inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Elle a démontré son action dans les douleurs neuropathiques chez le diabétique et dans les polyneuropathies (150-225 mg/jour, hors AMM) [100]. Elle est indiquée hors AMM pour traiter les cataplexies [102]

➤ **L'Oxcarbazépine**

L'Oxcarbazépine est indiqué hors AMM dans la névralgie du trijumeau et du glossopharyngien, ainsi que dans les douleurs neuropathiques [102].

➤ **Le baclofène**

Le baclofène est communément prescrit hors AMM dans le traitement des paroxysmes algiques neuropathiques à la posologie d'entretien de 30 à 90 mg/jour, voire plus [102].

3. EN ONCOLOGIE

➤ **L'oxaliplatine**

L'oxaliplatine est utilisé hors AMM dans le traitement du cancer du sein métastatique [28].

➤ **La doxorubicine liposomale**

La doxorubicine liposomale est indiquée dans le traitement du cancer du sein métastatique chez les patients ayant un risque cardiovasculaire augmenté mais il peut être utilisé hors AMM chez d'autres sans ce risque [103].

➤ **L'association trastuzumab-vinorelbine**

Au lieu d'utiliser paclitaxel ou docetaxel, l'association «Trastuzumab-vinorelbine » permet un traitement hors AMM du cancer du sein [103].

➤ **L'alemtuzumab**

L'alemtuzumab peut être administré par voie intraveineuse ou hors AMM par voie sous cutanée [103].

4. EN DERMATOLOGIE

➤ **La ciclosporine**

La ciclosporine est indiquée hors AMM pour traiter [104]:

- dermatoses bulleuses (pemphigus, pemphigoïde bulleuse) ;
- pyoderma gangrenosum ;
- pustulose palmoplantaire ;
- urticaire chronique.

D'autres études et cas cliniques publiés au cours des dix dernières années font état de l'utilisation avec succès de la ciclosporine A hors AMM sur des dermatoses félines rares, pour lesquels un traitement immunomodulateur classique n'avait pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants [105].

➤ **La chlorméthine**

Les indications hors AMM sont la papulose lymphomatoïde dans les formes profuses et/ou invalidantes, l'histiocytose langerhansienne, et les lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde [106].

➤ **L'étanercept**

L'étanercept a des indications en dermatologie non reconnues par une AMM ; Il a été utilisé hors AMM dans de nombreuses pathologies : la sarcoïdose, le pyoderma gangrenosum, les lymphomes T cutanés, la sclérodermie systémique, la pemphigoïde cicatricielle, la maladie de Verneuil [107].

Il a montré une réponse clinique intéressante avec disparition complète de l'induration, de l'érythème et des douleurs en deux mois chez un des deux patients après échec de la minocycline [108].

➤ **Le bexarotène**

Le bexarotène est indiqué hors AMM [109] :

- Dans les lymphoproliférations cutanées T CD30+, papulose lymphomatoïde et lymphome cutané à grandes cellules T CD30+ en cas de lésions multiples non régressives ;
- Psoriasis.

➤ **Le rituximab**

Les indications de rituximab hors AMM sont:

- pemphigus corticorésistant, corticodépendant ou en cas de contre-indication aux corticoïdes [110] ;
- pemphigus résistant ou contre-indiquant les immunosuppresseurs [111].

➤ **Le méthotrexate**

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui appartient à la classe des agents cytotoxiques prescrit hors AMM pour traiter [112]:

- Kératoacanthome et carcinomes épidermoïdes ;
- pityriasis rubra pilaris ;
- pityriasis lichénoïde ;
- sarcoïdose ;
- dyshidroses sévères chroniques résistantes aux autres thérapeutiques ;
- connectivites : lupus, sclérodermie, dermatomyosite ;
- dermatoses bulleuses auto-immunes : pemphigus, pemphigoïde.

➤ **Les autres immunosuppresseurs : mycophénolate mofétil, cyclophosphamide**
Indication hors AMM [113]:

- Dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigoïdes et pemphigus) dans l'optique d'une épargne cortisonique dermatite atopique sévère récalcitrante ;
- Eczéma de contact ;
- Photodermatoses : dermatose actinique chronique.

5. EN RHUMATOLOGIE

➤ **La dibotermine alfa**

Les utilisations hors AMM de la dibotermine alfa sont [114]:

- pseudarthrose ;
- traitement des fractures autres que tibia ;
- arthrodèse du rachis cervical chez un enfant avec une maladie osseuse : fragilité et difficulté de consolidation ;
- fracture du tibia en pédiatrie.

➤ **L'eptotermine alpha**

Comme utilisations hors AMM [114] :

- fracture sur fémur et membres supérieurs ;
- fracture d'os longs et perte de substance sur os longs ;
- arthrodèse lombaire postérolatérale.

➤ **La sulfasalazine**

L'efficacité de la sulfasalazine est démontrée dans le rhumatisme psoriasique, mais cette molécule n'a pas pour autant d'AMM dans cette indication [115].

➤ **La carbamazépine**

Il est prouvé que la carbamazépine est efficace dans les neuropathies diabétiques et la névralgie faciale. Sa seule AMM (dans la douleur) est la névralgie faciale. Le rhumatologue prescripteur de la carbamazépine dans le cadre d'une douleur neurogène n'ayant pas répondu aux antalgiques classiques se met dans une situation hors AMM [115].

6. EN OPHTALMOLOGIE

➤ Le bévacizumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé commercialisé depuis 2005 ; Il a été commercialisé pour injection intraveineuse dans le cadre de certains cancers. Son action antifacteur de croissance vasculaire (anti-VEGF) a conduit des ophtalmologistes à l'utiliser hors AMM (voie d'administration et indication) en injection intravitréenne dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [116-120].

➤ L'acétonide de triamcinolone

Tout comme le bévacizumab, l'acétonide de triamcinolone, initialement conçu pour être injecté en intra-articulaire – et ayant obtenu l'AMM – pour le traitement des pathologies articulaires inflammatoires (arthrites inflammatoires, arthrose en poussée), est utilisé, hors AMM, en intravitréen (à la dose empirique de 4 mg/0,1 ml). [121, 122].

➤ Le cidofovir

Le cidofovir a une AMM par voie intraveineuse dans la rétinite à cytomégalo virus du sida. Son utilisation en injection intraoculaire ou en application locale reste hors AMM [123].

7. EN BACTERIOLOGIE

➤ Le linézolide

Les indications hors AMM du linézolide sont variées : septicémies, infections sur cathéters centraux, syndromes fébriles, infections urinaires, infections de prothèses, infections du liquide d'ascite [124].

➤ La tigecycline

La tigecycline est prescrite hors AMM dans la pneumonie nosocomiale [125]

- **La gentamicine, la netilmicine, la tobramycine, la céfépime, l'ampicilline, la teicoplanine et l'ertapénem**

Seuls le thiamphénicol, l'amikacine et la ceftriaxone possèdent une AMM validant leur utilisation par voie sous cutanée (SC). D'autres antibiotiques ont été injectés, hors AMM, par voie SC. Il s'agit de la gentamicine, la netilmicine, la tobramycine, la céfépime, l'ampicilline, la teicoplanine et l'ertapénem [126, 127].

