

Année: 2021

Thèse N°: 94

# LA PercePtion des medicaments generiques par l es util isateurs : enquete pratique

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Atema Famojena RANDRIANIRINA**  
*Née le 28 Juin 1997 à Antananarivo (Madagascar)*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Médicaments génériques; Perception; Utilisateurs

### Membres du Jury :

**Monsieur Ahmed ZAHIDI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Monsieur Mohammed OULAD BOUYAHYA IDRISI**

Professeur de Chimie Analytique

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا  
أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

سورة الإسراء: الآية: 85

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**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 Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**  
Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS  
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie  
  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
  
Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

\*Enseignant militaire

## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

## Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*

Réanimation médicale  
Pneumo ptisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo ptisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique

\*Enseignant militaire

Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezhia \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

#### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

#### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

#### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie

\*Enseignant militaire

Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr.EL HARTI Jaouad  
 Pr.EL JAOUADI Rachid \*  
 Pr.EL KABABRI Maria  
 Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr.EL KHLOUFI Samir  
 Pr.EL KORAICHI Alae  
 Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
 Pr.ERRGUIG Laila  
 Pr.FIKRI Meryem  
 Pr.GHFIR Imade  
 Pr.IMANE Zineb  
 Pr.IRAQI Hind  
 Pr.KABBAJ Hakima  
 Pr.KADIRI Mohamed \*  
 Pr.LATIB Rachida  
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr.MEDDAH Bouchra  
 Pr.MELHAOUI Adyl  
 Pr.MRABTI Hind  
 Pr.NEJJARI Rachid  
 Pr.OUBEJJA Houda  
 Pr.OUKABLI Mohamed \*  
 Pr.RAHALI Younes  
 Pr.RATBI Ilham  
 Pr.RAHMANI Mounia  
 Pr.REDA Karim \*  
 Pr.REGRAGUI Wafa  
 Pr.RKAIN Hanan  
 Pr.ROSTOM Samira  
 Pr.ROUAS Lamiaa  
 Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr.SALIHOUN Mouna  
 Pr.SAYAH Rochde  
 Pr.SEDDIK Hassan \*  
 Pr.ZERHOUNI Hicham  
 Pr.ZINE Ali \*

**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr.BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie  
  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
  
 Toxicologie  
  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Pharmacologie  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynécologie-Obstétrique

\*Enseignant militaire

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\*Enseignant militaire

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

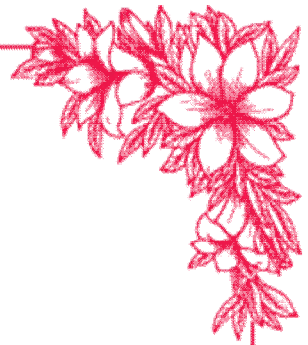
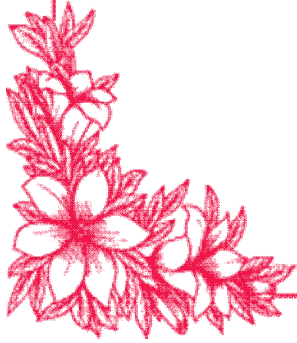
KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

\*Enseignant militaire

# *Dédicaces*



*A mes très chère parents :*  
***RANDRIANIRINA Georges***

*et*

***ANDRIAMAMPIONONA Solofoharisoa***

*Satry raha tsy nohon'ny fitiavanareo ahy dia tsy mba ho tonga tamin'izao tanjona izao aho. Tsy ho voavaliko mandrakizay anefa izany fa ilay nahary atsika anie amaly fitia anareo anome hery sy tanjaka ary fahasalamana feno atrany anareo. Tiko be dada sy neny.*

***A mon très cher petit frère  
et mes sœurs RANDRIANIRINA :***

***TSANTA :*** merci pour tous les sacrifices que tu as fait pour ma réussite. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

***ALINAH :*** merci d'avoir été toujours là pour moi très chère jumelle. Je souhaite que tu profites avec joie ta réussite.

***MENDRIKA :*** merci d'être ce petit rayon de soleil à notre famille. Je te souhaite beaucoup de maturité et plein de réussite.

***NASANDRATRA :*** merci pour tout l'amour que tu portes pour moi. Je souhaite qu'un jour tu deviens un grand homme.

***A mes petits neveux RAHOLDINA :***

***Mahenika et Mahenina***

***A ma très chère tante, ma deuxième maman***

***RANDRIANANTOANDRO Lala***

***Merci de m'avoir rendue cette femme que je suis aujourd'hui. Longue vie à toi.***

***A ADADE ADADE Casimir***

*Tu sais déjà tous ce que j'ai à te dire, merci d'être venu dans ma vie.*

***A mes cousines :***

*ANTSAMALALA Felaniaina, MAHOLIARISOA Narindra,  
RAZANIARISOA Farah*

***A mes cousins :***

*RAZAFIMANANTSOA Njaka, RANDRIAMIARISOA Aina*

***A la famille BATOSI***

***A mes amis :***

*RAKOTONDRA SOA Tolotra, RAMARSON Miandry, Abdoulaye Pablo Kone,  
Afodome apollinaire, Kossi François*

***A mes amies :***

*RANOROMALALA Olivia, RAMANANJATO Tiannà*

***A mes petites soeurs***

*RAZAFIZAZA Diadema, RANDRIANANTENAINA Marcy, WARSAMA  
Fannyah*

***A mes promotionnaires :***

*SALIFOU Hamza Karima*

*NGUEMA Magaly*

*DAHALANI Saanda*

*DIALLO Aïcha*

*RAVELONARIVO Ny Hariliasoa*

*DOSSA Sandra*

*TUO Fatou*

*ACHO Dominique*

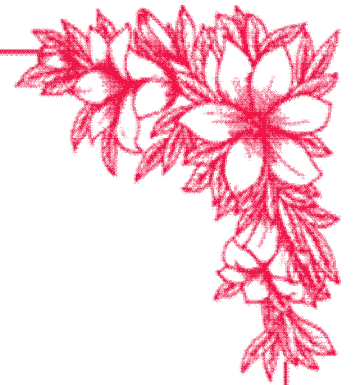
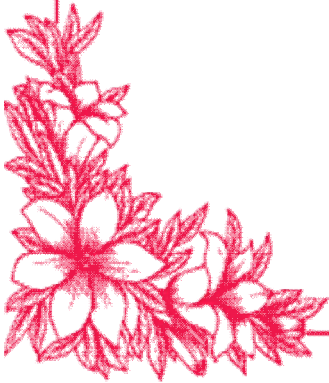
***A toute la première promotion nouveau régime pharmacie***

***A tous les membres de l'association AMPER (Amicales des Etudiants Médecin  
et Pharmacien Etrangers de Rabat),***

***A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail,***

***A tous mes amis dont je n'ai pas pu citer les noms.***

# *Remerciements*



***A DIEU tout puissant***

***Gloire et louange te soit rendu.***

***Que ton amour, ta miséricorde, ta grâce et ta bénédiction me  
comble toujours***

***« Car je connais les projets que j'ai formés sur vous, dit l'Éternel, projets de paix  
et non de malheur, afin de vous donner un avenir et de l'espérance. »***

***A la Pharmacie CHAABI***

***Dr CHAABI Khadija***

***Que Dieu tout puissant vous comble de toute sa grâce et sa bénédiction.***

**A**

***Notre Maître et Président de Thèse***

***Monsieur Ahmed ZAHIDI***

***Professeur de Chimie Thérapeutique***

*Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider le jury de cette  
thèse.*

*Veillez trouver dans ces quelques lignes l'expression de notre profond respect et  
nos ardents remerciements*

**A**

***Notre Maître et Directeur de thèse***

***Monsieur Jaouad EL HARTI***

***Professeur de Chimie Thérapeutique***

*Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce travail.*

*Votre gentillesse et votre patience sont sans égal.*

*Grâce à votre confiance et votre soutien sans cesse renouvelé, ce travail a vu le  
jour.*

*Veillez trouver cher Maître à travers ce travail, l'expression de notre grande  
estime et nos profonds respects.*

**A**

***Notre Maître et Juge de thèse***

***Monsieur Mohammed OULAD BOUYAHYA IDRISI***

***Professeur de Chimie Analytique***

*Nous vous remercions pour l'honneur et le privilège que vous nous faites en  
siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Nous sommes reconnaissant de votre disponibilité, votre accueil, votre amabilité  
tout aussi bien que là maintenant, en acceptant de juger ce travail.*

*Nous vous adressons notre profonde gratitude.*

**A**

***Notre Maître et Juge de thèse***

***Monsieur Yassir BOUSLIMAN***

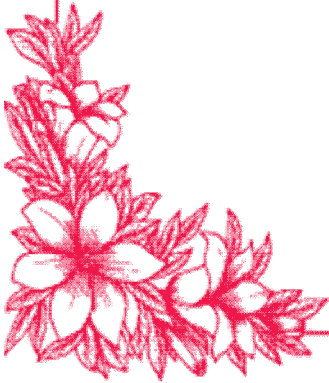
***Professeur en Toxicologie***

*Nous vous remercions pour l'honneur et le privilège que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Vos apports et remarques nous seront d'un grand intérêt.*

*Veillez agréer, Monsieur l'expression de notre profonde gratitude.*

***Abréviations  
et  
Symboles***



<b>AEM</b>	: Agence européenne du médicament
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	: Agence nationale de sécurité du médicament
<b>AP</b>	: Administration pulmonaire
<b>ASMR</b>	: Amélioration du Service Médical Rendu
<b>BAN</b>	: British Approved Names
<b>BE</b>	: Bioéquivalence
<b>BPCO</b>	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>BPF</b>	: Bonne Pratique de la Fabrication
<b>CCP</b>	: Certificat complémentaire de protection
<b>CEPS</b>	: Comité économique des produits de santé
<b>C<sub>max</sub></b>	: Concentration maximale du médicament
<b>CPD</b>	: Conditions de prescription et de délivrance
<b>D.P.H.E</b>	: Dispensation pharmaceutique hospitalière externe
<b>DCF</b>	: Dénominations Communes Françaises
<b>DCI</b>	: Dénomination commune internationale
<b>DESI</b>	: Drug Efficacy Study Implementation
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>ICH</b>	: Conférence internationale d'Harmonisation
<b>ID</b>	: Injection intradermique
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>INPI</b>	: Institut National de la Propriété Industrielle

<b>IV</b>	: Voie intraveineuse
<b>JAN</b>	: Japanese Adopted Names
<b>MG</b>	: Médicaments génériques
<b>NDA</b>	: New Drug Application
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PD</b>	: Pharmacodynamique
<b>PFHT</b>	: Prix fabricant hors taxe
<b>PMF</b>	: Prescription médicale facultative
<b>PMO</b>	: Prescription médicale obligatoire
<b>PPV</b>	: Prix public de vente
<b>R&amp;D</b>	: Recherche and development
<b>SC</b>	: Sous-cutanée
<b>SLS</b>	: Laurylsulfate de sodium
<b>SMR</b>	: Service Médical Rendu
<b>SNC</b>	: Système nerveux centrale
<b>SSC</b>	: Surfaces sous la courbe
<b>TD</b>	: Voie transdermique
<b>UE</b>	: Union européenne
<b>UNCAM</b>	: Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
<b>USAN</b>	: United States Accepted Names
<b>Vd</b>	: Volume de distribution



# *Liste des Illustrations*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma du processus de développement de médicaments .....	6
Figure 2: cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique ....	10
Figure 3: Pharmacocinétique ou devenir des médicaments dans l'organisme [28] .....	19
Figure 4: Concentration en fonction du temps.....	21
Figure 5: Différentes voies d'administration des médicaments [34] .....	26
Figure 6: Les différents types de médicaments génériques .....	35
Figure 7: courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.....	39
Figure 8: Profil général de bioéquivalence des produits génériques par rapport aux produits princeps.....	46
Figure 9: Brève procédure de conception d'une étude de bioéquivalence et d'approbation du protocole. (Abbreviations: BE, bioequivalence; ICF, informed consent form; IEC, independent ethics committee; IRB, institutional review board; RLD, reference listed drug).	47
Figure 10: Brève présentation de l'étude sur les flux de travail en matière de biodisponibilité et de bioéquivalence .....	48
Figure 11: Liste des médicaments obligatoirement vendus sur ordonnance .....	61
Figure 12: Taux de participation à l'étude.....	82
Figure 13: Répartition des participants de l'étude selon le groupe d'âge.....	83
Figure 14: Répartition des participants de l'étude selon le sexe.....	84
Figure 15: Répartition des participants de l'étude selon le niveau scolaire.....	84
Figure 16: Activité professionnelle des participants de l'étude.....	85
Figure 17: Proportion des participants de l'étude ayant une maladie chronique .....	85
Figure 18: Liste des maladies chroniques des participants à l'étude .....	86
Figure 19: La durée des maladies chroniques chez les participants de l'étude.....	86
Figure 20: Nombres de pathologies chroniques des patients.....	87
Figure 21: Profile des médecins consultés par les patients.....	87
Figure 22: Avis des participants concernant l'explication reçue sur leurs maladies par les médecins .....	88
Figure 23: Connaissance des participants concernant les pathologies et les traitements prescrits.....	88
Figure 24: Connaissance des participants concernant les posologies et les heures de prises de leurs médicaments .....	89
Figure 25: Proportion des répondants achetant des médicaments sans consultation et/ou ordonnance du médecin .....	89
Figure 26: Proportion des répondants connaissant le médicament générique .....	90

Figure 27: Proportion des répondants ayant reçu des explications concernant le médicament générique vis-à-vis de son princeps.....	90
Figure 28: Proportion des répondants voulant plus d'explication .....	91
Figure 29: Confiance des répondants concernant les médicaments génériques .....	91
Figure 30: Perception des répondants sur l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de référence .....	92
Figure 31: Perception des répondants sur la qualité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de référence .....	92
Figure 32: Perception des répondants sur la sécurité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de référence .....	93
Figure 33: Avis des répondants sur le prix des médicaments génériques .....	93
Figure 34: Avis des répondants concernant leur niveau d'information sur les médicaments génériques .....	94
Figure 35: Les principales sources d'informations des répondants .....	94
Figure 36: Proportion des répondants ayant demandé à leur médecin de ne pas leur prescrire un médicament générique .....	95
Figure 37: Proportion des répondants ayant demandé à leur médecin de leur prescrire un médicament générique.....	95
Figure 38: Proportion des répondants qui accepte la proposition des médicaments génériques par les pharmaciens .....	96

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1: Les autorités de régulation de divers pays et organisations internationales</b>	<b>54</b>
<b>Tableau 2. Taux minimum de réduction par tranche de prix du princeps</b>	<b>64</b>
<b>Tableau 3: Taux de remboursement par l'assurance maladie</b>	<b>66</b>
<b>Tableau 4: Conditions générales de la publicité d'un médicament selon la loi 17.04</b>	<b>68</b>
<b>Tableau 5 : Perception en fonction de l'Age et du genre</b>	<b>97</b>
<b>Tableau 6 : Perception en fonction de l'Age et du genre (suite)</b>	<b>98</b>
<b>Tableau 7: perception en fonction du niveau scolaire</b>	<b>99</b>
<b>Tableau 8: perception en fonction du niveau scolaire (suite)</b>	<b>100</b>
<b>Tableau 9: perception en fonction de l'activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical</b>	<b>101</b>
<b>Tableau 10: perception en fonction de l'activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical (suite)</b>	<b>102</b>
<b>Tableau 11: perception en fonction de la présence d'une pathologie chronique et le profil du médecin traitant</b>	<b>103</b>
<b>Tableau 12: perception en fonction de la présence d'une pathologie chronique et le profil du médecin traitant (suite)</b>	<b>104</b>



# *Sommaire*

Introduction.....	1
Partie 1 : Partie théorique .....	4
I. Généralité sur le médicament :.....	5
1. Définition du médicament : .....	5
2. Cycle de vie du médicament : du princeps au générique.....	6
3. Composition du médicament :.....	12
4. Différents types de médicaments : .....	13
5. Dénomination du médicament :.....	15
6. Pharmacocinétique : .....	17
6.1. Généralités .....	18
6.2. Phases pharmacocinétiques .....	19
6.2.1. Libération.....	19
6.2.2. L'absorption :.....	20
6.2.3. La distribution.....	22
6.2.4. Le métabolisme :.....	23
6.2.5. L'élimination : .....	24
6.2.5.1. Notion de clairance :.....	24
6.2.5.2. Demi-vie d'un médicament : .....	25
7. Voies d'administration des médicaments :.....	25
7.1. Voie entérale .....	26
7.1.1. Voie orale .....	26
7.1.2. Voie rectale, voie sublinguale .....	27
7.2. Voie Parentérale .....	27
7.2.1. Intraveineuse.....	27
7.2.2. Intramusculaire .....	28
7.2.3. Intrapéritonéale .....	28
7.2.4. Sous-cutanée.....	29
7.2.5. Topique transdermique et intradermique.....	29
7.2.6. Pulmonaire.....	30

7.2.7. Vaginale.....	30
7.2.8. Épidurale et intrathécale.....	31
II. Les médicaments génériques .....	32
1. Définition :.....	32
2. Conditions préalables pour les médicaments génériques .....	34
3. Les différents types de médicaments génériques : .....	35
4. Contrôle des médicaments génériques :.....	35
4.1. Qualité :.....	36
4.2. Efficacité (Bioéquivalence et biodisponibilité) :.....	38
4.2.1. Principe des études de Bioéquivalence.....	38
4.2.2. Études pharmacocinétiques.....	40
4.2.3. Études pharmacodynamiques.....	42
4.2.4. Études de bioéquivalence in vitro : la dissolution comparative .....	43
4.2.5. Études cliniques comparatives in vivo de Biodisponibilité et de Bioéquivalence.....	43
4.2.5.1. Déroulement des études de bioéquivalence in vivo :.....	46
4.2.5.2. Dérogation aux études de bioéquivalence in vivo :.....	49
4.3. Sécurité .....	50
4.3.1. Problématique de la sécurité du médicament générique.....	50
4.3.1.1. Impact des excipients sur la biodisponibilité :.....	50
4.3.1.2. Excipient à effet notoire :.....	52
4.3.2. La maîtrise de la sécurité du médicament en pré et post-AMM .....	52
4.4. Instituts de santé responsables .....	54
III. Aspect règlementaire .....	57
1. Cadre juridique .....	57
1.1. Exigences du processus d'octroi d'AMM des médicaments de référence par rapport au générique.....	57
1.1.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	57
1.2. Prescription .....	59
1.3. Délivrance .....	60
2. Remboursements et fixations de prix.....	62

2.1. Fixation du prix au Maroc : .....	62
2.2. Fixation du prix en France.....	64
2.2.1. La fixation du prix par le Comité Economique des Produits de Santé CEPS .....	64
2.2.2. L'admission d'un médicament au remboursement.....	65
3. Publicité.....	67
4. Droit de substitution.....	69
IV. Aspects sociologiques.....	70
1. Influence des génériques dans la relation Médecins-Pharmaciens-Patients.....	70
2. Importance de la cohésion entre Médecins et pharmaciens.....	70
V. Avantages, contrainte, et limite des médicaments génériques : .....	71
1. Intérêt des médicaments génériques : .....	71
1.1. Intérêt thérapeutique : .....	71
1.2. Intérêt économique : .....	71
2. Les Freins à l'utilisation des médicaments génériques : .....	71
3. Facteurs limitant le développement du marché des médicaments génériques : .....	76
Partie 2 : Partie pratique .....	77
I. Introduction .....	78
II. Objectif.....	79
III. Matériels et méthodes.....	80
1. Conception de l'étude.....	80
2. Population cible .....	80
2.1. Critères d'inclusion .....	80
2.2. Critères d'exclusion.....	80
3. Mise en place et validation des questionnaires.....	80
4. Modalités de choix des pharmacies, des patients, et de la diffusion du questionnaire .....	81
5. Traitement des données .....	81
IV. Résultats .....	82
1. Taux de participation à l'étude.....	82
2. Données sociodémographiques et médicales des participants de l'étude .....	83
2.1. Age de la population étudiée .....	83

2.2. Genre de la population étudiée .....	84
2.3. Niveau scolaire des répondants : .....	84
2.4. Activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical ?.....	85
2.5. Êtes-vous suivie pour une pathologie chronique ? (Prise de médicaments de longue durée) .....	85
2.6. Vos maladies datent de combien de temps ?.....	86
2.7. Vous êtes traité pour une seule pathologie ?.....	87
2.8. Vos consultations sont faites chez ?.....	87
2.9. Votre médecin vous explique- t –il suffisamment votre maladie ? .....	88
2.10. Connaissez-vous les pathologies sur lesquelles agissent les traitements prescrits ? .....	88
2.11. Connaissez-vous les posologies et les heures de vos prises médicamenteuses ?.....	89
2.12. Vous arrive- t- il d’acheter des médicaments sans consultation de votre médecin et /ou sans ordonnance ?.....	89
3. Connaissances et attitudes à l’égard des médicaments génériques.....	90
3.1. Connaissez-vous le médicament générique ?.....	90
3.2. Votre médecin ou pharmacien vous a-t-il déjà expliqué le principe des génériques ? Et leur équivalence vis-à-vis du médicament princeps (qui correspond à la marque) ?.....	90
3.3. Si non Aimerez-vous que votre médecin ou votre pharmacien prennent le temps de vous expliquer le principe des médicaments génériques ?.....	91
3.4. Avez-vous confiance aux médicaments génériques ?.....	91
3.5. Pensez-vous que l’efficacité du médicament générique est modifiée par rapport au médicament de référence ?.....	92
3.6. Pensez-vous que les médicaments génériques ont la même qualité que les médicaments de référence ? .....	92
3.7. Pensez-vous que les médicaments génériques peuvent entraîner plus d’effets indésirables que le médicament de référence ?.....	93
3.8. Pensez-vous que les médicaments génériques sont moins chers ?.....	93
3.9. Pensez-vous être bien informé sur les médicaments génériques, d’une façon générale ? .....	94
3.10. Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un médicament générique ?.....	95

3.11. Avez-vous déjà demandé à votre médecin de vous prescrire un médicament générique ?	95
3.12. Accepteriez-vous si votre pharmacien vous propose un médicament générique ?	96
4. Analyse en sous-groupe	97
V. Discussion	105
L'impact des facteurs socio-économique et médicale sur la perception des MG	105
Conclusion	117
Résumés	119
Annexe ANNEXE : Questionnaire	123
Références bibliographiques	127



Le médicament générique, comme son nom l'indique, est avant tout un médicament. Il est utilisé de la même manière que le médicament princeps c'est-à-dire il possède les mêmes indications d'utilisation. Cette similitude exige que ces médicaments génériques contiennent la même substance médicamenteuse active en quantité / en concentration, mais aussi la même forme posologique et la même voie d'administration pour une même efficacité et une même sécurité.