8. EN PARASITOLOGIE

- **L'interféron**

L'Interféron peut traiter mais hors AMM la leishmaniose [128].

- **La clindamycine**

Elle est utilisée hors AMM chez l'adulte, en association avec la quinine, à la dose de 10 mg/Kg toutes les 8 heures pendant 3 jours pour traiter les souches de Plasmodium falciparum [92].

9. EN GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

- **Le facteur VII activé recombinant**

Le facteur VII activé recombinant est utilisé hors AMM pour traiter l'hémorragie sévère du post partum [129, 130].

- **L'association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone**

Cette association a obtenu son AMM dans le traitement de l'acné chez la femme. Compte tenu de sa composition, cette association présente un effet inhibiteur de l'ovulation qui est mentionné dans le RCP.

Les données de l'enquête Permanente de la Prescription Médicale montrent un taux important d'utilisation hors AMM de cette association, les médecins généralistes et les gynécologues la prescrivant majoritairement à visée contraceptive [131-134].

➤ **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS)**

Les IRSS peuvent être indiqués, hors AMM, chez les sujets paraphiles en cas de contre-indication à la castration chimique [135]. Ils sont également indiqués pour traiter l'éjaculation prématurée chez l'homme [136].

➤ **L'imipramine et la midodrine**

Hors AMM, deux molécules peuvent être utilisées dans la période périovulatoire ou ponctuellement afin de réaliser une autoconservation de sperme. Il s'agit de la midodrine en prise unique 30 à 60 minutes avant la tentative d'éjaculation à des posologies variant de 5 à 30 mg et l'imipramine 25 mg deux à trois fois par jour [137].

➤ **La dihydroergocryptine et la cabergoline**

Les dérivés de l'ergot de siècle : La dihydroergocryptine et la cabergoline sont utilisées hors AMM dans l'inhibition de la lactation [138].

➤ **Le misoprostol**

Le misoprostol est indiqué hors AMM dans l'interruption médicale de grossesse intra-utérine [139].

10. EN HEMATOLOGIE

➤ **Les érythropoïétines**

Les érythropoïétines sont utilisées hors AMM en cas d'anémie liée au traitement du VHC (ribavirine plus alpha-2b interféron) [140].

➤ **Les inhibiteurs de la pompe à protons**

Les prescriptions hors AMM sont les suivantes : la prévention du risque hémorragique sous antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, corticoïdes, ou anti-inflammatoires non stéroïdiens sans facteur de risque [141].

11. EN GASTROLOGIE

➤ Les antagonistes sérotoninergiques

Les antagonistes sérotoninergiques (sétrons) sont adaptées hors AMM à la prévention et au traitement des nausées et des vomissements retardés. [142].

12. EN CARDIOLOGIE

➤ Les héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire sont indiquées en première intention pour traiter l'embolie pulmonaire pendant la grossesse [143].

➤ Les anti-thrombotiques

Parmi leurs indications hors AMM on cite : la suspicion d'angor, les palpitations, l'insuffisance cardiaque, la valve aortique [144].

➤ L'association spironolactone-furosémide

L'association spironolactone-furosémide qui associe 50 mg de spironolactone et 20 mg de furosémide, est indiquée dans l'insuffisance cardiaque congestive. En raison de nombreux cas d'hyperkaliémie sévère, en particulier lors d'une utilisation hors AMM dans l'hypertension artérielle, le rapport bénéfice/risque de cette association est désormais considéré comme défavorable. De ce fait cette association est retirée du marché depuis le 1er février 2013 [145].

13. DIVERS

➤ L'emplâtre de lidocaïne

L'application locale sur les points gâchettes axillaire et pointe de l'omoplate, d'emplâtre de lidocaïne hors AMM pour soulager le syndrome myofascial du muscle dentelé antérieur [146].

➤ La kétamine

La kétamine est indiquée hors AMM pour traiter la fibromyalgie [147].

➤ **L'anakinra**

L'anakinra est utilisé hors AMM pour contrôler les symptômes et pour éviter les récurrences inflammatoires dues au syndrome périodique associé à la cryopyrine [148].

➤ **Le benfluorex**

Le benfluorex en raison de son effet anorexigène a été largement prescrit hors AMM pour traiter le surpoids [149].

La toxicité de cette molécule a conduit à l'arrêt de sa commercialisation.



Chapitre VI

*Encadrement des prescriptions
hors AMM*



Suite aux évènements sanitaires qui ont marqué l'actualité depuis 2009 et qui ont mis en avant des dysfonctionnements et des pratiques perfectibles dans le système de santé s'est créé la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 afin de restaurer la confiance dans le système de sécurité sanitaire des produits de santé et en particulier des médicaments [150]. Cette loi a permis de modifier en profondeur le CSP et CSS, en particulier:

- Substitution de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ;
- Renforcement des règles et obligations de déontologie ;
- Modification du régime d'AMM des médicaments ;
- Réorganisation du système de pharmacovigilance.

Les principaux points clés de la réforme ayant un impact important sur les prescriptions hors AMM sont détaillés ci-après :

1. LES CONDITIONS DE LA PRESCRIPTION HORS AMM

L'article 18 de la réforme intègre un nouvel article L5121-12-1 au sein du CSP, qui dispose désormais qu'une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU. Cette faculté est ouverte dans deux cas limitativement décrits :

❖ L'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM, cette recommandation ne pouvant excéder trois ans [151,153];

Les RTU sont établies après information du titulaire de l'AMM, dans le respect de conditions fixées par décret en Conseil d'Etat, non encore élaborés. Concernant les maladies rares, l'ANSM élabore les RTU en s'appuyant notamment sur les travaux des professionnels de santé prenant en charge ces pathologies et, le cas échéant, les résultats des essais thérapeutiques et les protocoles nationaux de diagnostics et de soins [3].

Ces recommandations sont assorties d'un recueil des informations concernant l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation de la spécialité par le titulaire de l'AMM ou l'entreprise qui l'exploite, dans des conditions précisées par une convention conclue avec l'agence. La convention peut comporter l'engagement, par le titulaire de déposer, dans un délai déterminé, une demande de modification de cette autorisation [3].

- ❖ Le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient [151, 154].

2. POSSIBILITE DE REMBOURSEMENT DES PRESCRIPTIONS HORS AMM

L'article 27 de la Loi prévoit à titre dérogatoire que la prise en charge sous conditions de certaines prescriptions hors AMM est possible, dès lors qu'elles ont fait l'objet d'une RTU. Il semblerait cependant que la combinaison de ces deux textes pourrait soulever des difficultés dans la mesure où la mention sur l'ordonnance de la prescription hors AMM pourrait dans ce cas créer une confusion pour les organismes de sécurité sociale [155].

3. L'ENGAGEMENT DES ENTREPRISES

L'article 21 de la Loi insère un nouvel article L162-17-4-1 au CSS qui prévoit par ailleurs que des conventions conclues avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) peuvent comporter désormais l'engagement de l'entreprise ou du groupe d'entreprises de mettre en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté des médicaments en dehors des indications de leur AMM lorsque cet usage ne correspond pas à des recommandations des autorités sanitaires compétentes [156].

Ces moyens consistent notamment en des actions d'information spécifiques mises en œuvre par l'entreprise ou le groupe d'entreprises en direction des prescripteurs.

En cas de manquement d'une entreprise ou d'un groupe d'entreprises à un tel engagement, le CEPS peut prononcer, après qu'ils eurent été mis en mesure de présenter leurs observations, une pénalité financière à l'encontre de cette entreprise ou de ce groupe d'entreprises. La pénalité est reconductible chaque année, dans les mêmes conditions, en cas de persistance du manquement [156].

Le montant de cette pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise ou le groupe d'entreprises au titre du ou des médicaments objets de l'engagement souscrit durant les douze mois précédant la constatation du manquement. Le montant de la pénalité est fixé en fonction de la gravité du manquement. Les règles et délais de procédure ainsi que les modes de calcul de la pénalité financière sont définis par décret en Conseil d'Etat [156].

Enfin, l'article 31 de la Loi crée un nouvel article L5121-14-3 du CSP, qui impose à l'exploitant de contribuer au bon usage de sa spécialité en veillant, notamment, à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son AMM ou des RTU si elles existent [157].

Cette réforme globale du système des prescriptions hors AMM aboutit donc à un encadrement plus fort, pesant pour une grande part sur les entreprises de la santé, le médecin ne se voyant octroyer qu'un rôle limité dans ce nouveau dispositif.



Conclusion



La prescription hors AMM est un phénomène peu connu mais important en terme de fréquence, notamment en pédiatrie, psychiatrie et cancérologie et couramment pratiqué dans de nombreux pays. Les raisons pouvant conduire à cette pratique sont diverses et révélatrices bien souvent d'intérêt contradictoires entre les différents acteurs.

Ces prescriptions peuvent donner lieu à une distribution des responsabilités entre professionnels de santé : médecin prescripteur, pharmacien, personnels paramédicaux et autres acteurs de santé ; Cette responsabilité peut être lourde dès lors qu'elle fait courir un risque injustifié au patient ; Ceci a multiplié les alertes et l'inquiétude des praticiens quant à la légalité de tels actes.

En réponse, le législateur souhaitait par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé encadrer plus strictement les prescriptions hors AMM. En effet, La loi impose cependant deux conditions : aucune alternative médicamenteuse bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU ne doit exister. Par ailleurs, soit une RTU a été établie par l'ANSM, soit le prescripteur « juge indispensable au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ». La réglementation impose par ailleurs une information spécifique du patient (sur l'absence d'AMM du traitement et l'inexistence d'alternative médicamenteuse autre notamment). Le praticien doit également préciser que cette prescription ne peut donner lieu à une prise en charge par l'assurance maladie. Enfin, la loi impose au praticien d'apposer la mention « Prescription hors AMM » et d'explicitier dans le dossier médical la raison de cette dérogation.

Désormais plus rigoureusement encadrée, la prescription hors AMM est néanmoins possible et la jurisprudence semble garantir aux praticiens une certaine protection. Néanmoins, le législateur a paru vouloir restreindre le champ des prescriptions hors AMM par un autre biais. Dans certains cas en effet, les titulaires d'AMM dans leur convention signée avec le CEPS peuvent devoir s'engager à limiter pour quelques indications la prescription hors AMM. Ils peuvent notamment être tenus de dispenser sur ce sujet une information

spécifique aux prescripteurs. Ces cas concernent notamment les utilisations qui iraient à l'encontre des recommandations de l'ANSM. Ainsi, la liberté de la prescription hors AMM, très majoritairement exercée par les praticiens paraît aujourd'hui une liberté surveillée.

Au Maroc ainsi que dans les autres pays du Maghreb, les prescriptions hors AMM ne sont pas encore légiférées ; Les modalités de suivi des patients bénéficiant de cette prescription ne sont pas non plus définies. Cette situation se complique par la non prise en charge de certains traitements hors AMM par les caisses d'assurances maladie ce qui peut être l'origine d'un défaut d'observance chez de nombreux malades chroniques.

Enfin, dans l'attente de la mise en place d'une législation marocaine, le meilleur moyen de prévenir les risques juridiques est de prescrire « en son âme et de conscience » en ne tenant compte que de l'intérêt du patient afin de lui prescrire les produits les plus adaptés à son état au regard des données de la science médicale [158].



Résumés



Résumé

Titre : Les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché

Auteur : Aziza El farji

Rapporteur : Professeur Yahia CHERRAH

Mots clés : Autorisation de mise sur le marché, prescriptions hors AMM, responsabilité, remboursement des médicaments

Avant de lancer tout médicament, il est indispensable d'avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui consiste d'une part à vérifier le respect de la législation et de la réglementation pharmaceutique et d'autre part, à s'assurer de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité de la spécialité pharmaceutique considérée.

Toutefois la prescription des médicaments hors AMM existe depuis longtemps. Elle se définit comme la décision volontaire par un médecin d'utiliser un médicament en dehors des éléments cités dans l'AMM. Elle peut concerner la posologie, les modalités d'administration, la durée de traitement, les indications du médicament, la forme galénique ou les tranches d'âge différentes de celles indiquées dans l'AMM.

Les raisons de cette prescription sont diverses : les problèmes d'informations des médecins, la progression rapide des connaissances médicales, l'influence des laboratoires pharmaceutiques, les maladies orphelines, les malades particuliers ou les limites du référentiel de l'AMM... Elle est très fréquente surtout en pédiatrie, en oncologie et en psychiatrie.

L'usage hors AMM, bien que légal, peut donner lieu à une distribution des responsabilités entre professionnels de santé ; Cette responsabilité peut être lourde dès lors qu'elle fait courir un risque injustifié au patient. Par ailleurs, un médicament prescrit hors AMM n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

La prescription hors AMM connaît actuellement de nouvelles solutions et développements. Au Maroc, elle n'est pas encore légiférée et les modalités de suivi des patients bénéficiant de cette prescription ne sont pas non plus définies.

ملخص

العنوان: الوصفات خارج الإذن بالعرض في السوق

الكاتبة : عزيزة الفرجي

المقرر: الأستاذ يحيى الشراح

الكلمات الرئيسية: الإذن بالعرض في السوق، الوصفات خارج الإذن بالعرض في السوق، المسؤولية، التعويض عن الأدوية.

يجب أن يحظى أي دواء قبل تسويقه بالإذن بالعرض في السوق الذي يعمل من جهة على التحقق من احترام التشريعات والأنظمة الصيدلانية ومن ناحية أخرى على التأكد من جودة، وكفاءة وسلامة المنتج الطبي المعني بالأمر. رغم ذلك فالوصفات خارج الإذن بالعرض في السوق متواجدة منذ القديم، وتعرف بأنها القرار الطوعي للطبيب لاستخدام الدواء خارج العناصر المذكورة في AMM، سواء إذا تعلق الأمر بمقادير الدواء، طريقة أو مدة استعماله، أيضا دواعي الاستعمال، الشكل الغاليني أو فئة عمرية مخالفة لما ذكر في AMM.