Ces médicaments sont mis sur le marché une fois les brevets de protection du médicament princeps expirent mais surtout lorsque leur bioéquivalence a été démontrée et acceptée par l'autorité de réglementation. Les concepts de biodisponibilité et de bioéquivalence constituent l'aspect le plus important du développement des médicaments génériques. Selon le concept de bioéquivalence, si un médicament contient un ingrédient actif chimiquement identique et qu'il est délivré au site d'action au même rythme et dans la même mesure qu'un autre médicament, il est considéré comme cliniquement équivalent et peut de ce fait être substitué à ce médicament.

Mais la différence en excipients doit être bien prise en considération car elle peut influencer les paramètres biopharmaceutiques du produit, à prendre en considération avant d'aborder la possibilité de substitution. Au Maroc comme dans des nombreux pays, la substitution est interdite. Cela pourrait freiner le développement des médicaments génériques. La substitution est un des meilleurs moyens pour combattre les ruptures de stock, pour une meilleure économie de la santé et elle donne aussi le pouvoir aux patients de choisir son médicament selon ses moyens. Mais la confiance et la perception négative des médicaments génériques par la majorité des professionnels de santé, médecins comme pharmaciens, demeure.

Durant ces dernières décennies, l'utilisation des médicaments génériques augmente de plus en plus dans le monde. Mais la question qui se pose c'est comment les utilisateurs voient ses médicaments ? Quels sont leurs opinions sur ces derniers et leur degré d'acceptation ? Parce qu'avant tout, ils sont les premiers concernés, les principaux utilisateurs. La sécurité et l'efficacité des médicaments génériques mettent les patients en désaccord, qui sont surtout leur première préoccupation. Une meilleure connaissance sur les médicaments génériques par les patients pourrait réduire le doute alimenté. Cela justifie l'importance de ce travail, afin d'évaluer la perception des médicaments génériques par les utilisateurs.

Peu d'études au Maroc se sont intéressées à la perception des médicaments génériques par les utilisateurs. Notre étude avait pour objectif d'évaluer la perception des médicaments génériques par les utilisateurs par la mise en place des questionnaires au niveau des officines afin d'enquêter les patients arrivant à l'officine sur leurs perceptions des médicaments génériques.

Dans un premier temps, une partie théorique de ce travail va aborder le médicament depuis sa découverte jusqu'à sa dispensation aux patients. Elle va traiter la généralité sur les médicaments, le cycle de vie du médicament, sa composition, les différents types de médicaments ainsi que la pharmacocinétique. Puis elle va détailler les médicaments génériques du point de vue qualité, sécurité, efficacité ainsi que les aspects réglementaires et sociologiques, mais aussi les avantages, contraintes, limites de ces derniers. Dans une seconde partie pratique, une enquête sera menée par questionnaires aux niveaux des officines et les résultats seront présentés et interprétés.



***Partie 1 :***  
***Partie théorique***

## **I. Généralité sur le médicament :**

La prise en charge thérapeutique du patient repose très souvent sur les médicaments et cela concerne les traitements préventifs comme dans les traitements curatifs du patient souffrant d'une pathologie quelconque. Le médicament il peut être également utilisé à des fins de diagnostic comme on peut le voir en radiologie avec les produits de contraste iode.

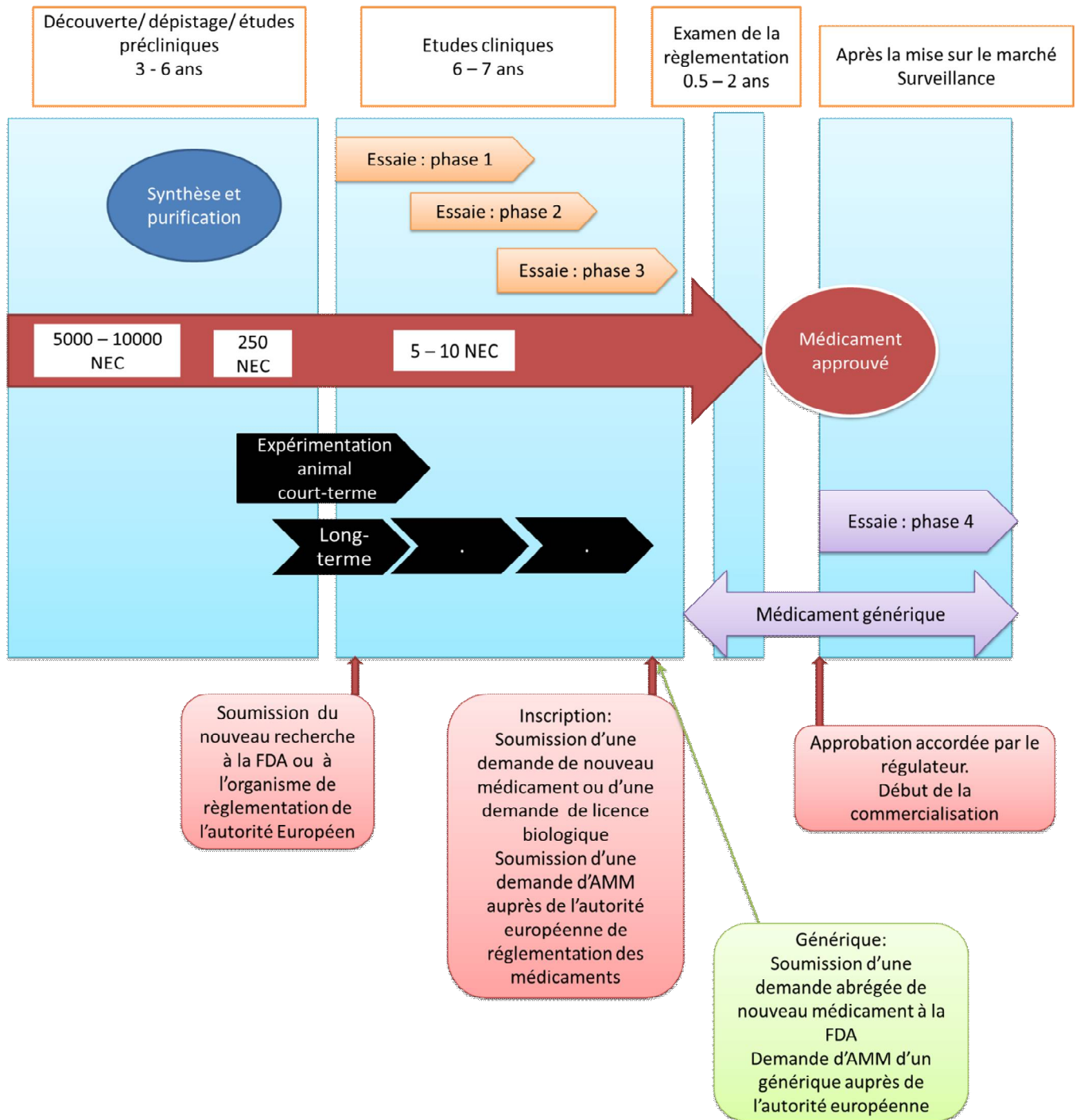
### **1. Définition du médicament :**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [1]

Au Maroc, le législateur marocain a défini le médicament dans la loi 17-04 comme étant : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »[2]

A l'international, selon l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) français: « un produit sera qualifié de médicament s'il est présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il s'agira donc d'un médicament du seul fait de sa présentation, alors même que le produit n'aurait pas effectivement les propriétés qu'il annonce. Par ailleurs, un produit sera qualifié de médicament quand celui-ci pourra être utilisé chez l'homme ou l'animal ou leur être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. La qualification de médicament se fait alors au regard de la fonction du produit. De plus, certains produits sont considérés comme des médicaments du fait de la loi. Par exemple, les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac sont des médicaments en application du Code de la santé publique. » [3]

## 2. Cycle de vie du médicament : du princeps au générique



**Figure 1:** Schéma du processus de développement de médicaments.

Ses deux dernières années de pandémie nous ont montré davantage que la recherche et le développement sont influencés par le marketing. Il est donc important de souligner que le marketing prend la première place dans le cycle de vie d'un produit.

### ✓ Recherche préclinique

Le stade le plus précoce du développement d'un nouveau médicament commence par la synthèse et la purification de la nouvelle entité chimique, ou par le criblage de composés existants en vue d'une utilisation potentielle en tant que médicaments. L'objectif de la recherche préclinique est de déterminer si le médicament est raisonnablement sûr pour une utilisation potentielle chez l'homme et s'il est suffisamment efficace contre une cible pathologique lors de tests chimiques ou sur des modèles animaux. Au cours des études précliniques, la pharmacologie du nouveau médicament est évaluée, ainsi que sa pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisme, excrétion et demi-vie ; et sa pharmacodynamique : mécanisme d'action et estimation des effets thérapeutiques. Des études initiales relatives à la toxicologie, y compris la cancérogénicité, la mutagénicité et la tératogénicité, sont également réalisées, ainsi que des études d'efficacité sur les animaux.

### ✓ Essais cliniques

Une fois que l'autorisation d'administrer un nouveau médicament à l'homme a été reçue de l'organisme de réglementation compétent, les études cliniques peuvent commencer. Les études cliniques nécessaires à la mise sur le marché d'un nouveau médicament se déroulent généralement en trois phases, comme suit :

- Phase 1 : Études de sécurité sur des volontaires sains. Elles impliquent généralement 20 à 80 volontaires sains (les femmes en âge de procréer sont exclues). L'accent est mis sur la sécurité du médicament et sur l'établissement d'un profil de sécurité pour le médicament chez l'homme.

- Phase 2 : études cliniques à échelle limitée pour déterminer l'efficacité du médicament. Elles impliquent généralement 100 à 300 personnes atteintes de la maladie cible. Les patients recevant le médicament sont comparés à des patients similaires recevant un placebo ou un autre médicament, et les évaluations de sécurité se poursuivent.

- Phase 3 : Études comparatives sur un grand nombre de patients. Elles portent généralement sur 1000 à 3000 patients. L'accent est mis sur la sécurité et l'efficacité, et les

études portent sur différentes populations et différents dosages, et évaluent le nouveau médicament en association avec d'autres médicaments. Les données recueillies lors d'un essai de phase 3 sont utilisées pour déterminer le profil risques/bénéfices du médicament.

Une fois les essais cliniques terminés avec succès, l'ensemble des informations sur le médicament sont compilées dans une demande et soumis à l'autorité compétente concernée [par exemple, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis ou l'agence européenne des médicaments en Europe]. L'autorité compétente examine cette demande, et des informations supplémentaires peuvent être demandées au demandeur ou des discussions peuvent avoir lieu avec lui avant que l'organisme de réglementation ne prenne sa décision. Après avoir évalué les données scientifiques relatives au nouveau médicament, l'organisme de réglementation autorisera sa mise sur le marché ou refusera la demande de l'approbation du demandeur.

### ✓ Enregistrement

L'étape suivante de la mise sur le marché d'un nouveau médicament est le dépôt d'une demande auprès de l'autorité de réglementation sanitaire d'un pays afin d'obtenir l'autorisation de commercialiser le nouveau médicament. Cette étape est connue sous le nom d'enregistrement. Aux États-Unis, une New Drug Application (NDA) ou Biologic Licence Application (BLA) est déposée auprès de la Food and Drug Administration (FDA). En Europe, une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est déposée auprès de l'Agence européenne des médicaments ou de l'autorité compétente locale, selon la voie d'approbation utilisée. Une description du processus de fabrication du médicament ainsi que des données sur la qualité et des résultats d'essais sont fournis aux autorités de réglementation sanitaire afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament. Si l'autorisation est accordée, le nouveau médicament peut être commercialisé pour être utilisé par les patients.

### ✓ Surveillance post-commercialisation

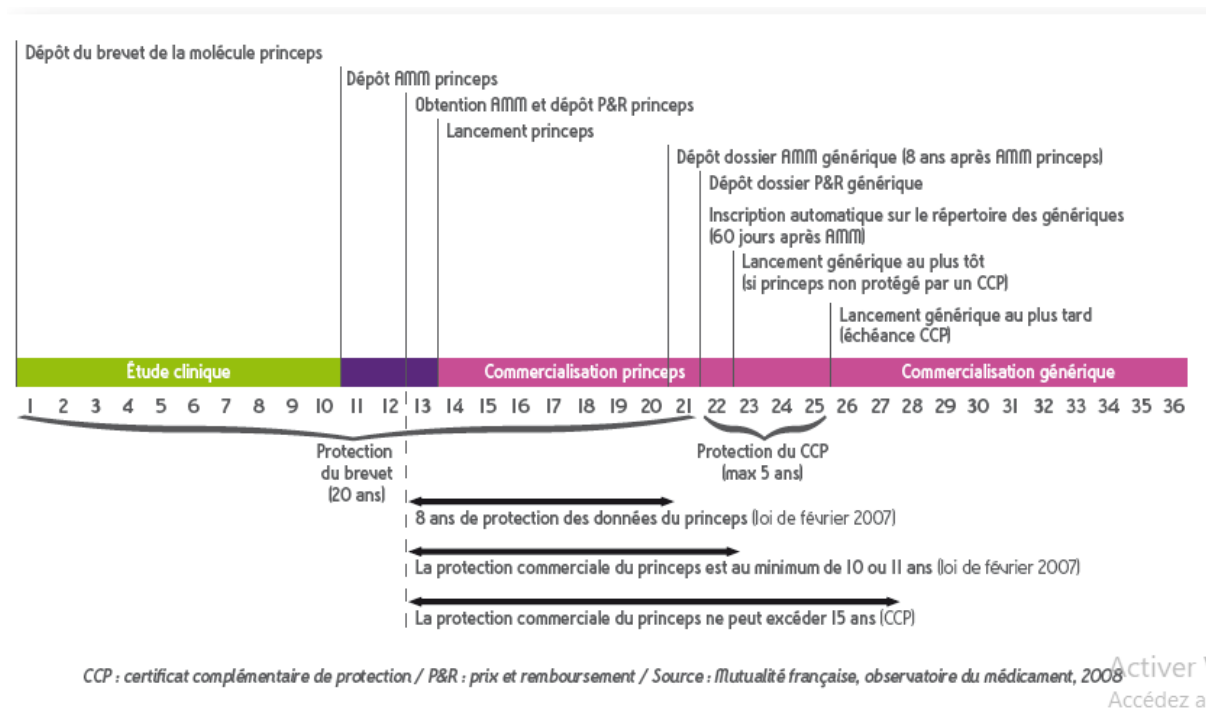
Les études de surveillance post-commercialisation [également appelées essais de phase 4] du médicament évaluent en permanence la sécurité du médicament sur le marché. Il peut s'agir de rapports et d'enquêtes sur l'incidence et la gravité d'effets indésirables rares, d'analyses coût-efficacité, d'essais comparatifs et d'études sur la qualité de vie.

## ✓ La place des médicaments génériques dans ce processus

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques sont faites à peu près au même moment que l'étape d'enregistrement des médicaments originaux. Les demandes de médicaments génériques ne contiennent pas les études précliniques et cliniques requises pour les médicaments princeps, des études de bioéquivalence relativement simples étant acceptables à leur place.[4]

Si l'on se réfère à la figure 2, on constate que la différence de coût des médicaments génériques est principalement due au fait que l'investissement dans les génériques est nettement moins important que pour les nouveaux médicaments princeps. N'ayant pas besoin de récupérer les coûts des études précliniques et cliniques, les fabricants de génériques peuvent fixer le prix de leur produit à un niveau inférieur à celui du princeps. Toutefois, comme indiqué précédemment, le prix du marché du produit peut être considérablement influencé par la perception de l'utilisateur final et du prescripteur, les réglementations locales et les modèles de remboursement.[5]

Du point de vue de la production, cependant, le coût de fabrication d'un princeps ou d'un générique ne sera probablement pas très différent, car ils sont tous deux fabriqués selon les mêmes normes et conditions industrielles. En fait, il n'est pas rare que le fabricant d'un produit princeps devienne le fabricant d'une version générique du médicament, une fois que le brevet du médicament a expiré et qu'il devient ouvert à la concurrence des génériques. D'un point de vue économique, cela permet à la société de continuer à récupérer le coût de son investissement en capital et en R&D depuis la première introduction du produit sur le marché.[6]



**Figure 2:** Cycle de vie administratif du médicament princeps et du médicament générique [7]

Lors de la découverte d'une nouvelle molécule, le fabricant bénéficie d'un monopole d'exploitation d'une durée de 20 ans à compter du premier jour de dépôt de la demande de brevet auprès de l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle).

Les médicaments princeps sont protégés depuis son invention jusqu'à sa commercialisation.

On distingue la protection de la propriété intellectuelle par le brevet qui correspond à la protection de l'invention. A partir de moment où un laboratoire trouve un principe actif à exploité, il doit déposer le brevet afin de pouvoir protéger son exploitation qui dure vingt ans. Ainsi un certificat complémentaire de protection (CCP) peut être accordé d'une durée maximum de cinq années.