أسباب هذه الوصفة الشائعة جدا خصوصا في طب الأطفال والأورام والطب النفسي متعددة : مشاكل إعلام الأطباء، النمو السريع للمعرفة الطبية، تأثير شركات الأدوية، الأمراض اليتيمة، المرضى الخاصين أو محدودية مرجع الإذن بالعرض في السوق

الممارسة خارج الإذن بالعرض في السوق رغم قانونيتها، وإضافة إلى كونها غير مغطاة من قبل التأمين الصحي، قد تؤدي إلى توزيع المسؤوليات بين العاملين في مجال الصحة؛ هذه المسؤولية قد تكون ثقيلة في حالة تعريض المريض لخطر لا مبرر له.

تعرف هذه الوصفات حلول وتطورات جديدة لكنها إلى الآن غير مشرعة بالمغرب حيث تبقى كيميائيات متابعَة و مراقبة المرضى المعنيين بها غير معرفة.

Summary

Title: The prescriptions off label

Author: Aziza EL Farji

Rapporteur: Professor Yahia CHERRAH

Keywords: Authorization on the market, off-label prescriptions, liability, reimbursement of medicines


Before launching any medicine, it is essential to have a marketing authorization (AMM) which consists on one hand in verifying the respect for the legislation and for the pharmaceutical regulations and on the other hand, in making sure of the quality, the efficiency and the harmlessness of the considered patent medicine.

However the prescription off label exists for a long time it defines itself as the voluntary decision by a doctor to use a medicine except elements quoted in the AMM. She can concern the posology, the modalities of administration, the duration of treatment, the indications of the medicine, the galenic shape or the age brackets different from those indicated in the AMM.


The reasons of this prescription are diverse: the problems of information of the doctors, the fast progress of the medical knowledge, the influence of pharmaceutical companies, orphan diseases, the sick private individuals or the limits of the reference table of the AMM... it is very frequent especially in paediatrics, in cancer research and in psychiatry.

The use off label, although legal, can give rise to a distribution of the responsibilities between healthcare professionals; this responsibility can be heavy since it makes run an inequitable risk to the patient. Besides, a medicine prescribed except off label is not taken care by the health insurance.

The prescription off label knows at present new solutions and developments. In Morocco, it's not legislated yet and the modalities of follow-up of the patients benefiting from this prescription are not either defined.



*Références
bibliographiques*



- [1] **N.Dumarcet.** Tarification à l'activité(T2A) et référentiels nationaux pour un bon usage des médicaments onéreux et innovants en médecine interne. La revue de médecine interne ; 29 : 84-86 (2008)
- [2] Diane 35 est de nouveau sur le marché marocain disponible sur : <http://pharmacies.ma/pharmacie/news/4041/diane-35-est-de-nouveau-sur-le-marche-marocain/> (dernière consultation le 04/10/2013)
- [3] **Anne-Catherine, Maillols-Perroy, Yves Tillet.** La loi de réforme de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé en France : effet d'annonce, renforcement ou bouleversement ? *Thérapie*; 67 (1): 1–10 (Janvier-Février 2012)
- [4] **Marie-Catherine, Chemtob Concé.** Le médicament orphelin : un cadre juridique incitatif *Médecine et Droit* : 176–184 (2006)
- [5] **P. Albaladejo, B. Caillet.** Peut-on prescrire hors AMM ? *Mapar* 2000
- [6] **Marine Aulois-Griot.** La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique. *Médecine et Droit* : 114–120 (2008)
- [7] **Michel Vaubourdolle.** Toxicologie, Sciences mathématiques, Physiques et Chimiques 3ème édition page 4
- [8] **E. Fouassier, S. Callaert, H. van den Brink, C. Danan.** Quel cadre juridique pour les prescriptions hors AMM en pédiatrie ? *Médecine et droit* n° 39 (1999)
- [9] **I. Debrix.** Le bon usage des médicaments à l'hôpital : résultats d'une expertise indépendante et multidisciplinaire conduite sur les anticancéreux. *Revue Pneumol. Clin*, 61, 4 - 4S36-4S38 (2005)
- [10] **F. Claudot, Y. Juillièrre, H. Coudane.** Recommandations et autorisation de mise sur le marché : quel impact médico-légal. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, tome 100, n° 12 (décembre 2007)

- [11] L'autorisation temporaire d'utilisation disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation/%28offset%29/0> (dernière consultation le 23/06/2013)
- [12] L'harmonisation mondiale et l'ICH disponible sur :
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh3008f/4.html> (dernière consultation le 23/06/2013)
- [13] **C. Caulin.** Historique de l'évaluation des médicaments en vue d'une autorisation de mise sur le marché. J Fr. Ophtalmol ; 31, 1, 71-74 (2008)
- [14] **Loi n° 17-04.** Portant code du médicament et de la pharmacie Bulletin officiel N° 5480- 15 kaada 1427 (7-12-2006) Article 19 disponible sur :
http://www.amip.ma/dynamicdata/Secteur_Codepharmacie.aspx#Section_I._-De_lautorisation_de_mise_sur_le_march%C3%A9(dernière consultation le 23/06/2013)
- [15] **Loi n° 17-04.** Portant code du médicament et de la pharmacie Bulletin officiel N° 5480- 15 kaada 1427 (7-12-2006) Article 12 disponible sur :
http://www.amip.ma/dynamicdata/Secteur_Codepharmacie.aspx#Section_I._-De_lautorisation_de_mise_sur_le_march%C3%A9(dernière consultation le 23/06/2013)
- [16] **Décret n°2-76-266.** du 17 Joumada II 1397 (6 Mai 1977) relatif à l'agrément à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques article 8 disponible sur :
http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=Textes_de_loi&name=Decret_2-76-266_1_agrement_et_a_la_publicite_ (dernière consultation le 23/06/2013)
- [17] Direction du médicament et de la pharmacie disponible sur :
<http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=DMP&name=index> (dernière consultation le 23/06/2013)

- [18] **Youssef Khayati.** Dispositifs médicaux au Maroc disponible sur : http://pharmacies.ma/mail1/DM_dr_khayari.pdf (dernière consultation le 23/06/2013)
- [19] Missions du Laboratoire National du Contrôle des médicaments disponible sur : <http://www.sante.gov.ma/Departements/DMP/lncm/lncmpresenta.html>(dernière consultation le 23/06/2013)
- [20] **Hicham El horr.** L'autorisation de mise sur le marché du médicament : Aspects réglementaires et techniques. Thèse N°20 faculté de médecine et de pharmacie Rabat Maroc 2009
- [21] **Décret n°2-76-266.** du 17 Joumada II 1397 (6 Mai 1977) relatif à l'agrément à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques article1 disponible sur : http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=Textes_de_loi&name=Decret_2-76-266_1_agrement_et_a_la_publicite_ (dernière consultation le 23/06/2013)
- [22] Modalités d'enregistrement des médicaments au Maroc disponible sur : <http://pharmacies.ma/mail1/zalim-procedure-AMM.pdf>(dernière consultation le 23/06/2013)
- [23] **D. Picard, P. Carvalho, C. Bonnavia, L. Louin, V. Josset, Ph. Lauret, P. Joly.** Evaluation des prescriptions hors AMM en Dermatologie. Ann Dermatol Venereol ; 130:507–10 (2003)
- [24] **Abdelhakim Zalim.** Prescription hors AMM Réalités et responsabilités.6ème Forum pour la réflexion et le développement pharmaceutique Casablanca (15-12- 2012)
- [25] **E. Autret-Leca, L. Bensouda-Grimaldi, C. Le Guellec, A.P. Jonville-Béra.** L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Archives de pédiatrie ; 13 : 181–185 (2006)
- [26] **F. Lagrange.** Analogue du GLP-1 et éducation du patient diabétique de type 2. Le pharmacien hospitalier ; 46 :56-65 (2011)