Le CCP a été créé en 1990, par la Commission européenne afin de restaurer une durée d'exploitation suffisante pour assurer au laboratoire un retour sur investissement et pérenniser le système de financement de l'innovation thérapeutique, afin de finaliser aussi l'évaluation du dossier, la fixation des prix, ... et permet ainsi d'assurer une protection complémentaire.

La demande de CCP doit être présentée dans les 6 mois qui suivent l'obtention de l'AMM et un seul certificat pourra être délivré pour un même produit. La période de protection complémentaire est soumise au paiement de redevances annuelles. [8]

En effet le brevet est un dispositif juridique qui promet à un inventeur un monopole commercial sur un nouveau médicament. Cela donne un énorme avantage économique au titulaire. D'où le prolongement au maximum de la durée du brevet est important afin de retarder la grande concurrence avec les médicaments génériques et aussi pour en tirer profit économiquement vu le coût de la recherche et développement qui ne cesse de s'accroître. [9]

Pour un médicament princeps, le laboratoire peut déposer un brevet sur le principe actif mais aussi plusieurs brevets tout au long du cycle de vie du médicament : le brevet de procédé de synthèse, le brevet d'indication thérapeutique, le brevet de formulation et de formulation galénique, ... Un médicament peut être ainsi protégé par différents brevets s'étalant dans le temps.

Puis il y a la protection administrative des données, qui permet la protection des données du médicament princeps présent dans le dossier de son AMM après l'obtention de ce dernier. Cette protection est d'une durée de huit ans après l'obtention de l'AMM.

Dès que les huit années de protection des données accordées au médicament princeps s'expirent, les demandes d'AMM pour les médicaments génériques peuvent être déposées. Il est obligatoire de certifier la date d'expiration du brevet du médicament princeps et que le médicament générique envisagé ne sera pas commercialisé avant cette date.

Une fois validation administrative du dossier AMM du médicament générique, la commercialisation du médicament générique peut être lancée.

### 3. Composition du médicament :

Le médicament est composé de :

- **Une ou plusieurs substances actives que l'on appelle principe actif** : Il peut provenir d'une substance naturelle comme d'une substance chimique mais dont l'efficacité doit être prouvée cliniquement.

- **Des excipients** : Ils peuvent être également d'origine naturelle comme chimique mais considéré comme des produits inertes, toutes fois ils peuvent induire de nombreux effet indésirable pour ceux qui ne les supporte pas [10] comme par exemple le glucose qui ne va pas convenir à une personne diabétique. En générale ils sont ajoutés pour compléter la formulation afin d'améliorer la pharmacocinétique du médicament et sa stabilité, pour faciliter leur utilisation, pour améliorer la qualité (comme par exemple le goût en utilisant les arômes ; l'apparence qui peut être modifié par des colorants), etc. On peut retrouver aussi les réactions d'hypersensibilité aux médicaments comme la dermatite de contact allergique aux excipients des médicaments.[11]

Certains excipients contribuent à la libération du médicament à partir de la forme de dosage (par exemple, les désintégrant), de sorte que la disponibilité du médicament n'est pas compromise par l'incorporation du médicament dans une forme de dosage solide. D'autres formes de dosage (par exemple, les suspensions) nécessitent des excipients supplémentaires (par exemple, des agents de suspension) pour éviter l'agglomération et la précipitation du médicament et pour faciliter la dispersion du médicament sous agitation. [12]

Traditionnellement, les médicaments peu solubles ont besoin d'excipients comme des tensioactifs ou des agents mouillants pour faciliter ou accélérer la libération et la dissolution du médicament, qui est l'étape préalable essentielle à l'absorption du médicament. Ces excipients contribuent "activement" à la biodisponibilité des médicaments peu solubles. [13]

#### **4. Différents types de médicaments :**

Au Maroc, selon la loi 17-04, est considéré comme étant médicament:

1. **la préparation magistrale** qui est tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;

2. **la préparation officinale** qui est tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la ou des pharmacopée (s) en vigueur ;

3. **le médicament spécialisé de l'officine** qui est tout médicament préparé entièrement dans l'officine du pharmacien sous son contrôle direct et dont il assure la dispensation ;

4. **la préparation hospitalière** qui comprend :

- Tout médicament, à l'exception des produits de thérapie génique ou cellulaire qui, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, est préparé par un pharmacien dans le lieu d'hospitalisation selon les indications de la ou des pharmacopée (s) en vigueur ;

- Les gaz médicaux produits au moyen d'un générateur ou tout autre dispositif adapté. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients.

5. **la spécialité pharmaceutique** qui est tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ;

6. **la spécialité générique d'une spécialité de référence** qui est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique.

Pour l'application du présent paragraphe, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

Les conditions d'application du présent paragraphe ainsi que les critères scientifiques justifiant, le cas échéant, la dispense des études de biodisponibilité sont fixées par voie réglementaire ;

**7. le médicament immunologique** qui est tout médicament consistant en :

- allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;
- vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

**8. le médicament homéopathique** qui est tout médicament obtenu à partir de produits, substance(s) ou composition(s) appelés souche(s) homéopathique(s) selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la ou les pharmacopées en vigueur ;

**9. le médicament radio pharmaceutique** qui est tout médicament contenant un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur. On désigne sous les noms de :

- générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé, servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radio pharmaceutique ;
- trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le médicament produit radio pharmaceutique final ;
- précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration.

**10. les produits d'hygiène corporelle et les produits cosmétiques** renfermant dans leur composition une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'article premier ci-dessus ou renfermant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par voie réglementaire ;

**11. les produits diététiques** qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ;

12. **les dérivés stables du sang ;**
13. **les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac**
14. **les concentrés pour hémodialyse ;**
15. **les solutés pour dialyse péritonéale ;**
16. **les gaz médicaux ;**
17. **les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme ou sur l'animal ;**
18. **les préparations à base de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée.**
19. **le produit officinal** divisé qui est toute drogue simple, tout produit chimique et toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisé soit par lui soit par la pharmacie d'officine qui le dispense. [2]

## **5. Dénomination du médicament :**

Le choix du nom des médicaments est d'une importance particulière. Il est primordial du fait qu'il peut induire énormément d'erreurs sur tout le circuit du médicament, de la prescription à l'administration, en milieu hospitalier, ambulatoire ou communautaire.

### ➤ Dénominations communes internationales (DCI) :

Au cours du processus de R&D, une nouvelle substance pharmaceutique se voit attribuer une dénomination commune internationale (DCI) ou un nom générique, en plus du nom qui peut éventuellement devenir son nom de marque. Chaque DCI est unique, reconnue mondialement et fait partie du domaine public.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « Les dénominations communes internationales (DCI) identifient les substances pharmaceutiques ou les principes actifs pharmaceutiques. Chaque DCI est une appellation unique reconnue au niveau mondial et qui relève du domaine public. On parle aussi de nom générique ». [14]

L'approbation des DCI sont conclus par l'OMS avec l'avis des experts, suivant trois étapes [15-17] :

- La présentation de la demande par le fabricant
- Examinations de la demande et publication d'une proposition d'une DCI pour observations.
- Quand le délai d'observation est écoulé, la dénomination obtiendra le statut de DCI recommandée et sera publiée comme telle si aucune objection n'a été soulevée.

En Europe, la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 définit le nom du médicament comme étant « le nom, qui peut être soit un nom de fantaisie, ne pouvant se confondre avec la dénomination commune, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ». [18] la dénomination commune comme étant « la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou, à défaut, la dénomination commune usuelle ». [18] [19]

Si les noms des médicaments sont similaires, des erreurs peuvent se produire. [20] Des problèmes surviennent lorsque différents médicaments ont des noms similaires (qu'ils soient brevetés ou non), lorsque des formulations portant le même nom de marque contiennent des médicaments différents, lorsque le même médicament est commercialisé dans des formulations portant des noms différents et lorsque les noms des médicaments sont abrégés. Le risque d'erreurs pourrait être réduit par quelques précautions simples à différentes étapes du développement, de la prescription, de la fourniture et de l'administration des médicaments. Les autorités réglementaires et les fabricants doivent rester vigilants lorsqu'ils donnent des noms aux nouveaux médicaments et aux nouvelles formulations, et doivent être prêts à changer les noms en cas d'erreur. Avant d'inscrire un nom inconnu sur une ordonnance, les prescripteurs doivent vérifier ce qu'ils prescrivent et les autres médicaments que le patient prend (les patients doivent connaître leurs médicaments), et les pharmaciens doivent vérifier les médicaments des patients. À tout moment, une bonne communication devrait exister entre ceux qui prescrivent, dispensent et administrent les médicaments et ceux qui les prennent. [21]

Les dénominations communes sont destinées à être utilisées dans les pharmacopées, l'étiquetage, les informations sur les produits, la publicité et autres matériels promotionnels, la réglementation des médicaments et la littérature scientifique, et à servir de base aux noms de produits, par exemple pour les génériques. Leur utilisation est normalement requise par la législation nationale ou, comme dans le cas de l'UE, par la législation internationale. Grâce à une collaboration permanente, les noms nationaux tels que les British Approved Names (BAN), les Dénominations Communes Françaises (DCF), les Japanese Adopted Names (JAN) et les United States Accepted Names (USAN) sont aujourd'hui, à de rares exceptions près, identiques à la DCI. Les noms qui reçoivent le statut de DCI sont sélectionnés par l'Organisation mondiale de la santé sur l'avis des experts du Groupe consultatif d'experts de l'OMS pour la pharmacopée internationale et les préparations pharmaceutiques.

Une caractéristique importante du système de dénomination DCI est l'utilisation d'une "tige" commune qui indique l'activité de la substance et le groupe pharmacologique auquel elle appartient. La tige est généralement placée à la fin du nom, mais dans certains cas, elle peut être placée au début ou au milieu du nom. Par exemple : les substances dont la suffixe est -adol/-adol- indiquent un analgésique (par exemple, le tramadol) ; -mab indique un anticorps monoclonal (par exemple, l'infliximab) ; -azépam indique un dérivé du diazépam (par exemple, le témazépam) et -vir indique des agents antiviraux (par exemple, l'acyclovir). Toutes les tiges recommandées par l'OMS sont contenues dans le "livre des tiges" avec des conseils pour leur utilisation. La DCI, contenant la tige commune, fournit un nom unique qui permet aux professionnels de la santé de reconnaître la substance et la famille de substances pharmacologiques similaires à laquelle elle appartient. La DCI est généralement le nom sous lequel le générique d'un médicament est commercialisé.[22]

## **6. Pharmacocinétique :**

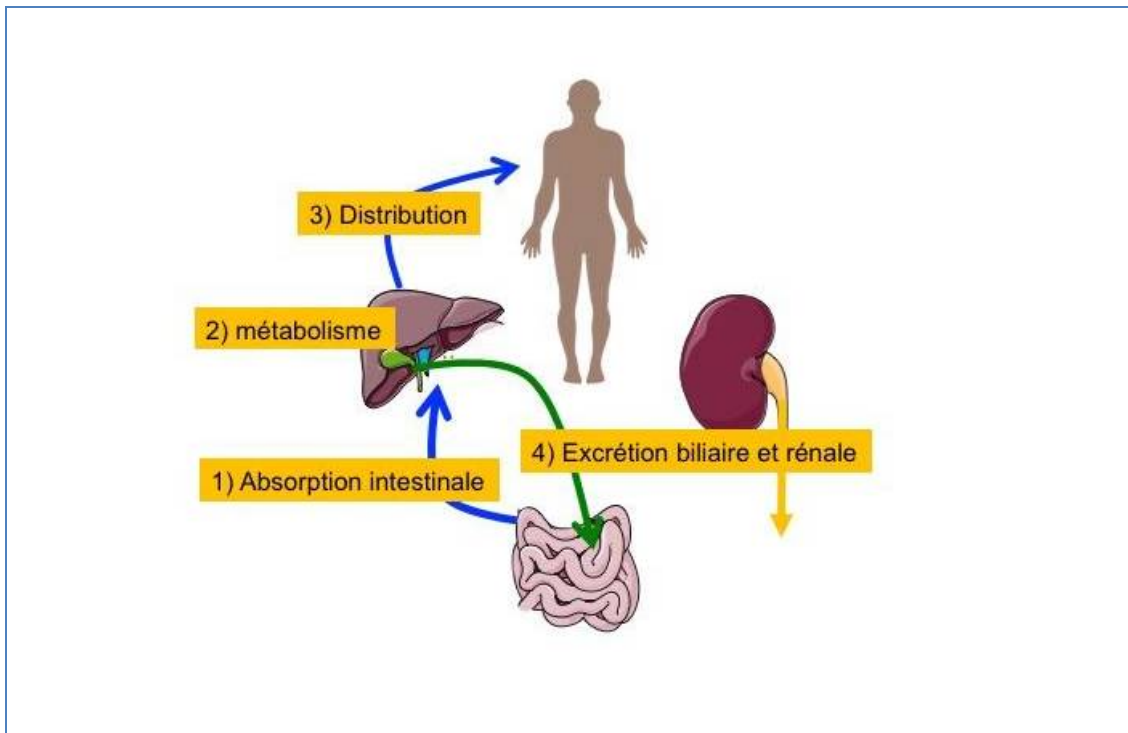
Après son administration, un médicament subit différents processus au niveau de l'organisme. Lorsqu'il s'agit par exemple de la voie orale, on assiste à la libération de la formulation (comprimé ou gélule), l'absorption par le tube digestif, la distribution dans le sang et les tissus, la liaison avec le récepteur/tissu approprié pour l'action pharmacologique prévue, le métabolisme et enfin l'élimination de l'organisme.

## 6.1. Généralités

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme. Il permet de savoir la modalité d'administration des médicaments dans l'organisme (voie, dose, rythme, forme) jusqu'à son élimination, en tenant compte des variabilités inter-individu, qui assure une meilleure efficacité avec un minimum d'effets indésirables.[23]

La pharmacocinétique nous renseigne davantage sur les mécanismes mais aussi sur la durée d'action et les interactions des médicaments. [24] C'est en générale l'évolution en fonction du temps de l'absorption, la biodisponibilité, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion des médicaments [25]

La pharmacocinétique est une sous-discipline de la pharmacologie qui représente les concepts d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion. La pharmacocinétique consiste simplement à examiner les caractéristiques de disposition des substances en évaluant la cinétique des processus par rapport à la variation de la concentration dans le temps afin de déterminer "ce que l'organisme fait d'une substance après son administration". En revanche, la pharmacodynamique (PD), une sous-discipline de la pharmacologie aussi, représente la relation entre la concentration d'une substance et la réponse qui se traduit par des effets observés à certaines concentrations. La pharmacodynamique comprend l'examen des effets biochimiques et physiologiques des substances par rapport à l'effet d'un changement de concentration sur la réponse observée, afin de déterminer "ce que la substance fait à l'organisme après administration". Les informations recueillies lors de l'évaluation conjointe des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont utiles non seulement pour prévoir la dosimétrie interne et les résultats biologiques, mais aussi pour mieux comprendre les mécanismes d'action sous-jacents. [26] [27]



**Figure 3:** Pharmacocinétique ou devenir des médicaments dans l'organisme [28]

## 6.2. Phases pharmacocinétiques

### 6.2.1. Libération

Avant que toute autre chose ne puisse se produire, les médicaments doivent être libérés de leur forme solide et rendus solubles (l'exception étant les médicaments administrés par voie intraveineuse). On trouve un certain nombre de médicaments sous des formes qui libèrent le médicament sur une période prolongée, c'est-à-dire des formules à libération prolongée. Ces formules permettent d'atteindre l'efficacité du médicament, mais à des concentrations plasmatiques plus faibles et donc avec moins d'effets indésirables. La vitesse à laquelle un tel médicament est libéré dépend de la formulation, du dosage et de l'état d'ionisation, ainsi que du pH du milieu dans lequel il pénètre. L'ionisation et le pH du liquide gastrique ont une influence majeure sur la libération du médicament. Les médicaments sont généralement des acides ou des bases faibles possédant des groupes fonctionnels qui se chargent ou s'ionisent en fonction du pH dans lequel ils sont placés. En connaissant le pKa

d'un médicament, on peut prédire le comportement d'un médicament dans un pH donné de l'environnement. Le pKa est le pH auquel les quantités de formes ionisées et non ionisées sont égales. Un médicament acide favorisera la forme ionisée lorsqu'il est placé dans un environnement dont le pH est supérieur au pKa. De même, un médicament basique favorisera la forme ionisée lorsque le pH diminue jusqu'à une valeur inférieure au pKa du médicament. Ce concept est important car les molécules ionisées ne peuvent pas traverser facilement les membranes cellulaires. [29]

### 6.2.2. L'absorption :

Après la phase de libération, l'absorption décrit le passage d'un médicament (principe actifs) du site d'administration vers la circulation. La facilité d'absorption dépend des caractéristiques physicochimiques du médicament (solubilité, pKa, ionisation) et de la physiologie locale (pH, perfusion, ...). L'absorption est plus efficace au pH où le médicament se trouve principalement sous la forme ionisée. Si un médicament pénètre dans un compartiment et devient ionisé, il est susceptible d'y être piégé. Les facteurs qui peuvent modifier l'absorption d'un médicament administré par voie orale comprennent les modifications du temps de transit dans le tube digestif, l'ionisation en un point du tube digestif, le métabolisme par les enzymes intestinales et les interactions avec d'autres composés présents pour former des composés insolubles.[30]

A ce stade, la **biodisponibilité** est utilisée pour décrire la fraction d'une dose qui est absorbée (qui atteint la circulation générale) et donc disponible pour déclencher un effet pharmacologique et la vitesse à laquelle celle-ci est atteinte. La biodisponibilité dépend des caractéristiques du médicament évoqué précédemment, de la physiologie (notamment celle du tube digestif) et d'autres facteurs tels que le métabolisme de premier passage, la fièvre, la perfusion, etc. Elle peut poser problème lorsqu'un patient passe d'une spécialité de médicament à une autre ou d'un médicament princeps à un générique.[31]

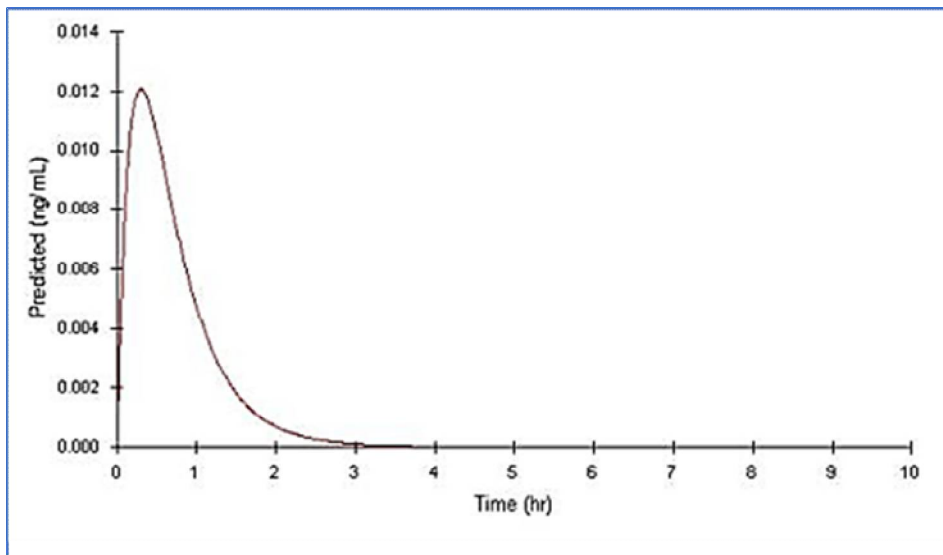
Un autre facteur qui affecte la biodisponibilité est la présence d'aliments dans l'estomac. Afin d'éviter toute interaction entre les aliments et les médicaments, certains médicaments doivent être pris à jeun (les instructions du médicament doivent le préciser), mais d'autres peuvent être pris avec de la nourriture. L'alcool doit être évité pendant la prise de certains

médicaments. De nombreux médicaments couramment prescrits interagissent négativement avec les boissons alcoolisées, notamment les agents cardiovasculaires, les diurétiques, les agents du système nerveux central, les narcotiques, les agents psychothérapeutiques tels que les antidépresseurs, ...

On distingue :

- La biodisponibilité absolue : dans laquelle le médicament administré par voie intraveineuse est la forme de référence
- La biodisponibilité relative : dans laquelle le médicament administré autre que par voie intraveineuse est la forme de référence

Pour quantifier la biodisponibilité, on apprécie le facteur F qui est déterminé par comparaison des surfaces sous la courbe (SSC) des concentrations en fonction du temps après administration de chaque forme séparément.



**Figure 4:** Concentration en fonction du temps

### 6.2.3. La distribution

La distribution décrit l'acheminement du médicament de la circulation vers le reste de l'organisme. La facilité avec laquelle la distribution a lieu dépend de la qualité du système circulatoire (facilité avec laquelle les tissus sont perforés), des caractéristiques de liaison aux protéines du médicament (la fixation aux protéines plasmatiques qui est réversible) et de la capacité du médicament à traverser les membranes cellulaires. Certains médicaments se distribuent largement dans les organes et les tissus tandis que d'autres restent confinés dans l'espace vasculaire.

Seul le médicament libre (substance active) est actif et peut traverser les membranes cellulaires et interagir ensuite au niveau intracellulaire. La liaison aux protéines varie d'une substance active à l'autre, mais dans des conditions saines, elle devrait être relativement constante entre les individus pour une substance active donnée. Les conditions qui modifient la concentration des protéines de liaison modifient naturellement la quantité de médicament libre et l'impact d'un tel changement sera plus important pour un médicament ayant une forte liaison aux protéines, généralement 80 % ou plus.

La distribution est estimée par le paramètre « **volume de distribution** » qui se calcule à partir de la dose administrée divisé par la concentration plasmatique du médicament permet de calculer la distribution Ou également par la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination k. [31]

$$V = \frac{Cl}{k} = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe} \times k}$$

#### ✓ **Volume de distribution (Vd) :**

Le volume de distribution (Vd) est une estimation hypothétique qui met en relation la quantité de médicament dans l'organisme avec la concentration de médicament dans le sang ou le plasma. Bien que le Vd ne puisse pas être mesuré physiquement, il peut être calculé à partir de la dose et de la concentration sanguine du médicament. Ce paramètre représente la quantité de liquide qui serait nécessaire pour contenir la totalité d'une dose après distribution, et ce paramètre est parfois supérieur au volume corporel réel. Un médicament qui se trouve

entièrement dans le compartiment vasculaire aura un faible Vd, tandis qu'un médicament distribué dans un tissu extravasculaire, tel que le tissu adipeux, aura un Vd très important qui peut dépasser le volume plasmatique du patient.

$$Vd = \frac{\text{Dose}}{\text{Concentration plasmatique du médicament}}$$

#### 6.2.4. Le métabolisme :

L'un des aspects les plus importants et les plus intéressants de la pharmacologie est celui du métabolisme. La description la plus simple du métabolisme est qu'il s'agit d'un processus de préparation chimique d'un médicament pour son élimination en le convertissant en une forme plus polaire et hydrosoluble, ce qui peut se traduire également comme une transformation du médicament en des particules actifs ou inactifs.

Certains médicaments administrés par voie orale subissent un métabolisme de premier passage. Cela se produit lorsqu'un médicament administré par voie orale est absorbé par la muqueuse intestinale et directement transporté par la veine porte vers le foie où il subit un métabolisme. Dans certains cas, une partie importante du médicament est perdue avant d'être disponible dans la circulation. Dans ces cas, il peut être possible d'administrer le médicament à une dose orale plus élevée ou de l'administrer par une voie non entérale (intraveineuse, transdermique ou intramusculaire). Certains médicaments sont administrés sous forme de pro-médicaments inactifs, qui sont métabolisés en médicament actif. Par exemple, le tamoxifène, un médicament antinéoplasique, est une pro-drogue qui est convertie en son principal métabolite actif, l'endoxifène (4-hydroxy-N-desméthyl-tamoxifène) par l'action du CYP2D6.

Les médicaments peuvent suivre une cinétique d'ordre zéro, de premier ordre ou de second ordre pendant le métabolisme. La plupart des médicaments suivent une cinétique de premier ordre, tandis qu'un petit nombre de médicaments suivent une cinétique d'ordre zéro.

- Un médicament suit une cinétique de premier ordre si la quantité de métabolite produite augmente proportionnellement à la quantité du médicament mère
- Un médicament suit une cinétique d'ordre zéro lorsque la quantité de métabolite produite est relativement constante et indépendante de la quantité de médicament

mère. Dans ce système, l'enzyme fonctionne à pleine capacité en produisant une quantité fixe de métabolites et la vitesse du métabolisme s'approche de  $V_{max}$ , la capacité maximale du métabolisme à une concentration de substrat saturante.

### 6.2.5. L'élimination :

Les médicaments sont excrétés par de nombreuses voies. La principale voie est rénale (urine) mais d'autres voies comprennent la peau (sueur), le tissu canalaire (lait maternel), les poumons (respiration) et l'intestin (bile). Très peu de médicaments atteignent ce stade sans avoir été préalablement métabolisés à un certain degré. La fraction d'un médicament excrétée sous forme inchangée peut être déterminée en mesurant la quantité de la molécule mère présente dans le milieu d'excrétion (urine, sueur, etc.) et en la comparant à la dose administrée.

#### 6.2.5.1. Notion de clairance :

La clairance reflète l'excrétion c'est-à-dire la capacité d'élimination d'un produit par l'organisme. Elle est linéaire (premier ordre) pour la plupart des médicaments. Elle permet d'estimer la fraction du volume plasmatique épuré et non éliminé du médicament par unité de temps. Elle est exprimée en unités de mL/m ou L/kg/h et peut être calculée de plusieurs façons. Chaque organe qui rentre dans l'élimination du produit contribue à la clairance totale (de clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, ...). La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :

- La biotransformation localisée dans chaque organe du produit en métabolites (foie++, intestin, peau, ...)
- L'excrétion sous la forme inchangée du produits (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, ...)

La clairance peut aussi se définir par la puissance d'un organe (plus précisément le foie et le rein) à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. On parle alors de la clairance hépatique et la clairance rénale. Quand la clairance est élevée, les molécules à concentrations plasmatiques basse (à grande volume de distribution), auront une demi-vie d'élimination grande et inversement.

$$\text{Clairance} = \text{Débit sanguin}(Q) \times \text{Coefficient d'extraction de l'organe}$$

### **6.2.5.2. Demi-vie d'un médicament :**

La quantité d'un médicament qui interagit avec le récepteur ou le site cible ne représente généralement qu'une petite fraction du médicament total administré. Les tissus musculaires et adipeux peuvent servir de réservoir pour les médicaments lipophiles. Pour les neuro-thérapies, la pénétration du médicament dans la barrière hémato-encéphalique est essentielle. La demi-vie d'un médicament est le temps nécessaire pour que la concentration sérique soit réduite de 50 %, c'est-à-dire, le temps nécessaire pour que l'organisme élimine la moitié de la concentration du médicament quel que soit sa dose. La demi-vie d'un médicament peut être calculée à partir de la constante de vitesse d'élimination (K) du médicament (concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination).[32]

$$\text{Demi-vie} = 0,693 / K$$

Une fois que la demi-vie du médicament est connue, le temps nécessaire à la clairance peut être estimé. Environ 97 % du médicament est éliminé en 5 demi-vies, tandis que 99 % est éliminé en 7 demi-vies. La plupart des médicaments sont administrés en plusieurs doses à des intervalles correspondant approximativement à la demi-vie du médicament. Lorsqu'il est administré de cette manière, le médicament commence à s'accumuler jusqu'à ce que la quantité de médicament administrée et la quantité métabolisée et éliminée soient égales (5 à 7 demi-vies), moment auquel on dit que l'état d'équilibre est atteint. La surveillance thérapeutique des médicaments est généralement appliquée lorsqu'un médicament atteint son état d'équilibre. La demi-vie donne alors une image non seulement de l'élimination mais aussi de la distribution du médicament.

### **7. Voies d'administration des médicaments :**

Dans les études précliniques et cliniques de développement de médicaments et dans l'utilisation thérapeutique, les médicaments peuvent être administrés par diverses voies. Le choix d'une voie d'administration dépend de la facilité d'administration, de l'observance, de la cible thérapeutique, de l'étude envisagée, de la forme galénique et des propriétés toxicologiques du médicament. [33]

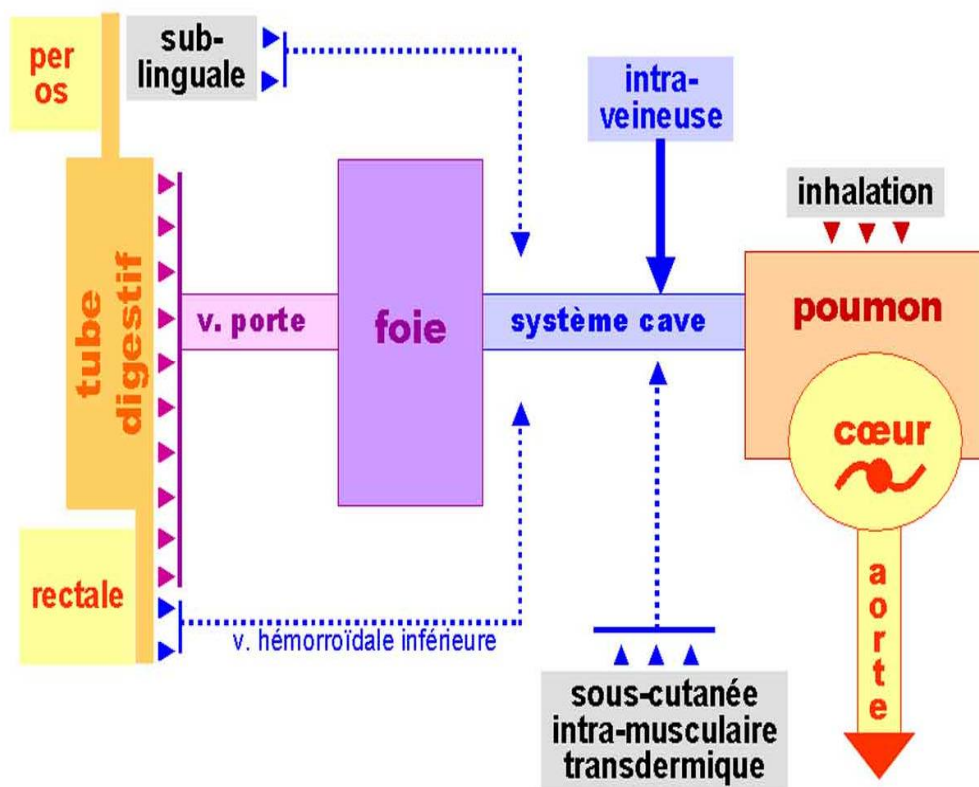


Figure 5: Différentes voies d'administration des médicaments [34]

## 7.1. Voie entérale

### 7.1.1. Voie orale

L'administration par voie orale (par la bouche, per os) est la voie d'administration la plus courante pour les médicaments thérapeutiques et la moins invasive. Les formes galéniques pour l'administration par voie orale comprennent les comprimés, les capsules contenant des liquides (huiles) et des solides et les préparations liquides (aqueuses et huileuses), des formes liquides (sirops, ampoules buvables) ...

L'administration par voie orale peut être utilisée pour des médicaments dont la solubilité, le poids moléculaire et les formulations sont très variés (pH idéal de 3,0 à 9,0). Les taux systémiques de médicaments obtenus après une administration orale dépendent de l'absorption à travers la membrane en brosse de la lumière du tube digestif et sont spécifiques à chaque espèce.

### **7.1.2. Voie rectale, voie sublinguale**

Ces voies peuvent être utilisées pour l'absorption rapide ou lorsque l'administration orale n'est pas possible en raison de vomissements ou d'inconscience. De nombreuses formulations de médicaments sont tolérées par ces voies. Un avantage supplémentaire est d'éviter l'effet de premier passage pour les médicaments qui sont rapidement séquestrés par le foie, ce qui entraîne une augmentation de leur exposition systémique. Les inconvénients de l'utilisation des suppositoires rectaux incluent l'observance du patient et l'interférence avec les selles. En outre, les taux plasmatiques des médicaments atteints après une administration rectale sont généralement inférieurs à ceux obtenus par voie orale.

## **7.2. Voie Parentérale**

Les voies parentérales disponibles pour l'administration de médicaments peuvent inclure les voies : intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, cutanée et sous-cutanée, pulmonaire, intrapéritonéale, oculaire, otique, vaginale, épidurale et intrathécale. L'administration parentérale est employée dans les circonstances suivantes :

- Lorsqu'un médicament est soumis à une biodisponibilité limitée (mauvaise absorption) ; pour un patient qui vomit ou qui est inconscient ;
- Lorsque les médicaments doivent être appliqués directement sur le site cible ou à proximité de celui-ci ;
- Lorsque les médicaments sont irritants pour le tube digestif ;
- Lorsque les médicaments, comme certains anesthésiques généraux, sont des gaz ou des vapeurs à la température et à la pression ambiantes ;
- Lorsqu'un effet immédiat est requis.

### **7.2.1. Intraveineuse**

L'administration par voie intraveineuse (IV) permet d'éviter l'effet de premier passage du médicament, ce qui entraîne une entrée directe du médicament dans la circulation systémique et, par conséquent, un effet médicamenteux immédiat. Les médicaments administrés par voie intraveineuse sont donnés soit en "bolus" (dans un délai de 1 à 30 minutes), soit en perfusion sur une période de plusieurs heures. L'administration en bolus par

voie intraveineuse est rarement utilisée et est réservée aux situations d'urgence où une action rapide et critique du médicament, mais de durée limitée, est nécessaire. Le thiopental, agent inducteur d'anesthésie, est un exemple de médicament injecté en bolus à action brève. L'administration de médicaments par perfusion est nécessaire lorsque des expositions systémiques plus longues/continues sont requises pour obtenir un effet thérapeutique. Les chimiothérapies anticancéreuses, les antibiotiques, les antifongiques, ...sont des exemples de classes de médicaments qui sont administrés par perfusion. Les facteurs critiques pour l'administration par voie intraveineuse comprennent le volume d'injection, le pH, la tonicité et la présentation du médicament (seules les formes solubles, émulsionnées et nanoparticulaires sont tolérées) de la formulation administrée afin d'éviter les effets secondaires cardiopulmonaires.

### **7.2.2. Intramusculaire**

L'administration intramusculaire (IM) se fait par injection dans le muscle strié. Les sites les plus couramment utilisés pour l'injection IM sont les muscles deltoïde, dorsoglutéal, rectus femoris, vastus lateralis et ventroglutéal. Le choix d'un site dépend du volume à injecter. Le muscle strié est riche en vascularisation et le médicament injecté par intramusculaire (IM) se diffuse rapidement dans la circulation systémique. Les médicaments hydrosolubles (par exemple, l'insuline pour le diabète et l'épinéphrine pour le choc anaphylactique) diffusent plus rapidement alors que les médicaments dissous dans un véhicule à base d'huile diffusent plus lentement. La biodisponibilité par la voie d'administration IM est de 100% car l'effet de premier passage du foie est évité. La vitesse d'administration doit être lente (pour éviter les lésions musculaires) et la formulation du médicament doit être non irritante.

### **7.2.3. Intrapéritonéale**

L'injection de substances par cette voie est couramment utilisée chez les rongeurs dans les études précliniques et est rarement utilisée chez les mammifères de plus grande taille et chez l'homme. Les volumes d'injection allant jusqu'à 10 mL/kg sont bien tolérés et doivent être issus à partir de formulations isotoniques et non irritantes. L'absorption du médicament se fait par les vaisseaux mésentériques et est similaire à l'administration de médicaments par voie orale.

#### **7.2.4. Sous-cutanée**

L'injection sous-cutanée (SC) est similaire à l'administration intramusculaire de médicaments. Les volumes administrés sont limités (1,5-3,5 ml pour l'homme, 1-10 ml/kg pour les espèces précliniques) afin de minimiser la douleur au site d'injection. Comme pour l'injection intramusculaire, elle peut être utilisée pour contourner l'inactivation du médicament ou la non-conformité du patient. Dans certains cas, des vasoconstricteurs sont inclus dans la formulation du médicament pour réduire l'absorption systémique (par exemple, les anesthésiques locaux). L'administration de médicaments par voie SC peut être utilisée lorsque l'administration intramusculaire risque d'endommager les tissus au site d'injection ou pour la libération lente du médicament dans la circulation générale. Les produits biopharmaceutiques (par exemple : le trastuzumab, le rituximab, le bortézomib) sont des exemples de médicaments administrés par voie SC.

#### **7.2.5. Topique transdermique et intradermique**

La peau forme une barrière efficace contre la plupart des médicaments, les grosses molécules ont moins de chances d'être absorbées par voie transdermique (TD). D'autres facteurs critiques pour l'absorption des médicaments par voie transdermique sont la lipophilie du médicament, sa formulation (présence d'agents de pénétration) et l'état d'hydratation de la peau (une peau hydratée est plus absorbante). Les systèmes d'administration TD permettent à la fois d'hydrater la peau et de servir de réservoir pour délivrer le médicament par diffusion passive sur une plus longue période. L'estradiol est un exemple d'un tel médicament. L'absorption par TD est lente mais continue, ce qui permet de contourner une éventuelle toxicité pour le tube digestif et le foie, et de délivrer le médicament à la fois pour une activité systémique et locale (par exemple le diclofénac peut être appliqué par voie topique sur la peau pour réduire la douleur associée à une inflammation locale afin de réduire le risque de toxicité par voie orale). L'injection intradermique (ID) est limitée à de petits volumes (0,05-0,1 ml) et dépend de l'épaisseur de la peau.

La diffusion à partir du site d'injection intradermique est lente et l'utilisation de cette voie est limitée aux anesthésiques locaux et à l'évaluation de la réponse immunitaire, inflammatoire ou de sensibilisation.

### **7.2.6. Pulmonaire**

L'administration pulmonaire (AP) de médicaments se fait par inhalation nasale ou orale pour traiter les maladies pulmonaires chroniques et peut être utilisée pour l'administration systémique de médicaments. L'instillation intratrachéale directement dans le poumon est le plus souvent utilisée dans la recherche préclinique. Les dispositifs d'administration de médicaments par inhalation comprennent les liquides d'aérosols/nébulisation, les nanoparticules et les poudres sèches. La taille des particules détermine l'endroit où le médicament inhalé ira dans les poumons et produira un effet thérapeutique. Les alvéoles n'offrent que peu ou pas de barrière aux médicaments et, par conséquent, les anesthésiques généraux tels que le protoxyde d'azote les traverse facilement, entraînant une anesthésie rapide du système nerveux centrale (SNC). Les aérosols peuvent pénétrer dans les alvéoles, bien que la plupart des aérosols soient piégés dans les voies respiratoires supérieures. Les glucocorticoïdes destinés à traiter la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les médicaments antituberculeux sont des exemples de médicaments par administration pulmonaire. Des études précliniques ont indiqué le potentiel de l'administration systémique d'insuline par administration pulmonaire. La riche vascularisation de la muqueuse nasale est une cible pour l'administration locale (c'est-à-dire les vaccins, les sprays décongestionnants) ou l'administration systémique rapide de substances (c'est-à-dire les médicaments contre la migraine, les substituts nicotiniques, l'hormonothérapie).

### **7.2.7. Vaginale**

L'absorption systémique des médicaments par cette voie se fait à travers la muqueuse vaginale. La voie vaginale est destinée à des applications spécifiques, elle est limitée et l'activité du médicament dépend de sa puissance et de la rapidité avec laquelle il est métabolisé. Les médicaments sont administrés sous forme d'ovule, crème, pommade, ... Ils peuvent être destinés pour avoir une action locale ou systémique en fonction de la cible thérapeutique. Ainsi, les préparations antifongiques et antibactériennes pour l'administration vaginale sont formulées pour une action plus locale, tandis que les hormones puissantes telles que les œstrogènes et les progestatifs sont administrées par voie vaginale pour leurs actions systémiques.