- [27] **Dominique Levêque, Anne Cécile Michallat, Carine Schaller, Marlène Ranc.** Évaluation des indications hors AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer* ; 92 (5) : 498-500 (2005)
- [28] **Antje Neubert, Ian C.K. Wonga, Alessandro Bonifazi, Mariana Catapanob, Mariagrazia Felisi, Paola Baiardi, Carlo Giaquintoc, Catherijne A.J. Knibbed, Miriam C.J.M. Sturkenboomf, Maisoon A. Ghaleb, Adriana Cecib.** Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey *Pharmacological. Research*; 58: 316–322 (2008)
- [29] **Avani D. Joshi, B.Pharm., Dipen A. Patel, B.Pharm., David A. Holdford, R.Ph., M.S., Ph.D., F.A.Ph.A.** Media coverage of off-label promotion: A content analysis of US newspapers *Research in Social and Administrative Pharmacy*; 7: 257-271 (2011)
- [30] **Vidal Recos.** Médicaments en pédiatrie. Copyright Vidal 2013
- [31] **Benoit Barthelme.** Prescrire hors AMM : les raisons, les risques. *Concours médical* 127, 349 – 352 (2005)
- [32] **Reinhild Bücheler, Matthias Schwab, Klaus Mörike, Bernhard Kalchthaler, Hartmut Mohr, Helmut Schröder, Peter Schwoerer, Christoph H Gleiter.** Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *Bmj* Volume 324 1 JUNE 2002
- [33] **John McIntyre.** Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*; 83: 498-501 (2000)
- [34] **C. Pandolfini.** Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study *Acta Paediatrica* Volume 91, Issue 3, pages 339–347, March 2002
- [35] **Rayburn WF.** Off-label drug prescribing on a state university obstetric service *J Reprod Med*; 40(3):186-188 (1995)
- [36] **Sugarman JH.** Off-label prescribing in the treatment of dermatologic disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* Volume 47, Issue 2, Pages 217-223, August 2002
- [37] **J. Serradel.** Prescribing for unlabeled indications *HMO Pract*; 7:44-47 (1993)

- [38] **S. Avenel, A. Bomkratz, G. Dassieu, J.C. Janaud, C. Danan.** Incidence des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en réanimation néonatale. Arch Pediatr ; 7 : 143-7 (2000)
- [39] **N. Le Guyader, A.-L. Pouliquen G Benoit.** Médicaments hors autorisation de mise sur le marché en hématologie–oncologie pédiatrique Lettres à la rédaction. Archives de pédiatrie ; 13 :1264–1268 (2006)
- [40] **Isabelle Debrix, Thierry André, Antoine Flahault, Ogbe Kalu, Joseph Gligorov, Jean-Pierre Lotz, Bernard Milleron, Françoise Pene, Yasmine Boukari, Annie Becker.** Évaluation du bon usage des anticancéreux : les limites des indications AMM. Bull Cancer; 91 (5) : 437-43 (2004)
- [41] **E. Carré-Auger, B. Charpiat.** Les prescriptions hors AMM : revue de la littérature .Journal de Pharmacie Clinique. Volume 17, Numéro 4, (Décembre 1998)
- [42] **Jean Louis Montastruc.** Prescrire avec compétence 13ème rencontres de pharmacologie spéciale Service de Pharmacologie Clinique Du CHU de Toulouse Faculté de Médecine Toulouse France (2011)
- [43] **P. Tilleul, M. Brignone, Y. Hassani, L. Taillandier, S. Taillibert, S. Cartalat-Carel, I. Borget, O. Chinot et les membres du groupe témozolomide SFPO-Anocef.** Guide de prescription et de bon usage du témozolomide dans les tumeurs cérébrales. bulletin du Cancer Volume 96 N° 5 (Mai 2009)
- [44] **Alex Tabarrok.** From off-label prescribing towards a new FDA. Medical Hypotheses; 72 11–13 (2009)
- [45] **Aicha Kharbach.** La prescription des médicaments hors AMM en maternité. Pharmacovigilance : Ethique et Responsabilité Troisième Journée Nationale de Pharmacovigilance 11 décembre 2009, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca Maroc
- [46] **Dr Katherine Blondon, Drs Jules Desmeules, Nicole Vogt-Ferrier, Marie Besson et Mitsuko Kondo-Oestreicher, Pierre Dayer.** La prescription «off-label». Rev Med Suisse; 4 : 1661-5 (2008)

- [47] **Jérôme Stirnemann, Nadia Belmatoug.** Prise en charge des maladies orphelines, centres nationaux de référence. Revue du rhumatisme monographies 78 (2011)
- [48] **S.Ferchichi, V. Antoine.** Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. La revue de médecine interne 25 :582- 590(2004)
- [49] **William F. Rayburn, Kevin C. Farmer.** Off label prescribing during pregnancy Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, Volume 24, Issue 3, Pages 471-478 (1 September 1997)
- [50] **S. Masseron, A. Fabreguettes, O. Bourdon, F. Brion.** Où est l'enfant dans l'innovation pharmaceutique ? J Pharm Clin; 25 (1) : 9-15 (2006)
- [51] **Céline Bacquère, Thierry Chaltiel, Pierre Nguyên.** Prescrire hors AMM en pédopsychiatrie. L'Information psychiatrique; 81 : 225-30 (2005)
- [52] **Pascale Jolliet.** À propos des prescriptions hors-AMM. Thérapie; 65 (6): 509 (Novembre-Décembre 2010)
- [53] **Elisabeth autret-leca et al.** De l'évaluation à la prescription des médicaments en pédiatrie. Enfance et psy, 1 N° 25, pages 81 à 87 (2004)
- [54] **Didier Périssé.** La prescription de psychotropes chez l'adolescent hospitalisé .L'Information psychiatrique ; 84 : 645-50 (2008)
- [55] **U. Winterfeld, M.-F. Le Heuzey, E. Acquaviva, M.-C.Mouren, F.Brion, O. Bourdon.** Utilisation hors autorisation de mise sur le marché des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. Archives de pédiatrie ; 16 :1252- 1260 (2009)
- [56] **Assises du médicament, Groupe de travail n° 3.** Encadrer les prescriptions hors AMM disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/groupe-de-travail-no-3-encadrer-les-prescriptions-hors-amm.html> (dernière consultation le 23/06/2013)
- [57] **Assises du médicament groupe 1 et groupe 3.** L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) Eléments de comparaison sur les autorisations de mise sur le marché de médicaments et sur les prescriptions hors AMM (12 Avril 2012) disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/DAEI_-_L_Autorisation_de_mise_sur_le_marche_AMM_des_medicaments.pdf