### **7.2.8. Épidurale et intrathécale**

Ces voies d'administration permettent d'administrer avec précision des médicaments par une aiguille dans les tissus cérébrospinaux ou les méninges, évitant ainsi les problèmes d'absorption potentiels dus à la barrière hémato-encéphalique. Elle est le plus souvent utilisée pour la rachianesthésie et pour l'administration de produit de contraste afin de visualiser les corps vertébraux. Cette voie d'administration nécessite une anesthésie et est techniquement difficile.

## **II. Les médicaments génériques**

### **1. Définition :**

Le médicament générique comme son nom l'indique est avant tout un médicament. Il est utilisé de la même manière que le médicament princeps. Donc cette similitude exige que ces médicaments génériques contiennent la même substance médicamenteuse active en quantité / en concentration, mais aussi la même forme pharmaceutique et la même voie d'administration que les médicaments princeps. Par contre les excipients peuvent être différents de ceux du produit médicamenteux princeps. [35]

Au Maroc, la loi 17-04 définit le médicament générique : « la spécialité générique d'une spécialité de référence est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique »[2]

De même que la directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil de l'union européenne, définit comme «'médicament générique', un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. »

Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, à moins qu'ils ne présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et/ou de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doit être données par le demandeur. Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables.[36]

Ceci répond à la définition législative du médicament, adoptée en droit marocain par l'article premier de la loi 17-04 portant sur le code du médicament et de la pharmacie.

Les médicaments génériques ont la même qualité, la même sécurité et la même efficacité que leurs homologues princeps. Ils offrent aussi les mêmes résultats thérapeutiques. La seule différence qui devrait être perçue entre le produit médicamenteux générique et son original est le prix, étant donné que le coût de la recherche et développement des médicaments princeps est beaucoup plus élevé.[37] [38]

#### - Équivalents pharmaceutiques

Les équivalents pharmaceutiques sont des médicaments qui contiennent le(s) même(s) ingrédient(s) actif(s), qui ont la même voie d'administration, la même forme de dosage, et qui sont identiques en termes de dosage ou de concentration.

Les produits pharmaceutiques équivalents sont formulés pour contenir la même quantité d'ingrédient actif dans la même forme de dosage et pour répondre aux mêmes normes ou à des normes officinales ou autres normes applicables (c'est-à-dire, la force, la qualité, la pureté et l'identité),

Mais ils peuvent différer dans des caractéristiques telles que la forme, la notation, la configuration, les mécanismes de libération, l'emballage, les excipients (y compris les couleurs, les saveurs et les conservateurs), le temps d'expiration et, dans certaines limites, l'étiquetage.

#### - Alternatives pharmaceutiques

Les alternatives pharmaceutiques sont des médicaments qui contiennent la même fraction thérapeutique, mais qui sont des sels, des esters ou des complexes différents de cette fraction, ou qui ont des formes ou des concentrations différentes (par exemple, le chlorhydrate de tétracycline, 250 mg en gélules par rapport au complexe tétracycline-phosphate, 250 mg en gélules ; le sulfate de quinidine, 200 mg en comprimés par rapport au sulfate de quinidine, 200 mg en gélules).

La Food and Drug Administration (FDA) américaine considère les comprimés et les gélules comme des alternatives pharmaceutiques. D'autres pays peuvent accepter des capsules et des gélules bioéquivalentes du même médicament comme produits pharmaceutiques interchangeables. Les alternatives pharmaceutiques peuvent également être des formes de dosage et des dosages différents au sein d'une même ligne de produits par un seul fabricant, comme les produits à libération prolongée par rapport aux formulations à libération immédiate ou standard du même principe actif.

## **2. Conditions préalables pour les médicaments génériques**

Les médicaments génériques doivent répondre aux mêmes normes que le médicament princeps pour obtenir l'approbation [39]

Ils doivent :

- Avoir les mêmes indications d'utilisation
- contenir les mêmes principes actifs que le médicament innovateur (les ingrédients inactifs peuvent varier)
- être identiques en termes de dosage, de forme de dosage et de voie d'administration
- Être bioéquivalent
- être fabriqués selon les mêmes normes strictes de bonnes pratiques de fabrication
- répondre aux mêmes exigences de lot en matière d'identité, de force, de pureté et de qualité

### 3. Les différents types de médicaments génériques :

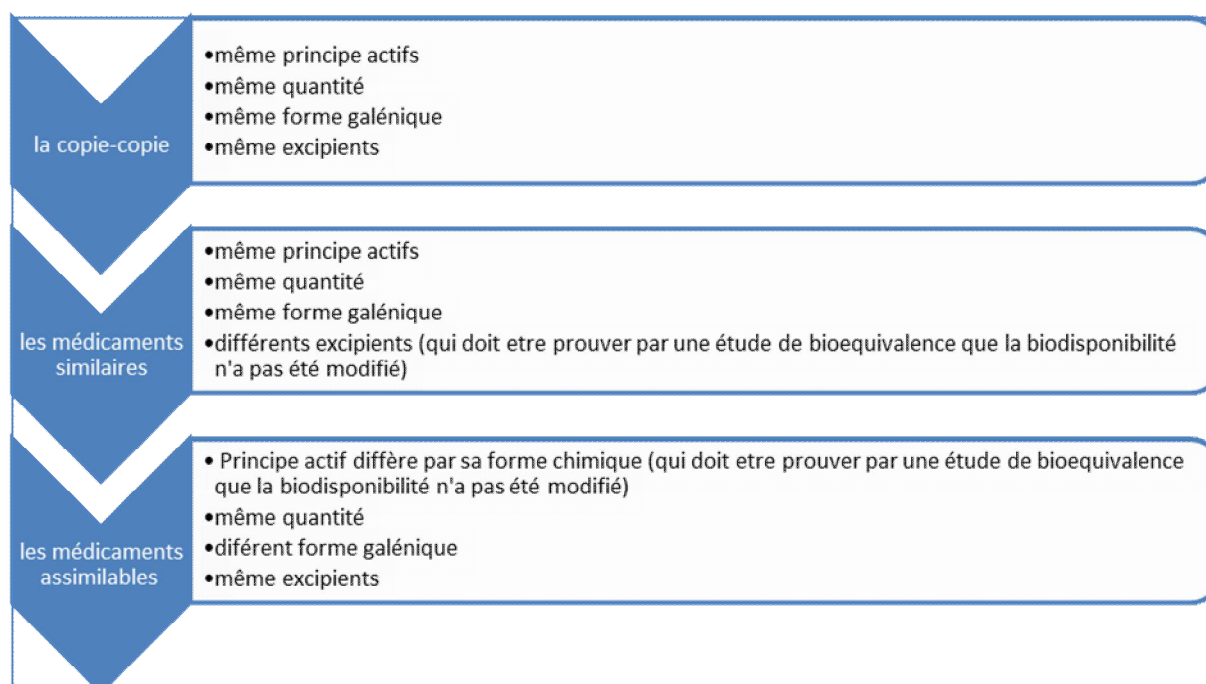


Figure 6: Les différents types de médicaments génériques

### 4. Contrôle des médicaments génériques :

Un produit médicamenteux générique équivalent thérapeutique doit avoir les mêmes caractéristiques de performance, devrait avoir le même effet clinique et le même profil d'innocuité que le produit de référence lorsqu'il est administré aux patients dans les conditions précisées sur l'étiquetage. Pour être considéré comme un produit médicamenteux générique interchangeable, la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit doivent d'abord être approuvées par l'organisme de réglementation compétent. Les trois caractéristiques citées précédemment sont contrôlées lors de la demande d'AMM.

#### 4.1. Qualité :

La qualité d'un produit peut s'écarter de la norme requise, il est donc important d'effectuer des analyses afin de déterminer la qualité. L'analyse d'un produit pharmaceutique implique une évaluation ou un test chimique, physique et parfois microbiologique. L'OMS définit un médicament contrefait ou de faible qualité comme un produit qui est intentionnellement et illégalement mal étiqueté en ce qui concerne son identité et/ou sa source. La contrefaçon de médicaments, de principes actifs pharmaceutiques ou d'étiquettes de produits est une infraction pénale, qui peut mettre en danger la santé des patients.

Les médicaments de faible qualité peuvent :

- ne pas contenir de principe actif
- contenir le mauvais principe actif (par exemple, un antibiotique bon marché au lieu d'un antibiotique coûteux)
- contenir une quantité incorrecte (généralement faible) de principe actif
- être dans un emballage de mauvaise qualité
- être fabriqués à l'aide d'un principe actif ou d'un excipient de mauvaise qualité
- être fabriqués dans des conditions médiocres qui ne respectent pas les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes normes de qualité que celles exigées pour les médicaments de référence. Dans le cadre du processus d'octroi d'AMM des médicaments génériques, les experts scientifiques des autorités de réglementation évaluent chaque demande de produit pharmaceutique pour vérifier que les substances actives et le produit pharmaceutique font l'objet de contrôles de qualité adéquats et qu'ils seront fabriqués conformément aux normes de qualité. Il s'agit aussi des inspections des installations avant la mise sur le marché d'un nouveau produit et régulièrement après son approbation pour s'assurer que les entreprises respectent les exigences des bonnes pratiques de fabrication actuelles [40]. Cependant, l'attention portée à la qualité ne s'arrête pas à l'usine de production. La plupart des médicaments quittent de l'usine à la pharmacie ou à d'autres points de livraison, et la qualité est aussi basée sur une chaîne d'approvisionnement sûre.

Les pharmacopées contiennent des informations chimiques, physiques et microbiologiques utiles sur les substances médicamenteuses, les excipients et les formes de dosage. Les exemples incluent les structures et les formules moléculaires, les masses moléculaires relatives, les points de fusion et d'ébullition, les données spectroscopiques et la solubilité dans divers solvants. Les monographies pharmaceutiques des médicaments constituent les modèles sur lesquels les essais des produits non pharmaceutiques sont fondés lorsqu'un contrôle général de leur qualité est nécessaire. Les spécifications pharmaceutiques typiques pour les formes de dosage comprennent les types de tests suivants afin de garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité :

- Test d'identité pour confirmer l'identité du ou des principes actifs et, le cas échéant, d'autres constituants importants (par exemple, les conservateurs).
- Dosage du ou des principes actifs et, le cas échéant, d'autres constituants
- Homogénéité (par exemple, uniformité du contenu pour les comprimés et les capsules)
- Libération du principe actif de la formulation (Dissolution)
- Impuretés liées au médicament et autres contaminants
- Tests microbiologiques (par exemple, tests de stérilité pour les produits injectables et ophtalmiques)

La qualité des médicaments génériques est contrôlée aussi bien les matières premières (principes actifs et excipients), le produit fini que les méthodes de fabrications à travers l'inspection des bonnes pratiques de fabrication. Le contrôle analytique des médicaments est assuré par des tests physicochimiques et pharmaco-techniques. Les résultats sont comparés à des spécifications bien définies.

Étant donné que le produit de référence (généralement le produit princeps ou de l'innovateur) vendu dans différents pays peut ne pas être bioéquivalent l'un à l'autre, chaque marché national a des réglementations qui déterminent quel produit de référence doit être utilisé lors du développement et de l'approbation du médicament générique [41] .

## **4.2. Efficacité (Bioéquivalence et biodisponibilité) :**

### **4.2.1. Principe des études de Bioéquivalence**

L'efficacité du médicament générique est assurée par des études de Biodisponibilité et de bioéquivalence in vitro ou in vivo selon le cas par rapport à un médicament de référence. Le médicament de référence répertorié est un médicament approuvé dont les nouvelles versions génériques sont comparées pour montrer qu'elles sont bioéquivalences du point de vue Pharmacocinétiques/Pharmacodynamiques. La Biodisponibilité étant le taux et la mesure dans laquelle le principe actif ou la fraction active est absorbée par un produit pharmaceutique et devient disponible sur le site d'action. La Bioéquivalence est l'absence de différence significative dans le taux et la mesure dans laquelle le principe actif ou la fraction active dans des équivalents pharmaceutiques ou des alternatives pharmaceutiques devient disponible sur le site d'action du médicament lorsqu'il est administré à la même dose molaire dans des conditions similaires dans le cadre d'une étude conçue de manière appropriée

Par rapport à un médicament d'origine, un médicament générique doit démontrer qu'il [39] :

- (a) contient les mêmes ingrédients actifs ;
- (b) est identique en termes de concentration, de forme posologique et de voie d'administration ;
- (c) est bioéquivalent ;
- (d) a les mêmes indications d'utilisation clinique ;
- (e) répond aux mêmes exigences de lot en matière d'identité, de concentration, de pureté et de qualité ; et
- (f) est fabriqué conformément aux mêmes règlements

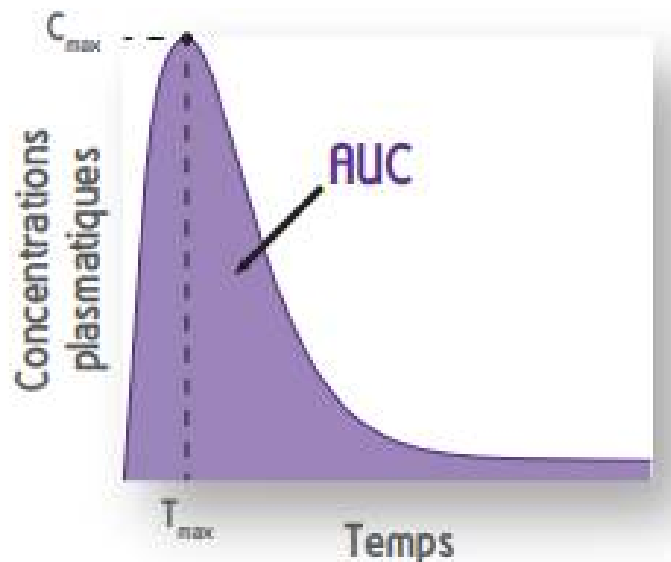
Les concepts de biodisponibilité et de bioéquivalence constituent l'aspect le plus important du développement des médicaments génériques. Selon le concept de bioéquivalence, si un médicament contient un ingrédient actif chimiquement identique et qu'il est délivré au site d'action au même rythme et dans la même mesure qu'un autre médicament, il est considéré comme cliniquement équivalent et peut être substitué à ce médicament.[39]

La biodisponibilité fait référence au taux et à la mesure dans laquelle le principe actif est absorbé par un produit pharmaceutique. La concentration maximale du médicament ( $C_{max}$ ) est le paramètre utilisé pour caractériser le taux d'absorption. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament en fonction du temps est le paramètre utilisé pour caractériser l'étendue de l'absorption du médicament.

La bioéquivalence signifie qu'il y a un taux et un degré équivalents d'absorption du même ingrédient actif de deux ou plusieurs médicaments. Pour qu'un médicament générique soit approuvé, la  $C_{max}$  et l'air sous la courbe doivent toutes deux varié uniquement dans une certaine limite par rapport à celles du médicament princeps.[42]

La bioéquivalence entre deux médicaments signifie une équivalence de leur biodisponibilité. La démonstration de la bioéquivalence entre deux médicaments repose donc sur la comparaison de leurs biodisponibilités obtenues suite à l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration.

La comparaison des biodisponibilités de deux formulations repose principalement sur deux paramètres pharmacocinétiques qui sont la concentration maximale en principe actif (notée  $C_{max}$ ) observée dans le plasma après administration orale et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée ASC)



**Figure 7:** Courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

L'Aire sous la courbe (ASC) représente l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. C<sub>max</sub> représente la concentration plasmatique maximale et T<sub>max</sub> le temps correspondant au C<sub>max</sub>. Lorsque deux formulations conduisent à des profils pharmacocinétiques « similaires » suite à une même dose administrée, elles sont dites bioéquivalentes et sont de ce fait considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique.

Les études de bioéquivalence sont généralement recommandées en utilisant les paramètres suivants, énumérés par ordre de préférence [43]:

- Études pharmacocinétiques
- Études pharmacodynamiques
- Études cliniques comparatives
- Études de dissolution in vitro

#### **4.2.2. Études pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique est une étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. [44] Les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament sont déterminés afin d'obtenir des informations pour le choix de la voie d'administration et pour l'adaptation posologique du futur médicament.

On distingue 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- Absorption
- Diffusion dans l'organisme
- Métabolisme
- Élimination de l'organisme

Les études à dose unique pour documenter la bioéquivalence ont été préférées parce qu'elles sont généralement plus sensibles dans l'évaluation de la libération in vivo de la substance médicamenteuse du produit pharmaceutique par rapport aux études à doses multiples.

Voici les circonstances qui exigent une étude à doses multiples/une pharmacocinétique à l'état stable :

- Pharmacocinétique dépendant de la dose ou du temps.
- Pour les produits à libération modifiée pour lesquels la fluctuation de la concentration plasmatique sur un intervalle de dosage à l'état stable doit être évaluée.
- Si des problèmes de sensibilité empêchent des mesures suffisamment précises de la concentration plasmatique après l'administration d'une dose unique.
- Si la variabilité intra-individuelle de la concentration plasmatique ou de la disposition empêche la possibilité de démontrer la bioéquivalence dans une étude à dose unique de taille raisonnable et si cette variabilité est réduite à l'état d'équilibre.
- Lorsqu'une étude à dose unique ne peut pas être menée chez des volontaires sains pour des raisons de tolérance, et qu'une étude à dose unique n'est pas réalisable chez les patients.
- Lorsque le médicament a une longue demi-vie d'élimination terminale et que les concentrations sanguines après une dose unique ne peuvent être suivies pendant une période suffisante.
- Pour les médicaments qui induisent leur propre métabolisme ou qui présentent une grande variabilité intra-individuelle.
- Pour les produits combinés pour lesquels le rapport entre le plasma La concentration des différentes substances est important.
- Si le médicament est susceptible de s'accumuler dans l'organisme
- Pour les préparations à enrobage entérique dans lesquelles l'enrobage est innovant.

Dans des circonstances normales, le sang devrait être le liquide biologique échantillonné pour mesurer les concentrations de médicaments. La plupart des médicaments peuvent être mesurés dans le sérum ou le plasma ; cependant, pour certains médicaments, le sang entier (par exemple, le tacrolimus) peut être plus approprié pour l'analyse. Si les concentrations sanguines sont trop faibles pour être détectées et qu'une quantité importante (40%) du médicament est éliminée inchangée dans l'urine, l'urine peut servir de fluide biologique à échantillonner (par exemple, l'acide alendronique).

### 4.2.3. Études pharmacodynamiques

Dans ce cas, la biodisponibilité peut être mesurée et la bioéquivalence établie sur la base d'une étude pharmacodynamique, à condition qu'un critère pharmacodynamique approprié soit disponible. L'évaluation pharmacodynamique est la mesure de l'effet sur un processus physiopathologique, comme une fonction du temps, après l'administration de deux produits différents pour servir de base à l'évaluation de la bioéquivalence.

Les autorités de réglementation demandent au demandeur de l'AMM de justifier l'utilisation des effets/paramètres pharmacodynamiques pour l'établissement des critères d'évaluation de la bioéquivalence. Ces études deviennent généralement nécessaires dans deux conditions :

1) si le médicament et/ou le(s) métabolite(s) dans le plasma ou l'urine ne peuvent pas être analysés quantitativement avec une précision et une sensibilité suffisante ;

2) si la mesure de la concentration du médicament ne peut pas être utilisée comme critère de substitution pour la démonstration de l'efficacité et de la sécurité du produit pharmaceutique particulier. Les autres spécifications importantes pour les études pharmacodynamiques sont les suivantes :

- i) une relation dose-effet doit être démontrée ;
- ii) des mesures suffisantes doivent être prises pour fournir un profil de réponse pharmacodynamique approprié ;
- iii) la courbe dose-effet complète doit rester inférieure à la réponse physiologique maximale ;
- iv) toutes les mesures/méthodes pharmacodynamiques doivent être validées pour leur spécificité, leur précision et leur reproductibilité.