- [58] **D. Bégué.** La prescription de médicaments hors AMM. *Annales de chirurgie plastique esthétique* ; 49 : 49-60 (2004)
- [59] **Anne Laude.** Dans la tourmente du Mediator : prescription hors AMM et responsabilités .Recueil Dalloz n° 4 (27 janvier 2011)
- [60] **Georges Bernard.** Responsabilités et fautes 160 questions en responsabilité médicale (2ème édition), Pages 105-111 (2010)
- [61] **Philippe Biclet.** La prescription de médicaments n'ayant pas l'amm en France n'est pas nécessairement fautive. *Médecine et Droit*, Volume 2001, Issue 47, Page 28 (March–April 2001)
- [62] **P. Errard.** Quels enjeux pour un médicament pérenne ? *Ann Dermatol Venerol*; 131 :765-8 (2004)
- [63] **N. Lelièvre.** Prescription hors AMM et manquement au devoir d'information. *Douleurs Evaluation Diagnostic Traitement* (2012)
- [64] **M. Ghrea, C. Dumontier, A. Sautet, C. Hervé.** Difficultés du transfert d'information en vue d'un consentement éclairé Étude expérimentale chez 21 patients. *Revue de chirurgie orthopédique* ; 92, 7-18 (2006)
- [65] **M. Rouanne, T. Lebret.** Information du malade et responsabilité médicale. *Progrès en urologie* 22, 67—69 (2012)
- [66] **Khady Badiane Devers.** Une décision de justice pas-à-pas. Manquement au devoir d'information, faute de diagnostic et faute de technique médicale causant une perte de chance. *Droit Déontologie et Soins* 13 :35–41 (2013)
- [67] **Valérie Siranyan François Locher.** Le devoir d'information et de conseil du pharmacien d'officine : de l'exigence déontologique à l'obligation légale. *Médecine et Droit* : 130–137 (2007)
- [68] **J. Saboye.** De l'obligation d'information au devoir de conseil, une étape de plus dans la responsabilité en chirurgie esthétique ? *Annales de chirurgie plastique esthétique* : 56, 216—218 (2011)
- [69] **P. Moulin, D. Giocanti, M. P. Lehucher-Michel.** Le médecin du travail et les conséquences possibles d'un défaut d'information. *Arch Mal Prof Env* (2006)

- [70] **C. Rougé-Maillart, G. Visseaux, A. Gaudin, N. Jousset.** Un revirement jurisprudentiel important en matière de responsabilité médicale pour défaut d'information. *La revue de médecine légale* : 2, 22—27 (2011)
- [71] **Nathalie Lelièvre.** Responsabilités civile, pénale, administrative, quelles différences ? *Douleurs*, 7, 5 (2006)
- [72] **Nathalie Lelièvre.** Devoir d'information et jurisprudences. *Douleurs* : 6, 2 (2005)
- [73] **C Manaouil, G Saliou, J-N Vallée et O Jardé.** La loi du 4 mars 2002 : comment l'appliquer en matière d'information des patients en radiologie. *J Radiol*;87:355-62 (2006)
- [74] **D. Dibie-Krajcman.** Le devoir d'information du professionnel de santé. *La Revue Sage-Femme* : 10, 81—84 (2011)
- [75] **Nathalie Lelièvre.** Pêle-mêle de jurisprudence. *Douleurs*, 8, 5 (2007)
- [76] **J. Hureau, D. Poitout.** Des aspects particuliers de la responsabilité médicale Le devoir médical d'information, le consentement ou le refus éclairé. *L'expertise médicale* (3e édition), Pages 225-305 (2010)
- [77] **S. Fantoni-Quinton, C. Manaouil, P.-Y. Verkindt, P. Frimat.** La responsabilité pénale des médecins du travail : un répertoire renouvelé ? *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*;72:4-12(2011)
- [78] **D. Bégué.** La prescription de médicament hors AMM. *Médecine et Droit* 60 : 85-94 (2003)
- [79] **P. Pellerin, E. Elefant.** Pharmacie d'officine Un rôle difficile pour le pharmacien d'officine, le conseil en matière de médicament et grossesse. *Ann Pharm*, 62 : 253-259 (2004)
- [80] **Valérie Siranyan, François Locher.** Le devoir d'information et de conseil du pharmacien d'officine : de l'exigence déontologique à l'obligation légale. *Médecine et Droit*:130–137 (2007)

- [81] **Dominique Rispaïl, Alain Viaux.** Responsabilité professionnelle dans l'administration des prescriptions médicamenteuses. Guide du calcul de doses et de débits médicamenteux (2ème édition) Pages 1-16 (2007)
- [82] **Françoise Brion, Dominique Cabrol, Guy Moriette, Gérard. Pons.** Les médicaments en périnatalogie Page 42
- [83] **B. Décaudin, D. Vion.** Approche réglementaire des différents moyens d'exécuter une prescription de médicament «hors AMM» en pharmacie hospitalière. Exemple du GHB
- [84] **Bernard Avouac.** La prescription hors AMM et remboursement par la sécurité sociale. Rev Rhum [Ed Fr]; 69 : 1168-71 (2002)
- [85] **M. Savet, V. Bertholle, S. Vernardet, B. Chappiat, H. Constant, N. Bleyzac.** Place de la pharmacocinétique clinique dans la détection, la collecte et la déclaration des erreurs médicamenteuses en pédiatrie. J Pharm Clin; 24 (1) : 31-9 (2005)
- [86] **S. Masseron, A. Fabreguettes, O. Bourdon, F. Brion.** Où est l'enfant dans l'innovation pharmaceutique ? J Pharm Clin; 25 (1) : 9-15 (2006)
- [87] **S. Prot-Labarthe, C.Vercheval, F.Angoulvant, F.Brion, O. Bourdon.**POPI; pédiatrie : omissions et prescriptions inappropriées ».Outil d'identification des prescriptions inappropriées chez l'enfant. Archives de Pédiatrie (2011)
- [88] **E. Jacqz-Aigrain, C. Lassalle.** La politique du médicament pour l'enfant en France et en Europe : enjeux et difficultés. Archives de Pédiatrie;16:661-663 (2009)
- [89] **F. de la Brière E. Wodey.** Analgésie systémique à domicile après chirurgie pédiatrique ambulatoire. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 32 : e13–e15 (2013)
- [90] **M. Salles, M. de Monte, J.-C. Dubus, P. Diot.** Prescription des corticoïdes nébulisés par les pédiatres : résultats de l'enquête NUAGES. Archives de Pédiatrie;15:1520-1524 (2008)
- [91] **Véronique Hentgen.** Traitement par la colchicine chez l'enfant : à faire et à ne pas faire. Revue du rhumatisme monographies 79 : 42–45 (2012)