Parmi les exemples de ces études pharmacodynamiques figurent les médicaments à action locale et les médicaments à inhalation orale, tels que les inhalateurs-doseurs et les inhalateurs de poudre sèche, ainsi que les médicaments dermatologiques à application topique, tels que les crèmes et les pommades. Les médicaments bronchodilatateurs, tels que les inhalateurs-doseurs d'albutérol, entraînent une relaxation des muscles lisses des voies respiratoires. [45] [46]

#### **4.2.4. Études de bioéquivalence in vitro : la dissolution comparative**

Plus récemment, un système de classification des produits biopharmaceutiques (BCS) a classé les substances médicamenteuses selon qu'elles présentent une solubilité et une perméabilité élevées ou faibles et les produits pharmaceutiques selon qu'ils présentent une dissolution rapide.

Selon cette approche, les substances médicamenteuses peuvent être classées en quatre classes :

- très soluble et très perméable ;
- hautement perméables et peu solubles ;
- très soluble et peu perméable ;
- faiblement soluble et peu perméable.

En utilisant cette approche de classification biopharmaceutique (BCS), une substance médicamenteuse hautement perméable et très soluble formulée en un produit médicamenteux se dissolvant rapidement peut ne nécessiter que des études de dissolution in vitro pour établir la bioéquivalence.

Les tests de dissolution peuvent également être utilisés pour réduire le nombre d'études in vivo dans d'autres circonstances, et pour :

- évaluer la qualité lot à lot et soutenir la libération des lots ;
- assurer le contrôle des processus et l'assurance qualité ;
- évaluer la nécessité d'études bioéquivalence supplémentaires relatives aux changements mineurs après l'approbation, lorsqu'elles fonctionnent comme un signal de bioéquivalence. Le large spectre des spécifications des études in vitro de la bioéquivalence a été fourni par chaque autorité réglementaire.

#### **4.2.5. Études cliniques comparatives in vivo de Biodisponibilité et de Bioéquivalence**

L'étude de la bioéquivalence a comme objectif de mesurer et de comparer les performances de formulation entre deux ou plusieurs produits pharmaceutiques équivalents.

La performance de la formulation est définie comme la libération de la substance médicamenteuse du produit pharmaceutique conduisant à la biodisponibilité de la substance médicamenteuse.[47] et conduisant finalement à un ou plusieurs effets pharmacologiques, à la fois désirables et indésirables. Si les performances de formulation de deux produits sont équivalentes, les effets cliniques, dans la plage de variabilité clinique normale, doivent également être équivalents. C'est le même principe qui conduit à une réponse équivalente de différents lots du produit princeps.

Les études pharmacocinétiques sont le plus souvent préférées pour évaluer la bioéquivalence des produits pharmaceutiques, où les niveaux de médicament peuvent être facilement déterminés dans un fluide biologique accessible (comme le plasma, le sang, l'urine). Les deux principales méthodes pharmacocinétiques utilisées pour évaluer la bioéquivalence sont

- Études au niveau du plasma et en temps réel
- Études sur l'excrétion urinaire

La définition légale de la Bioéquivalence, exprimée en taux et l'étendue de l'absorption de la fraction ou du principe actif sur le site d'action, met l'accent sur l'utilisation de mesures pharmacocinétiques pour indiquer la libération de la substance médicamenteuse du produit médicamenteux avec absorption dans la circulation systémique.

Les orientations réglementaires recommandent que les mesures de l'exposition systémique soient utilisées pour refléter cliniquement des différences importantes entre les produits d'essai et de référence dans les études de biodisponibilité et de bioéquivalence. [48] Ces mesures comprennent :

- l'exposition totale
- l'exposition de pointe
- l'exposition précoce

Des études à dose unique pour documenter la bioéquivalence ont été préférées parce qu'elles sont généralement plus sensibles dans l'évaluation de la libération in vivo de la substance médicamenteuse par rapport à des études à doses multiples.

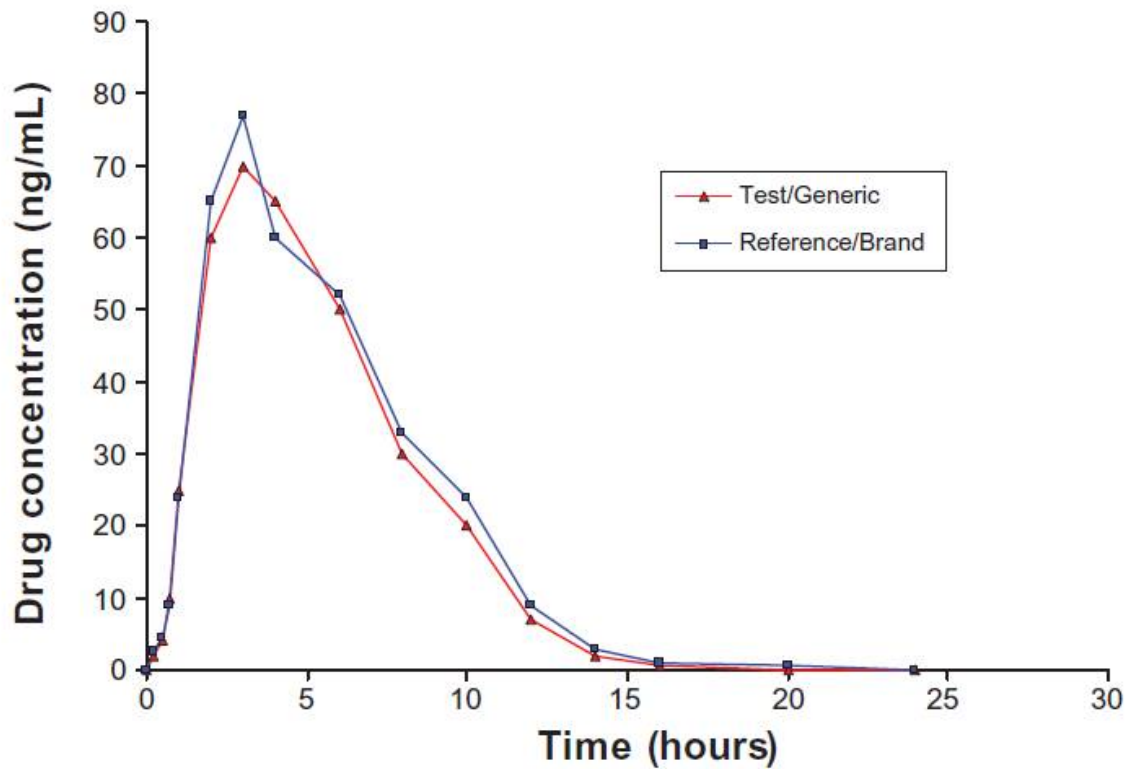
Les études de bioéquivalence sont donc une partie vitale du développement de médicaments. L'approche de bioéquivalence moyenne est la méthode standard d'évaluation pour déterminer si le produit générique est bioéquivalent au produit innovateur.

Ainsi les fabricants qui demandent l'autorisation de commercialiser un produit médicamenteux générique doivent soumettre des données démontrant que la formulation générique offre le même taux et le même degré d'absorption qu'au produit pharmaceutique innovateur (c'est-à-dire qu'elles sont bioéquivalente). [41]

Les variations de la biodisponibilité des médicaments sont responsables de certains cas d'échecs thérapeutiques et il existe une méthodologie analytique permettant de mener des études de biodisponibilité chez l'homme.

L'évaluation statistique des études de bioéquivalence de médicaments à action systémique est basée sur l'analyse des concentrations de médicaments dans le sang ou le plasma/sérum. Le taux d'absorption des médicaments est basé sur les concentrations maximales de médicaments ( $C_{max}$ ). L'étendue de l'absorption du médicament est basée sur la surface sous la concentration du médicament en fonction du profil temporel (air sous la courbe). En général, on évalue à la fois l'air sous la courbe déterminée jusqu'au dernier temps d'échantillonnage mesurable (air sous la courbe $0-t$ ) et l'air sous la courbe extrapolée à l'infini (air sous la courbe $\infty$ ).

Les valeurs moyennes de l'air sous la courbe et de la  $C_{max}$  du produit générique devaient se situer à  $\pm 20\%$  de celles du produit princeps. En outre, les profils de concentration plasmatique en fonction du temps pour les produits à libération immédiate devaient être raisonnablement superposables. C'est-à-dire que l'objectif de l'analyse de bioéquivalence est d'établir si les moyens de test et de référence sont équivalents, en d'autres termes, la différence entre les deux moyens est-elle une différence acceptable.

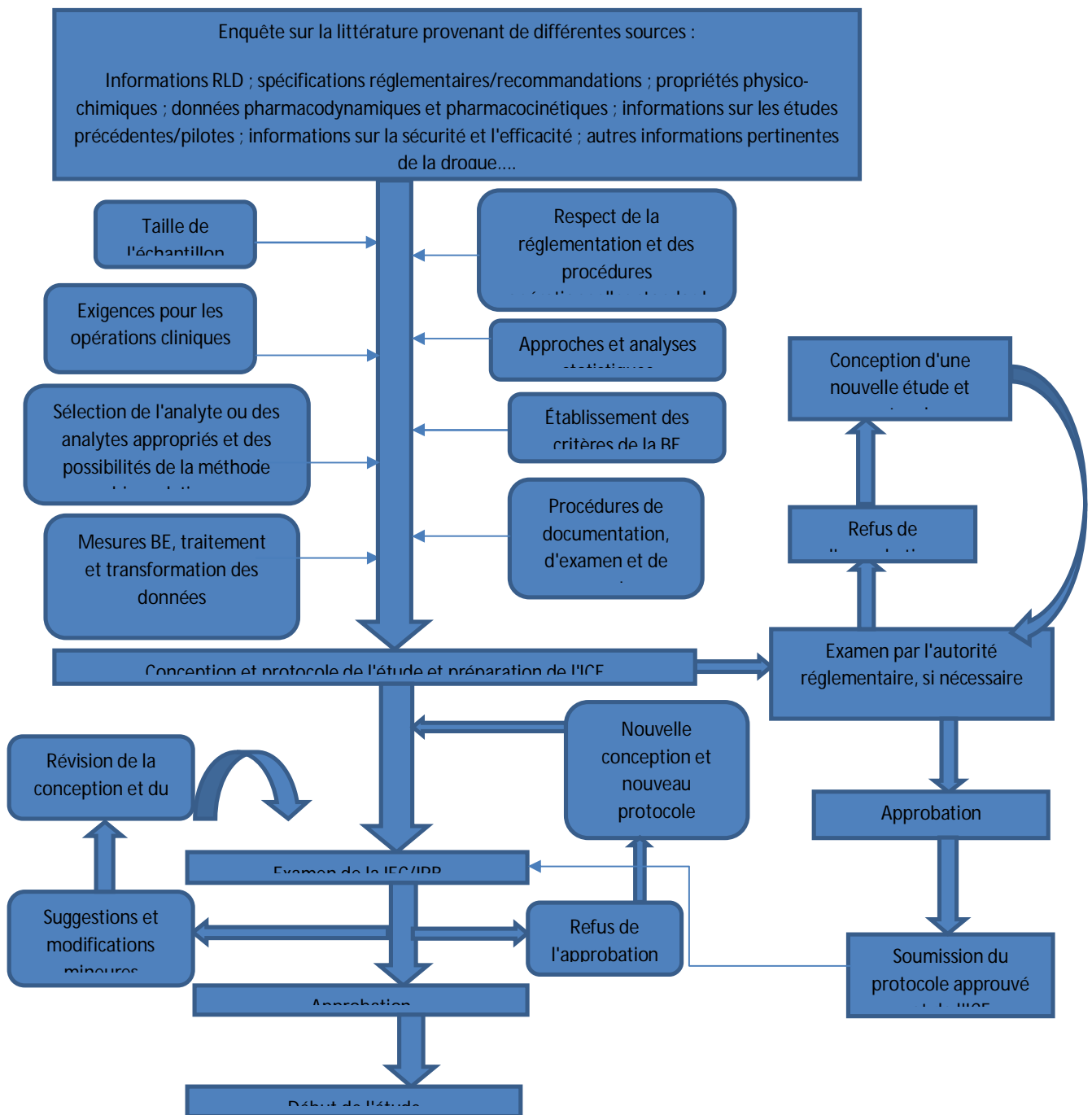


**Figure 8: Profil général de bioéquivalence des produits génériques par rapport aux produits princeps.**

#### **4.2.5.1. Déroulement des études de bioéquivalence in vivo :**

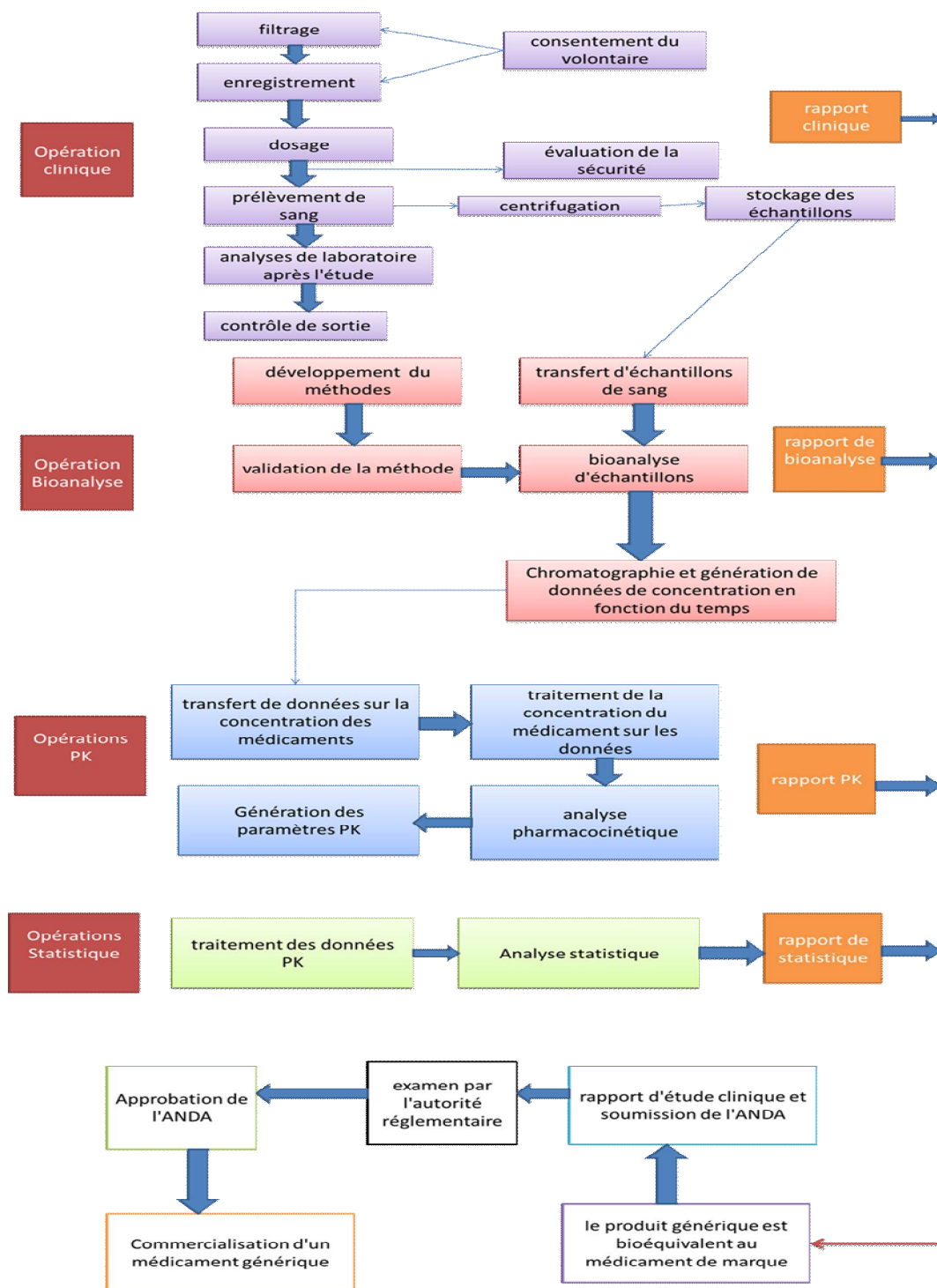
Les considérations générales pour l'avancement de la conduite des études de la bioéquivalence sont les suivantes :

- Conception et protocole de l'étude.
- La bioanalyse.
- Sélection de l'analyte ou des analytes appropriés.
- Mesure de la bioéquivalence et traitement des données.
- Approches et analyses statistiques.



**Figure 9:** Brève procédure de conception d'une étude de bioéquivalence et d'approbation du protocole. (Abbreviations: BE, bioéquivalence; ICF, informed consent form; IEC, independent ethics committee; IRB, institutional review board; RLD, reference listed drug)

Conception de l'étude : [49]



**Figure 10:** Brève présentation de l'étude sur les flux de travail en matière de biodisponibilité et de bioéquivalence

#### 4.2.5.2. Dérogation aux études de bioéquivalence in vivo :

Les études comparatives de biodisponibilité/bioéquivalence ont joué un rôle essentiel dans l'étude de l'impact des changements de formulation sur la biodisponibilité des médicaments. Cependant, ces études génèrent un coût éthique et économique qui peut limiter l'étude complète des facteurs (par exemple, le processus de fabrication ou la formulation/les excipients) qui affectent la biodisponibilité des médicaments et leurs mécanismes sous-jacents. [50]

D'un point de vue réglementaire, les études de bioéquivalence chez l'homme ne sont requises que si elles sont nécessaires pour garantir l'équivalence thérapeutique. Par conséquent, une dérogation aux études de bioéquivalence in vivo (appelée "biowaiver") peut être accordée dans certaines situations :

- a) Il n'est pas nécessaire de démontrer la bioéquivalence pour les dosages supplémentaires si le dosage le plus sensible (s'il est éthiquement acceptable) pour détecter les différences de biodisponibilité a montré une bioéquivalence avec le dosage correspondant du produit de référence, à condition que tous les dosages soient fabriqués avec le même procédé de fabrication, que certaines conditions soient remplies en ce qui concerne la composition et que tous les dosages présentent des profils de dissolution similaires. La composition des différents dosages doit être qualitativement identique et la composition quantitative doit être : (i) quantitativement proportionnelle, (ii) constante lorsque seule la quantité de médicament change si la quantité de médicament pour tous les dosages est inférieure à 5 % du poids du noyau du comprimé, Ou (iii) constante comme dans le cas précédent, mais la différence de quantité de médicament peut être compensée par le diluant pour obtenir des comprimés de même poids dans tous les dosages.
- b) Formes de dosage où le médicament est déjà libéré au moment de l'administration (par exemple, solution orale, granule pour solution orale, comprimé effervescent, solution pour injection, etc.) et où la forme de dosage ne contient pas d'excipients susceptibles d'affecter la biodisponibilité.

- c) Formes de dosage orales solides à libération immédiate contenant certains types de médicaments et présentant des profils de dissolution similaires et suffisamment rapides selon le système de classification biopharmaceutique (BCS-based biowaiver).
- d) Les variations ou les changements postérieurs à l'approbation (par exemple, la composition de l'excipient, le procédé de fabrication, etc.) peuvent être acceptés sur la base d'essais de dissolution in vitro, sans qu'il soit nécessaire de réaliser une étude de bioéquivalence in vivo, si le type et l'étendue de la variation ne sont pas considérés comme affectant la biodisponibilité du produit. Les critères de la FDA pour les formes de dosage à libération immédiate sont basés sur la classification BCS du médicament et l'ampleur de la variation. Au contraire, dans l'UE, les critères sont moins clairs et ne comportent aucune évaluation quantitative du changement. Dans les deux régions, une telle dérogation suppose que, dans la gamme des changements acceptables, les excipients n'affectent pas la perméabilité ou la physiologie gastro-intestinale, et que tous leurs effets peuvent être détectés par des tests de dissolution in vitro.