- [92] **P. Imbert, P. Minodier.** Paludisme de l'enfant. *Maladies infectieuses* [Article 8-507-A-30] (2011)
- [93] **Michel Odièvre.** *Pédiatrie* volume1 page 140
- [94] **C. Dahyot-Fizelier, B. Debaene, O. Mimoz.** Gestion du risque infectieux chez le splénectomisé. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 32 : 251–256 (2013)
- [95] **Fabiole Moreddu.** Le conseil pédiatrique à l'officine page 176 (2008)
- [96] **M. Chalumeau, G. Chéron, R. Assathiany, F. Moulin, F. Bavoux, G. Bréart, G. Pons.** Fluidifiants bronchiques dans les infections respiratoires aiguës du nourrisson : un problème pharmacoépidémiologique ? *Archives de Pédiatrie* 9 : 1128–1136 (2002)
- [97] **V. Brunie, T. Caruba, R. Guillemain, P. Prognon, B. Sabatier.** Place de l'évérolimus en transplantation pulmonaire : à propos d'un cas en pédiatrie. *J Pharm Clin*; 27 (1) : 21-6 (2008)
- [98] **F. Rinaldi, J. Doucet, M. Bourges, B. Dieu, J. Faucher-Grassin.** Importance des prescriptions hors-AMM du clonazépam. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*;47S:S11-S95 (2012)
- [99] **P. Bret, M.-C. Bret, E. Queuille.** Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale* 35, 129-138 (2009)
- [100] **M.- F. Vecchierinia, D. Légera, I. Arnouf, Y. Dauvilliers.** Quel apport des centres de référence maladies rares dans la prise en charge des hypersomnies rares ? *Revue Neurologique* 169 : S56-S62 (2013)
- [101] **C. Cazorla, D.Grenier de Cardenal, H. Schuhmacher, L.Thomas, A.WackT.May, C.Rabaud.** Complications infectieuses et mésusage de la buprénorphine à haut dosage. *Presse Med*; 34: 719-24 (2005)
- [102] **Diane Lévy- Charvagnat.** Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. *Actualités pharmaceutiques* n°491 (décembre 2009)

- [103] **Dominique Levêque.** Off-label use of anticancerdrugs. The Lancet Oncology, Volume 9, Issue 11 pages 1102-1107 (November 2008)
- [104] **M.-S. Doutre.** Ciclosporine : Néoral®, Sandimmun® traitements lourds. Ann Dermatol Venereol ; 134:929-33 (2007)
- [105] **M. Retournard, M.-C. Cadierguesb.** Utilisation de la ciclosporine en dermatologie féline : données actuelles. Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie (2013)
- [106] **E. Esve, F. GRrange Tr.** Chlorméthine (Caryolysine®), carmustine (Bicnu®) traitements lourds. Ann Dermatol Venereol ; 134:992-6 (2007)
- [107] **A Sparsa.** Etanercept. Ann Dermatol Venereol; 134 :972-7 (2007)
- [108] **A Sparsa.** Etanercept. Ann Dermatol Venereol ; 132:861-76 (2005)
- [109] **M. Beylot-Barry.** Bexarotène : Targretin® traitements lourds. Ann Dermatol Venereol ; 134:987-91 (2007)
- [110] **J. Graveleau, A. Masseau, R. Clairand , C. Durant, P. Thomaré, M. Hamidou.** Utilisation hors AMM du rituximab. Experience du CHU de Nantes. La Revue de médecine interne 30S S323–S384 (2009)
- [111] **H. Lapeyre, P. Joly.** Rituximab : Mabthera®. Ann Dermatol Venereol; 134:968-71 (2007)
- [112] **M.-A. Richard, J.-C. Guillaume.** Méthotrexate. Ann Dermatol Venereol ; 134:923-6 (2007)
- [113] **C. Gaudy-Marqueste.** Autres immunosuppresseurs : azathioprine (Imurel®), mycophénolate mofétil (Cellcept®), cyclophosphamide (Endoxan®).Ann Dermatol Venereol; 134:949-56 (2007)
- [114] **C. Combe, C. Bornet, P. Adam, R. Colomb.** Le point sur l'utilisation des protéines ostéogéniques: 24 CHU interrogés J Pharm Clin ; 26 (4) : 203-7 (2007)
- [115] **Ph. Bertin.** Prescription hors AMM en rhumatologie. La Lettre du Rhumatologue - n° 285 – (octobre 2002)
- [116] **Olivier Lebreton, Michel Weber.** Dégénérescence de la macula liée à l'âge et anti-angiogenèse. STV, vol. 19, n°10(décembre 2007)

- [117] **V. Biousse, M.-G. Bousser, A. Gaudric.** Dégénérescence maculaire liée à l'âge et risque d'accident vasculaire cérébral. *Revue générale* Vol. 31, n° 1, 2008 *Ophtalmol*; 31, 1, 111-125 (2008)
- [118] **M. Berdugo Polak, F. Behar-Cohen.** Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative: efficacité et limites des différents traitements. *Revue Générale J Fr. Ophtalmol*; 31, 5, 537-556 (2008)
- [119] **Eric Souied, Salomon Yves Cohen.** Étude américaine bévacizumab versus ranibizumab: match nul? *Journal français d'ophtalmologie* (2011)
- [120] **E. Autret-Leca.** Infos médicaments. *Archives de Pédiatrie*;17:556-564 (2010)
- [121] **B. Dupas, P. Massin.** Les traitements intravitréens de la rétinopathie diabétique. *Médecine des maladies Métaboliques Volume 5 - n°5*(Octobre 2011)
- [122] **P. Massin.** Innovations thérapeutiques dans la rétinopathie diabétique. *Journal français d'ophtalmologie* ; 34 : 491-497(2011)
- [123] **E. Autret-Leca.** Infos médicaments. *Archives de Pédiatrie*;18:812-821 (2011)
- [124] **M. Megne Wabo, B. Girol, F. Renon-Carron, G. Pariscoat, P. Weinbreck, M. Javerliat.** Utilisation clinique du linézolide : intérêt d'une démarche d'EPP (évaluation des pratiques professionnelles). *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*; 46:188-199(2011)
- [125] **Pak-Leung Ho, Alex Y. Ho, Kin-Hung Chow, Vincent C.C. Cheng.** Off-label prescription of tigecycline: clinical and microbiological characteristics and outcomes Letters to the Editor. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36:467–482(2010)
- [126] **Antoine Robelet, Thibaut Caruba, Aline Corvol, Dominique Bégué, Mathilde Gisselbrecht, Olivier Saint-Jean, Patrice Prognon, Brigitte Sabatier.** Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée. *La presse médicale* tome 38 n°83 (mars 2009)