### **4.3. Sécurité**

Certes le médicament générique dispose de la même composition qualitative et quantitative en substance active et en excipients, mais la provenance et la nature de ces derniers ne garantissent pas systématiquement l'innocuité du médicament pris comme étant produit fini.

#### **4.3.1. Problématique de la sécurité du médicament générique**

##### **4.3.1.1. Impact des excipients sur la biodisponibilité :**

L'excipient utilisé pour la formulation d'un médicament générique peut différer de celui de sa référence. [51] La plupart des excipients pharmaceutiques utilisés dans les formes de dosage orales à libération immédiate sont traditionnellement considérés comme "inertes".

Le critère alternatif, défini dans la ligne directrice de l'OMS et utilisé dans les monographies BCS biowaivers, qui affirme que les excipients présents dans les produits génériques des pays de l'ICH n'affectent pas la biodisponibilité s'ils sont utilisés en quantités normales.

Mais cela dit qu'il faut tout de même beaucoup de prudence pour l'évaluation des études de bioéquivalence in vivo, car ceci peut ne pas être justifié.

On peut le voir dans l'exemple où le fait que de petites quantités de sorbitol (7, 50 ou 60 mg) affecte la biodisponibilité de la rispéridone, un médicament de classe I, en solution orale, contrairement à ce qui est indiqué dans les lignes directrices de l'US-FDA.

Un autre exemple suggère, contrairement à ce qui est indiqué dans la ligne directrice de l'US-FDA BCS sur les biodisponibilités, qu'une petite quantité de laurylsulfate de sodium (SLS) (3,64 mg) affecte la biodisponibilité des comprimés de rispéridone, bien que le produit de référence comprenne également du SLS en quantité comprise dans la fourchette normale pour ce type de forme de dosage.

Un exemple de comprimés d'alendronate (un médicament de classe III), où 4 mg de SLS augmentent la biodisponibilité de plus de 5 fois, bien qu'un produit générique aux États-Unis contienne du SLS. Enfin, un autre exemple illustre qu'une différence de 2 mg de SLS peut affecter la biodisponibilité d'un produit générique d'un médicament de classe II, même si le SLS est contenu dans le produit de comparaison, et dans tous les cas sa quantité était dans la fourchette normale. Par conséquent, les dérogations aux études de bioéquivalence in vivo (par exemple, les dérogations BCS, les dérogations pour certaines formes de dosage en solution au moment de l'administration et les variations dans la composition de l'excipient) doivent être évaluées avec plus de prudence. [51]

L'effet qu'un certain excipient peut avoir sur l'absorption des médicaments ne peut pas être généralisé pour tous les médicaments d'une classe de BCS. L'effet de l'excipient et l'ampleur de l'effet ne dépendent pas seulement de la dose, mais aussi du médicament (puisque un effet a été détecté avec certains médicaments de la classe I), de la formulation (puisque d'autres excipients "inertes" peuvent moduler l'effet de l'excipient "actif") et du sujet (puisque de petites quantités peuvent affecter l'absorption dans une sous-population de patients), ce qui remet en question l'interchangeabilité de ces produits génériques dans l'ensemble de la population de patients.

#### **4.3.1.2. Excipient à effet notoire :**

Les excipients à effet notoire sont principalement ceux à l'origine des effets secondaires pour les patients sensibles. La différence observée au niveau des excipients doit être inertes et inactives, que ce soit envers le principe actif, le conditionnement et le patient c'est-à-dire qu'ils ne doivent pas avoir une activité pharmacologique et toxique.

Toutefois cette diversité des compositions en excipients peut être avantageux ou non pour le patient, comme par exemple avec un goût différent mieux accepté, une différence de taille (un comprimé plus petit peut être plus facile à avaler mais plus difficilement sécable) ou de forme (les gélules étant généralement plus faciles à avaler que les comprimés).

Ces excipients peuvent présenter des effets notoires car ils ne seront pas toujours supportés par tout le monde. Ceux-ci doivent être pris en compte lors de la substitution d'un princeps. « Par exemple, le lactose, excipient fréquemment utilisé dans la confection de comprimés. Il est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires), mais il peut également entraîner des variations de glycémie et doit être pris en compte dans l'apport énergétique journalier pour des quantités supérieures à 5g/j. » [52]

Cela peut être aussi un avantage pour les laboratoires du fait d'économisés en utilisant des substances moins onéreuses que celles contenues dans le princeps. Concernant la différence observée au niveau de la forme pharmaceutique, ils sont considérés comme équivalentes, dans la condition où les génériques et son princeps appartiennent à la même catégorie de formes pharmaceutiques à libération modifiée et qu'elles ne présentent pas de propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.

#### **4.3.2. La maîtrise de la sécurité du médicament en pré et post-AMM**

Les autorités de réglementation prennent plusieurs mesures pour garantir la sécurité avant et après l'approbation d'un médicament nouveau ou générique. Lorsqu'une demande d'AMM de médicament générique est soumise, l'autorité de réglementation qui est au Maroc la Direction du médicament et de la Pharmacie à travers le Ministère de la santé, procède à un

examen approfondi des données présentées par le demandeur et évalue les informations obtenues par ses enquêteurs lors de l'inspection des installations d'essai et de fabrication correspondantes, afin de s'assurer que chaque médicament générique est sûr, efficace, de haute qualité et substituable au médicament de marque. Les inspecteurs surveillent aussi en permanence tous les produits pharmaceutiques approuvés, y compris les génériques, pour s'assurer que les médicaments à tous les niveaux de la chaîne d'approvisionnement, des ingrédients pharmaceutiques actifs (API) aux produits vendus aux consommateurs, sont sûrs, efficaces et de haute qualité.

Avant la Mise sur le marché du médicament générique, le demandeur d'AMM dépose un plan de gestion de risque qui fait partie intégrante du dossier CTD. Le plan de gestion de risque est l'ensemble d'activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permet, dans une démarche proactive de mieux caractériser et de quantifier les risques d'un médicament, d'obtenir des informations manquantes lors de l'AMM, de prévenir et minimiser les risques d'un médicament et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. Le plan de gestion de risque est une exigence réglementaire pour l'industrie pharmaceutique et suit une structure standardisée.

En collaboration avec les centres nationaux de pharmacovigilance, les autorités de réglementation hébergeant les commissions nationales de pharmacovigilance, surveillent et enquêtent également sur les rapports d'effets indésirables ou autres réactions des patients. Les enquêtes peuvent conduire à des changements dans la façon dont un produit (de marque et générique) est utilisé ou fabriqué, par exemple à la mise à jour des résumés des caractéristiques du produit, ou à des prises de décision communiquées au niveau national ou international faisant parties d'un plan de minimisation de risque. Dans ce dernier cas, des recommandations sont émises à l'endroit des professionnels de la santé et au public si le besoin s'en fait sentir.

#### 4.4. Instituts de santé responsables

**Tableau 1:** Les autorités de régulation de divers pays et organisations internationales

Pays	Autorité de régulation	Site web
<b>India</b>	Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO)	<a href="http://cdsco.nic.in/">http://cdsco.nic.in/</a>
<b>Unites States</b>	US Food and Drug Administration (FDA)	<a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a>
<b>Europe</b>	European Medicines Agency (EMA)	<a href="http://www.ema.europa.eu/">http://www.ema.europa.eu/</a>
<b>France</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	<a href="http://www.afssaps.fr/">http://www.afssaps.fr/</a>
<b>Germany</b>	Federal Institute for Drugs and Medical Devices	<a href="http://www.bfarm.de/">http://www.bfarm.de/</a>
<b>United Kingdom</b>	Medicines and Health care products Regulatory Agency (MHRA)	<a href="http://www.mhra.gov.uk/">http://www.mhra.gov.uk/</a>
<b>Canada</b>	Health Canada	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/">http://www.hc-sc.gc.ca/</a>
<b>South Africa</b>	Medicines Control Council (MCC)	<a href="http://www.mccza.com/">http://www.mccza.com/</a>
<b>Australia</b>	Therapeutic Goods Administration (TGA)	<a href="http://www.tga.gov.au/">http://www.tga.gov.au/</a>
<b>Korea</b>	Korea Food and Drug Administration (K-FDA)	<a href="http://www.kfda.go.kr/">http://www.kfda.go.kr/</a>
<b>Mexico</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.salud.gob.mx/">http://www.salud.gob.mx/</a>
<b>Japan</b>	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	<a href="http://www.pmda.go.jp/">http://www.pmda.go.jp/</a>
<b>People's Republic of China National</b>	Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products	<a href="http://www.nicpbp.org.cn/cmsweb/">http://www.nicpbp.org.cn/cmsweb/</a>
<b>New Zealand</b>	Medicines and Medical Devices Safety Authority (MEDSAFE)	<a href="http://www.medsafe.govt.nz/">http://www.medsafe.govt.nz/</a>
<b>Malaysia</b>	National Pharmaceutical Control Bureau	<a href="http://portal.bpfk.gov.my/">http://portal.bpfk.gov.my/</a>
<b>Hong Kong</b>	Department of Health	<a href="http://www.dh.gov.hk/">http://www.dh.gov.hk/</a>

<b>Fiji</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.health.gov.fj/">http://www.health.gov.fj/</a>
<b>Indonesia</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.depkes.go.id/">http://www.depkes.go.id/</a>
<b>Singapore</b>	Health Sciences Authority (HAS)	<a href="http://www.hsa.gov.sg">http://www.hsa.gov.sg</a>
<b>Sri Lanka</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.health.gov.lk/">http://www.health.gov.lk/</a>
<b>Armenia</b>	Scientific Center of Drug and Medical Technologies Expertise (SCDMTE)	<a href="http://www.pharm.am/">http://www.pharm.am/</a>
<b>Taiwan</b>	Department of Health (DOH)	<a href="http://www.doh.gov.tw/">http://www.doh.gov.tw/</a>
<b>Belgium</b>	Pharmaceutical Inspectorate	<a href="http://afigp.fgov.be/">http://afigp.fgov.be/</a>
<b>Bulgaria</b>	Drug Agency	<a href="http://www.bda.bg/">http://www.bda.bg/</a>
<b>Czech Republic State</b>	Institute for Drug Control	<a href="http://www.sukl.cz/">http://www.sukl.cz/</a>
<b>Finland</b>	National Agency for Medicines	<a href="http://www.nam.fi/">http://www.nam.fi/</a>
<b>Greece</b>	National Organization for Medicines	<a href="http://www.eof.gr/">http://www.eof.gr/</a>
<b>Iceland</b>	Icelandic Medicines Agency (IMA)	<a href="http://www.imca.is/">http://www.imca.is/</a>
<b>Ireland</b>	Medicines Board	<a href="http://www.imb.ie/">http://www.imb.ie/</a>
<b>Italy</b>	National Institute of Health	<a href="http://www.iss.it/">http://www.iss.it/</a>
<b>Netherlands</b>	Medicines Evaluation Board	<a href="http://www.cb-g-meb.nl/">http://www.cb-g-meb.nl/</a>
<b>Norway Norwegian</b>	Medicines Agency	<a href="http://www.legemiddelverket.no/">http://www.legemiddelverket.no/</a>
<b>Poland Drug Institute</b>		
<b>Spain</b>	Spanish Drug Agency	<a href="http://www.msc.es/">http://www.msc.es/</a>
<b>Sweden</b>	Medical Products Agency	
<b>Switzerland</b>	Swiss Agency for Therapeutic Products	<a href="http://www.swissmedic.ch/">http://www.swissmedic.ch/</a>
<b>Israel</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.health.gov.il/">http://www.health.gov.il/</a>
<b>Saudi Arabia</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.moh.gov.sa/">http://www.moh.gov.sa/</a>
<b>United Arab Emirates</b>	Federal Department of Pharmacies	<a href="http://www.uae.gov.ae/">http://www.uae.gov.ae/</a>
<b>Kenya</b>	Ministry of Health	
<b>Namibia</b>	Ministry of Health and Social Services	<a href="http://www.healthforall.net/grnmhs/s/">http://www.healthforall.net/grnmhs/s/</a>
<b>Tanzania</b>	Ministry of Health	<a href="http://www.tanzania.go.tz/">http://www.tanzania.go.tz/</a>
<b>Zimbabwe</b>	Ministry of Health and Child Welfare	<a href="http://www.gta.gov.zw/health.html">http://www.gta.gov.zw/health.html</a>
<b>Brazil</b>	National Health Surveillance Agency (ANVISA)	<a href="http://www.anvisa.gov.br/">http://www.anvisa.gov.br/</a>
<b>Colombia</b>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos Y Alimentos (INVIMA)	<a href="http://web.invima.gov.co/">http://web.invima.gov.co/</a>

Organisation international:

- International Conference on Harmonisation (ICH) <http://www.ich.org/>
- World Health Organization (WHO) <http://www.who.int/>
- Global GMP Harmonization by Japan  
<http://www.nihs.go.jp/drug/section3/hiyama070518-3.pdf>
- European Union (European Commission and EMEA) <http://www.ema.europa.eu/>
- Global Harmonization Task Force (GHTF) <http://www.ghtf.org/>
- Association of Southeast Asian Nations Consultative
- Committee for Standards and Quality ASEAN <http://www.aseansec.org/>

### **III. Aspect réglementaire**

#### **1. Cadre juridique**

La commercialisation du médicament générique se fait que lorsque la protection du brevet du médicament princeps touche à sa fin. Mais il faut également que le laboratoire producteur du médicament générique passe par les procédures administratives nécessaires à la mise sur le marché du médicament : la demande et la constitution d'un dossier d'AMM. Les médicaments génériques subissent des contrôles tout au long de leurs productions et aussi après sa commercialisation tout comme les princeps. Leurs prescriptions et leurs délivrances répondent également aux mêmes exigences que celle des médicaments princeps, avec cependant quelques mesures supplémentaires mises en place afin d'en sécuriser et promouvoir l'utilisation.

#### **1.1. Exigences du processus d'octrois d'AMM des médicaments de référence par rapport au générique**

##### **1.1.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

Pour être mise sur le marché, toutes les spécialités pharmaceutiques et tous les autres médicaments fabriqués industriellement y compris les génériques doit obligatoirement avoir une autorisation de mise sur le marché [53] [54]

La demande de l'autorisation de la mise sur le marché doit être accompagnée d'un dossier d'AMM appelé CTD (Common Technical Document). Pour un médicament de référence le dossier CTD comprend 5 modules : Données administratives, Résumé du Dossier, Données chimiques et Pharmacologiques, Données toxicologiques, Données cliniques complète. Alors que le dossier du médicament générique est exonérer du module 4 (Données toxicologiques) et le module 5 est remplacé par les études de bioéquivalence.

Cela donne une large économie d'essai au générique mais doit en contrepartie démontrer la bioéquivalence de son produit par les essais appropriés. Ils compareront les compositions, les caractéristiques physico-chimiques et les bioéquivalences.

Pour assurés la qualité pharmaceutique du produit, le demandeur va devoir se conformer aux spécifications et mener les études conformément aux nombreuses guidelines techniques qui ont été élaborées dans le cadre de la conférence internationale d'Harmonisation (ICH) et à l'ensemble des normes décrites dans la Pharmacopée européenne ou américaine que ce soit pour les formes pharmaceutiques, les principes actifs ou les excipients. Que ce soit générique ou référence, le degré d'exigence et de précisions sont les mêmes. Le demandeur doit aussi réaliser des audits pour s'assurer de la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) - engagement du fabricant sur ce point dans le dossier d'AMM.

Pour les demandes d'AMM de générique, la démonstration de la bioéquivalence se fait *in vivo*, dans le but de montré une équivalence de la qualité biopharmaceutique entre les deux produits à comparées (dont l'homme est utilisé comme modèle), permettant ainsi de rapporter les données cliniques du produit de référence au produit générique.

Dans certains cas le laboratoire producteur du générique peut être dispensé de fournir les études de bioéquivalence :

- Pour les solutions parentérales administrées par voie intraveineuse et les solutions administrées par voie orale ainsi que les élixirs et les sirops, les études de bioéquivalence *in vivo* ne sont pas obligatoires. On considère en effet que compte tenu de leur forme pharmaceutique, des caractéristiques physico chimiques du principe actif, et de la voie d'administration, leur biodisponibilité n'est pas susceptible de varier de celle du princeps.

- Pour les formes topiques, ou seule une action locale est recherchée, l'étude de la biodisponibilité dans la circulation systémique ne semble donc pas pertinente. Ainsi il n'est pas nécessaire de fournir d'étude de bioéquivalence si la composition en excipients du princeps et du médicament générique sont strictement identiques ; en cas de différences, la tolérance et l'équivalence clinique devront être démontrées.

- Certains médicaments génériques de formes orales solides à libération immédiate peuvent également être exemptés d'études de bioéquivalence *in vivo* à condition que leur principe actif soit hydrosoluble et que leurs formes galéniques soient rapidement dissoutes en milieu gastro-intestinal. Des études démontrant la haute solubilité du principe actif en milieu aqueux aux différents pH gastro-intestinaux (pH de 1,2 à 6,8) et la dissolution rapide de la

forme galénique aux mêmes pH devront être fournies afin de s'assurer que ces formulations aient un comportement analogue à celui d'une solution orale. Ces propriétés associées permettent de conclure à une absence de risque de bioéquivalence.

Sinon, médicament princeps ou médicaments génériques, la qualité intrinsèque d'un principe actif (ainsi que celle du produit fini) est contrôlée de façon extensive, et selon les mêmes critères, quel que soit la voie de synthèse des principes actifs : identique ou différente. Le profil de qualité (et donc de pureté) dans le dossier pharmaceutique est de même niveau d'exigence.

Les Autorités d'enregistrement évaluent le dossier pour déterminer si le profil Bénéfice / Risque est positif dans l'indication thérapeutique et si les études produites sont suffisantes pour octroyer l'AMM. De plus, le profil de sécurité est surveillé au travers de la pharmacovigilance.

## **1.2. Prescription**

Les règles adoptées pour la prescription des génériques sont les mêmes que ce du princeps. Pour être acceptée par le pharmacien la prescription de médicaments doit contenir un certain nombre d'éléments obligatoires [55]:

- Identification complète du prescripteur (nom, qualification, numéro d'identification, etc.),
- Le nom et le prénom du patient, éventuellement son âge, son sexe, son poids et sa taille,
- La date de rédaction de l'ordonnance,
- Le nom de la spécialité (princeps ou générique) ou la dénomination commune d'un principe actif (DCI) assortie ou non d'une spécialité ou du nom du fabricant,
- Le dosage et la forme pharmaceutique,
- La posologie et le mode d'emploi,
- La durée du traitement (exemple : traitement pour trois mois) ou le nombre d'unités de conditionnement dans le cas d'une prescription en nom de marque (exemple : deux boîtes de 20 comprimés),

- Le nombre de renouvellements de la prescription si nécessaire,
- La mention non remboursable (NR) dans le cas d'une prescription d'un médicament en dehors des indications thérapeutiques remboursables,
- La signature du prescripteur.

De même, il est nécessaire de rappeler que « le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution »[56]

### **1.3. Délivrance**

La délivrance des médicaments se font obligatoirement dans les pharmacies ou dans les hôpitaux.

Les médicaments sont classés en différentes catégories suivant leurs conditions de prescription et de délivrance (CPD).

#### **- Les médicaments vendus sans ordonnance**

On les appelle également « médicament à prescription médicale facultative (PMF) » ou « non listés », ce sont des médicaments qui ne nécessitent pas de prescription par un médecin, ils sont donc délivrés par conseil des pharmaciens ou voir par automédication en vente libre. Mais s'ils sont pris en charge par les assurances maladies c'est-à-dire remboursable dans ce cas la prescription est obligatoire. Malgré cela, ils sont toujours surveillés de la même façon que les autres médicaments.

#### **- Les médicaments obligatoirement vendus sur ordonnance**

On les appelle également « médicaments à prescription médicale obligatoire (PMO) », ce sont des médicaments qui nécessitent une surveillance particulière dont la prescription est obligatoire afin d'éviter les risques d'effet secondaire grave ou l'échec thérapeutique.