- [127] **Stéphanie Morisson, Pascale Vassal, Bruno Rochas, Jean-Pierre Verborg, Pascale -Vignes Guettete, Marie-Laure Villard.** Médicaments administrables par voie sous-cutanée en soins palliatifs: revue de la littérature et recommandations. Médecine palliative-Soins de support-Accompagnement-Éthique (2011)
- [128] **C. Gaudy-Marqueste, J.-J. Grob.** Interféron: IntronA®, Roféron®. Ann Dermatol Venereol; 134:917-21(2007)
- [129] **Haddad R., Hilbert U, Preaux. N.** Impact de l'utilisation hors AMM du facteur VII activé recombinant (novoseven) dans l'hémorragie du post partum. Transfusion clinique et biologique 12 S1-S43(2005)
- [130] **Godier, C.M. Samama, S. Susen.** Prise en charge en 2013 de l'hémorragie aiguë massive : réponses à sept questions. Transfusion Clinique et Biologique (2013)
- [131] **J. Revuz Haro sur le baudet.** Diane® et les hypocrites. Annales de dermatologie et de vénéréologie 140, 249-50(2013)
- [132] **Léon Perlemuter, Gabriel Perlemuter.** Guide de thérapeutique, Page 710 6^{ème} édition (2010)
- [133] Quelle est la situation actuelle de Diane 35 en France ? disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/Que...> (dernière consultation le 22/02/2013)
- [134] Diane 35 - Décision de la Commission européenne : Restriction d'indication au traitement de l'acné modérée à sévère, chez les femmes en âge de procréer - Point d'information disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diane-35-Decision-de-la-Commission-europeenne-Restriction-d-indication-au-traitement-de-l-acne-moderee-a-severe-chez-les-femmes-en-age-de-procreer-Point-d-information/%28language%29/fre-FR> (dernière consultation le 04/10/2013)
- [135] **P. Blachère, F. Cour.** Pratiques sexuelles déviantes, paraphilies, perversions. Progrès en urologie (2013)
- [136] **R. Porto, F. Giuliano.** L'éjaculation précoce. Progrès en urologie (2013)

- [137] **J.-M. Rigot, F. Marcelli, F. Giuliano.** Troubles de l'éjaculation à l'exception de l'éjaculation prématurée, troubles de l'orgasme. *Progrès en urologie* (2013)
- [138] **Mirkou A, D.Suchovsky, A.Gouraud, A.Gillet, N. Bernard, J. Descotes, T. Vial.** Pratiques de prescription des dérivés de l'ergot de seigle dans l'inhibition de la lactation en France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, doi:10.1016/j.jgyn.2011.06.002 (2011)
- [139] **C. Vayssière.** Pour l'utilisation du misoprostol dans le déclenchement du travail à terme en routine. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, Volume 34, Issue 2, Pages 155-160(February 2006)
- [140] **E. Autret-Leca.** Infos médicaments. *Archives de Pédiatrie*, Volume 15, Issue 3, Pages 313-320(March 2008)
- [141] **I. Marie, A. Moutot, A. Tharrasse, M.-F. Hellot, S. Robaday, F. Hervé, H. Lévesque.** Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *La Revue de médecine interne* 28 86–93(2007)
- [142] **Michel Vaubourdolle.** Médicaments, page 689
- [143] **L. Lonjaret, O. Lairez, V. Minville, F. Bayoumeu, O. Fourcade, F.J. Mercier.** Embolie pulmonaire et grossesse. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 32 257–266 (2013)
- [144] **L. Carlucci, M. De Pomerol, D. Laguerre, E. Gimbert, M. Dautheribes, F. San-Galli, D. Liguoro, M. Le-Gall, J.-R. Vignes.** Hémorragies intracrâniennes de l'adulte : implication de plus en plus importante des traitements antithrombotiques ? *Neurochirurgie* (59) 17–22 (2013)
- [145] **A.-P. Jonville-Béra, T. Bejan-Angoulvant.** Info-médicaments. *Archives de Pédiatrie* 20 13:1-8
- [146] **Estelle Botton, Marie Talarmin, Kenza El Fihri, Valérie Simonnet, Denis Roy, Odile Audrain, Jean-Luc Raoul, Hélène Végas.** Le syndrome myofascial du muscle dentelé antérieur, une cause de douleur thoracique chronique chez les patientes traitées pour cancer du sein : description à propos d'un cas. *Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement* 14, 30-37(2013)

- [147] **Sophie Logerot, Magalie Baudrant-Boga, Audrey Lehmannb, Edith Schir, Anne Dumolard, Jean-Pierre Alibeu, Hassan Hodaj, Caroline-Maindet Dominici.** Prise en charge ambulatoire des patients atteints de fibromyalgie par kétamine par voie sous-cutanée : que nous apprend la pratique ? Étude rétrospective observationnelle au CHU de Grenoble Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement 14, 75-85(2013)
- [148] **M. Gérard, Olivier Gerbouin, Jean Grellet.** Innovations thérapeutiques hors ATU. Actualités Pharmaceutiques Hospitalières, Volume 7, Issue 25 Pages 15-29(Février 2011)
- [149] **Christophe Tribouilloy, Antoine Jeu, Sylvestre Maréchaux, Yannick Jobic, Dan Rusinaru, MichelAndréjak.** Benfluorex (Mediator®) et atteintes valvulaires. Presse Med; 40: 1008–1016(2011)
- [150] **Claire Le Jeune, Nathalie Billon, Anne Dandon et les participants à la table ronde N° 3 de Giens XXVIII : Driss Berdaï, Yolande Adgibi, Jean-François Bergmann, Régis Bordet, Anne Carpentier, Emmanuelle Cohn, Soizic Courcier, Danièle Girault, Sylvia Goni, Pascale Jolliet, François Liard, Sonia Prot-Labarthe, Tabassome Simon, Christine Vernotte et Jérémie Westerloppe.** Prescriptions hors-AMM : comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? Thérapie 68 (4): 225–231 (Juillet-Août 2013)
- [151] **Nathalie Lelièvre.** La douleur en questions. Douleurs Évaluation - Diagnostic – Traitement 14, 93-96(2013)
- [152] **Nathalie Lelièvre.** Conséquences de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement 13, 96-99(2012)
- [153] Une loi de sécurité du médicament trop faible. La revue Prescrire Tome 32 N° 342 page 299 Avril (2012)
- [154] **Caroline Mascret.** La prescription hors AMM les nouvelles règles du jeu. Actualités pharmaceutiques n°519 (Octobre 2012)

- [155] **La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé Article 27.** Disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id> (dernière consultation le 2 octobre 2013)
- [156] **La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé Article 21.** Disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id> (dernière consultation le 2 octobre 2013)
- [157] **La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé Article 31.** Disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id> (dernière consultation le 2 octobre 2013)
- [158] **Abderahim Derraji.** Les prescriptions hors AMM : Le temps de légiférer disponible sur :
http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=Congres_et_joumees&name=medcontact2012 (dernière consultation le 23/062013)

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الوصفات خارج الإذن بالعرض في السوق

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : عزيزة الفرجي

المزودة في 15 أكتوبر 1986 باسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإذن بالعرض في السوق - الوصفات خارج الإذن بالعرض في السوق -
المسؤولية - التعويض عن الأدوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : حسن الريحاني

مشرف

أستاذ في علم الأورام الطبية

السيد : يحيى الشراح

أستاذ في علم الأدوية

أعضاء

السيد : سمير أحميد

أستاذ مبرز في علم الأدوية

السيدة : أمينة بركات

أستاذة في طب الأطفال