Les ordonnances sont très sécurisées : le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance 3 ans (inscription dans l'ordonnancier) et remettre l'original au patient à représenter en cas de délivrance fractionnée.

les médicaments sur la liste I	les médicaments sur la liste II	les stupéfiants
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cadre rouge sur la boîte</li> <li>• Avec un risque plus élevé</li> <li>• Ordonnance <b>non renouvelable</b>, délivrés une seule fois par le pharmacien avec la même ordonnance (sauf en cas de mention possibilité d'un renouvellement par le médecin)</li> <li>• Prescription renouvelée jusqu'à 12 mois</li> <li>• Quantité délivrée par fraction de 30 jours au maximum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cadre vert sur la boîte</li> <li>• Avec un risque moins élevé</li> <li>• Ordonnance <b>renouvelable</b>, délivrés à partir de la même ordonnance pendant six mois (même sans mention renouvellement par le médecin) sauf si mention à ne pas renouveler.</li> <li>• Prescription limitée à 12 mois</li> <li>• Quantité délivrée par fraction de 30 jours au maximum (sauf contraceptifs 3 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• .</li> <li>• Avec un risque de toxicomanies</li> <li>• Ordonnance très sécurisée (infalsifiable)</li> <li>• Prescription limitée à 7, 14 ou 28 jours de traitement selon la nature du médicament et sa forme pharmaceutique.</li> <li>• Quantité délivrée de 7 à 28 jours selon la prescription.</li> </ul>

**Figure 11:** Liste des médicaments obligatoirement vendus sur ordonnance

#### - Les médicaments à prescription restreinte

On retrouve dans cette catégorie :

- ✓ **Les médicaments réservés à l'usage hospitalier** : Prescrit par un médecin hospitalier et délivré par un pharmacien hospitalier (exemple : antibiotiques, certains antirétroviraux, ...). Ils sont aussi disponibles à la dispensation pharmaceutique hospitalière externe (D.P.H.E.)
- ✓ **Les médicaments à prescription hospitalière**
- ✓ **Les médicaments à prescription initiale hospitalière** : la première prescription doit obligatoirement être faite par un médecin hospitalier, puis son renouvellement par n'importe quel praticien. Les médicaments sont disponibles dans les pharmacies de ville (exemple : les médicaments anticholinestérasiques indiqués dans la maladie d'Alzheimer).

- ✓ **Les médicaments à prescription réservée à certains spécialistes** : l'ordonnance est « une ordonnance de médicaments d'exception » Si la prescription n'est pas rédigée sur ce document, le médicament ne sera pas délivré (exemple : certains immunosuppresseurs ; autre exemple nécessité d'un EEG affirmant le diagnostic de narcolepsie pour obtenir un médicament (modafinil) indiqué dans cette maladie)
- ✓ **Les médicaments à surveillance particulière** : la prescription est subordonnée à une surveillance biologique (exemple : numération sanguine, NFS carnet de surveillance) en raison d'une toxicité particulière (cf. Vidal mentions de l'A.M.M., exemple : un neuroleptique la clozapine).

## **2. Remboursements et fixations de prix**

Le prix du médicament est réglementé et suit toute une série de procédures. Après obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le laboratoire peut passer à la commercialisation une fois le prix fixé, mais avant cela deux options s'ouvrent à lui : il peut décider que son produit ne sera pas remboursé ou entamer une procédure visant à lui permettre de l'être. La gestion des prix des médicaments génériques joue un rôle central et très utile. Au cours de cette dernière décennie, l'augmentation de l'utilisation des médicaments génériques se révèle très avantageux sur les dépenses totales en médicaments d'ordonnance et leurs contrôles. La couverture par les régimes d'assurance-médicaments est en fonction des prix et des quantités de médicaments génériques utilisés.

### **2.1. Fixation du prix au Maroc :**

Au Maroc, le prix du médicament est fixé par l'autorité de réglementation après discussion avec le demandeur d'AMM. Les conditions et les modalités de fixations du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importé est fixé par le décret n°2-13-852 du 18 décembre 2013.

Le prix public de vente (PPV) des médicaments est fixé sur la base des éléments suivants : Le Prix fabricant hors taxe (PFHT) retenu conformément à l'article 3 ci – après : Les marges de distribution revenant à l'établissement pharmaceutique grossiste répartiteur et au pharmacien d'officine ; La taxe sur la valeur ajoutée -TVA-, le cas échéant. On entend par

prix fabricant hors taxe le prix de vente par un établissement pharmaceutique industriel y compris la marge importateur, les frais d'approche et les droits de douane.

Le prix fabricant hors taxe ( PFHT ) pour un médicament princeps , fabriqué localement ou importé , nouvellement introduit sur le marché , est le plus bas des PFHT du même médicament convertis en DHS , fixés ou homologués par les instances compétentes dans les pays suivants : Arabie Saoudite , Belgique , Espagne , France , Turquie , Portugal et dans le pays d'origine lorsqu'il est différent de ces derniers . Dans le cas où le produit n'est commercialisé dans aucun des pays précités hormis le pays d'origine , le prix fabricant ( PFHT ) est aligné sur le prix le plus bas des PFHT convertis en DHS des pays où le produit est commercialisé , tels qu'ils sont déclarés dans le dossier de demande d'AMM . La conversion en dirhams s'effectue sur la base du cours vendeur du dirham en vigueur le premier jour ouvrable du mois précédent celui du jour de fixation du PFHT, tel qu'il est fixé par Bank Al Maghreb.

Le prix de tout médicament générique, fabriquée localement ou importée, est établi sur la base du prix maximum de référence. Ce dernier est calculé à partir du taux minimum de réduction du PFHT initial d'introduction du médicament princeps concernée. Lorsqu'un médicament princeps n'est pas commercialisé au Maroc, le prix maximum de référence est calculé à partir du taux minimum de réduction du PFHT théorique dudit princeps obtenu par application de la règle de comparaison définie à l'article 3 ci – dessus. Les taux minimum de réduction par tranche de prix du princeps sont définis dans le tableau suivant :

**Tableau 2.** Taux minimum de réduction par tranche de prix du princeps

PFHT PRINCEPS (DH)	% MINIMUM DE REDUCTION PAR RAPPORT AU PFHT EN VIGEUR DU PRINCEPS
PFHT $\leq$ 15	0
15 < PFHT $\leq$ 30	15
30 < PFHT $\leq$ 70	30
70 < PFHT $\leq$ 150	35
150 < PFHT $\leq$ 300	40
PFHT > 300	50

## 2.2. Fixation du prix en France

En France, deux opérations doivent être faites en même temps par le laboratoire pharmaceutique :

- Déposer un dossier au niveau de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé, ou ils vont évaluer le SMR (Service Médical Rendu) et l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) par le médicament.
- Déposer un dossier de prix auprès du Comité économique des produits de santé (CEPS).

Le retour au niveau de l'industrie se fait dans les 180 jours concernant le remboursement et le prix. [57]

### 2.2.1. La fixation du prix par le Comité Economique des Produits de Santé CEPS

La fixation des prix se fait en accord de type contractuel : négociation et convention entre le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) et l'entreprise exploitant le médicament, sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger. La fixation du prix en cas d'échec des négociations sera « autoritaire » à titre exceptionnel.

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie a renforcé les pouvoirs du CEPS en la matière : autrefois chargé de donner un avis préalable à la fixation du prix par arrêté interministériel, il est désormais compétent pour arrêter le prix par voie de décision, les ministres concernés disposant d'un droit d'opposition conjoint leur permettant, dans cette hypothèse, d'arrêter le prix. Le prix de vente ainsi fixé est le prix de vente au public : il comprend donc les marges et taxes en vigueur

La seule particularité concernant les génériques est que l'Etat réalise directement un abattement par rapport au prix du princeps lors des négociations avec les laboratoires. Cette décote est fixée depuis janvier 2012 à 60% si c'était initialement à 30% en 1997. Afin de ne pas léser les pharmaciens qui jouent le jeu de la substitution, la marge maximale autorisée reste fixe en absolu entre le princeps et le générique au lieu de diminuer proportionnellement. A noter que le prix du princeps est généralement réévalué à la baisse dès la commercialisation d'un générique avec environ 20% de diminution du tarif. Ce qui fait en moyenne un écart de 40% entre le prix du générique et du princeps.

Par exemple le Tareg® est à 15.97€ alors que le valsartan est à 9.77€ soit une différence de 38%.

### **2.2.2. L'admission d'un médicament au remboursement**

Le taux de remboursement est défini par l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) La Commission de la transparence est en charge de l'évaluation des médicaments.

Elle présente juste un avis afin d'aider les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale dans la prise de décision d'inscription ou pas du médicament sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, par arrêté. Autrement dit la prise en charge d'un médicament par l'Assurance maladie. Le prix et le remboursement sont fixés pour une durée de 5 ans renouvelable. Le service médical rendu par le médicament (SMR) est le critère d'inscription sur cette liste.

La Commission de la transparence examine donc si le SMR du médicament est suffisant ou insuffisant. Les médicaments dont le service médical rendu est jugé insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne pourront pas être inscrits sur la liste des médicaments remboursables.

Le service médical rendu (SMR) représente l'intérêt du médicament en prenant en compte plusieurs facteurs :

- La gravité de la pathologie,
- L'efficacité du médicament
- Les effets indésirables,
- La place dans la stratégie thérapeutique,
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- Son intérêt pour la santé publique évalué en tenant compte de l'impact sur la santé de la population en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie ; de sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique non couvert.

Le SMR est qualifié de majeur ou important, modéré, faible pour justifier le remboursement. Dans le cas où le SMR est suffisant, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) du médicament candidat par rapport aux autres médicaments qui sont remboursés est évaluée par la Commission de la transparence. L'Amélioration du Service Médical Rendu évalue le progrès apporté par le nouveau médicament par rapport au(x) traitement(s) déjà disponible(s). Il correspond à la valeur ajoutée du médicament (en termes d'efficacité et de tolérance) par rapport aux produits présents sur le marché. Cinq niveaux d'ASMR existent : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant.

**Tableau 3:** Taux de remboursement par l'assurance maladie

Type de médicament	Taux de remboursement
<b>Médicament reconnu comme irremplaçable et coûteux</b>	100%
<b>Médicament au SMR important</b>	65% (60%-70%)
<b>Médicament au SMR modéré</b>	30% (30%-40%)
<b>Médicament au SMR faible</b>	15 %

Comme indiqué dans le Code de la santé publique à l'article L.162-16 « Le remboursement des frais exposés par les assurés à l'occasion de l'achat de médicaments est effectué sur la base des prix réellement facturés ».

### **3. Publicité**

Selon l'Article L5122-1 du code de santé public et l'article 38 de la loi 17.04 : « On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur. »

Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

- la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier ;
- les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le médicament ;
- les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament.

Le propriétaire de l'AMM doit s'assurer que leur publicité respecte les lois et règlements pertinents, qui doit être ni faux, ni trompeurs, ni mensongers.

Seuls les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché peuvent faire l'objet d'une publicité au sens de l'article

Toute modification de la publicité auprès du public et des professionnels de santé portant sur ce changement doit faire l'objet, selon le cas, d'un nouveau visa ou d'un nouveau dépôt auprès de l'administration conformément aux dispositions des articles 42 et 44 la présente loi 17.04

La réglementation de la publicité diffère selon la situation [58] :

- La publicité destinée aux consommateurs et aux professionnels de la santé.
- La publicité visant les médicaments d'ordonnance et en vente libre.
- Les produits de santé naturels.

**Tableau 4:** Conditions générales de la publicité d'un médicament selon la loi 17.04

<b>Auprès du Public</b>	<b>Auprès des Professionnels de santé</b>	<b>Auprès des établissements pharmaceutiques industriels</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pas soumis à prescription médicale</b></li> <li>- <b>Pas remboursable par l'assurance maladie</b></li> <li>- <b>Pas de restrictions en matière de publicité selon l'AMM</b></li> <li>- <b>La campagne de vaccination et les médicaments relatifs à la planification familiale ou à la lutte contre le tabagisme peuvent s'adresser au public.</b></li> <li>- <b>Toujours accompagnée d'un message de prudence et de renvoi au conseil du pharmacien suivi de la mention « en cas de persistance des symptômes consulter un médecin ».</b></li> <li>- <b>Subordonnée à l'obtention d'un visa délivré à cet effet, d'une durée d'un an renouvelable selon l'AMM, et délivré sous un numéro d'ordre.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un dépôt auprès de l'administration compétente 15 jours avant sa diffusion.</li> <li>- Doit être exactes, à jour, vérifiables et suffisamment complètes afin d'avoir une idée personnelle sur la valeur thérapeutique du médicament</li> <li>- Ne peut pas comporter aucune offre de primes, objets, produits ou avantages matériels, procurés de manière directe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toute publicité doit être faite sous la responsabilité du pharmacien responsable.</li> <li>- Doit être préalablement déclarée à l'administration selon les modalités définies par voie réglementaire</li> <li>- Peuvent recourir aux services : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'agences d'information médicale et pharmaceutique ;</li> <li>- de délégués médicaux et pharmaceutiques ; qui doivent posséder des connaissances scientifiques suffisantes attestées par des diplômes</li> </ul> </li> <li>- Les échantillons médicaux gratuits ne peuvent être remis, pour faire connaître ces médicaments qu'aux professionnels de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments. Et doivent être identiques aux spécialités pharmaceutiques concernées et porter la mention « échantillon gratuit, vente interdite ».</li> </ul>

#### **4. Droit de substitution**

La substitution c'est un pouvoir accordé au pharmacien de changer la molécule prescrit par le médecin par une autre molécule équivalente à ce dernier sauf en cas de mention « non substituable » par le médecin prescripteur. Bien évidemment cette substitution doit tenir compte de certaines règles comme par exemple le fait de tenir compte des excipients à effet notoire. Au Maroc, le droit à la substitution n'est pas encore permis par la loi malgré qu'elle soit autorisée dans beaucoup d'autres pays à travers le monde entier. En France, le décret du 11 juin 1999 accorde aux pharmaciens d'officine le droit de substitution. Au Royaume-Uni, la substitution n'est pas permise mais 82,7% des prescriptions sont fait en DCI et cela permet la délivrance des médicaments génériques. En Algérie, le décret exécutif n° 92-276 du 6 juillet 1992 portant sur le code de déontologie médicale donne le droit de la substitution aux pharmaciens, sous réserve des dispositions de l'article 144, il ne peut en changer ni la forme ni le dosage. Au Japon un droit de substitution au profit des pharmaciens a été décidé en décembre 2007.

## **IV. Aspects sociologiques**

### **1. Influence des génériques dans la relation Médecins-Pharmaciens-Patients**

Une bonne relation entre Médecin-Patient et Pharmacien-Patient est l'élément essentiel dans l'exercice médical. La confiance que les patients portent pour eux ainsi qu'une bonne intégration dans sa maladie permet une amélioration plus rapide et une accélération de la guérison. [59]

L'introduction des médicaments génériques sur le marché à beaucoup affecté la relation Médecin-Patient-Pharmacien. La possibilité de choisir le nom de spécialité de ses médicaments est désormais possible pour les patients avec leurs pharmaciens et à côté des médecins. Cependant, le changement du traitement peut affecter le patient dans sa relation avec le médicament, qui est aussi une relation avec sa maladie ; cela se traduit par une rupture de leur habitude.

Les pharmaciens s'appuient sur leur savoir pour essayer de convaincre les patients concernant l'équivalence des médicaments et une fois que le patient est convaincu, la substitution peut se faire sans problème. Au contraire quand le pharmacien ne parvient pas à convaincre le patient sur l'équivalence des médicaments, le patient s'appuie sur son libre choix d'interdire le pharmacien et le médecin de lui prescrire ou de lui donner des médicaments génériques.

### **2. Importance de la cohésion entre Médecins et pharmaciens**

Une bonne information entraîne une meilleure perception d'efficacité. C'est pourquoi la cohésion entre Médecin et Pharmacien est très important afin de bien suivre les patients dans leurs traitements.

Le partage d'une même information concernant les médicaments au près des deux professionnels de santé conduit à la confiance du patient et enlève leurs doutes concernant l'équivalence des médicaments.

Il est donc primordial pour les médecins et les pharmaciens d'avoir la même image des médicaments génériques afin de bien gérer ensemble la santé des patients.

Parce que malgré le fait que les médecins sont libres de leurs prescriptions, ils sont appelés à tenir compte strictement de la compatibilité de l'économie avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins.

## **V. Avantages, contrainte, et limite des médicaments génériques :**

### **1. Intérêt des médicaments génériques :**

#### **1.1. Intérêt thérapeutique :**

- Disponibilité en permanence des produits comme alternatives
- Amélioration de la qualité de la présentation : plus pratique, plus adapté, ...
- Amélioration de la cinétique permettant une adaptation de la posologie, une réduction du nombre de prises, ...
- Le changement des excipients peut être bénéfique.

#### **1.2. Intérêt économique :**

- La commercialisation des médicaments génériques représente un grand avantage surtout pour les pays en développement vu le prix élevé des princeps (50% à 80% plus coûteux) qui ne sont pas toujours accessibles par tout le monde.
- L'augmentation de l'utilisation des médicaments génériques permet une économie importante sur le budget de santé pour le ministère.
- La loi 65-00 indique un taux de couverture de 70% du prix public du médicament sur la base du générique pour le remboursement des médicaments du point de vue de l'assurance maladie, ce qui permet une grande économie.
- Le prix du générique est diminué d'un certain pourcentage par rapport à son princeps, et à chaque sortie d'un nouveau générique, le prix de ce dernier diminue. Ce qui permet un grand bénéfice pour les utilisateurs.

### **2. Les Freins à l'utilisation des médicaments génériques :**

#### **✓ Les excipients :**

Alors que l'ingrédient pharmaceutique actif ne diffère pas entre les médicaments d'origine et les médicaments génériques, d'autres ingrédients (inactifs), connus sous le nom d'excipients, peuvent être différents et un certain nombre d'excipients pharmaceutiques sont connus pour avoir des effets secondaires ou des contre-indications.[60] Étant donné que les excipients peuvent différer entre les médicaments d'origine et les préparations génériques dont la bioéquivalence et donc la substituabilité a été démontrées, la communauté médicale/de soins de santé doit être consciente que lorsqu'une préparation générique contient un excipient qui ne fait pas partie de la

préparation d'origine, il est possible que la formulation générique cause des problèmes chez un patient qui n'a pas eu de problèmes à tolérer la préparation d'origine.

Des preuves ont été publiées selon lesquelles les différences d'excipients entre les médicaments d'origine et leurs homologues génériques peuvent causer des problèmes. Par exemple, une réaction allergique a été signalée à la croscarmellose sodique utilisée comme excipient dans une préparation générique de furosémide chez un patient qui avait auparavant pris du furosémide de marque sans incident. (La croscarmellose est utilisée dans les préparations injectables comme agent de suspension pour favoriser la solubilisation des composés peu solubles dans l'eau ; elle est également présente dans les comprimés comme liant, glissant et anti-adhérent). [61]

De même, un patient intolérant au lactose et souffrant d'arythmie qui passe d'une formulation de médicament anti-arythmique à une autre contenant un excipient à base de lactose peut subir des perturbations gastro-intestinales susceptibles d'affecter le temps de transport intestinal et l'absorption globale du médicament, affectant ainsi les niveaux systémiques du médicament. Des études ont également rapporté des taux sériques de médicaments anti-arythmiques significativement différents associés aux produits princeps et à leurs équivalents génériques, en plus d'observer une réapparition des symptômes des patients après le passage à une formulation générique. Ces observations ont conduit à la conclusion qu'il existe des preuves que la substitution de formulation dans le domaine cardiovasculaire comporte des risques.[62]

Plus largement, les allergies aux excipients contenus dans les stéroïdes topiques ont également été bien documentées[63] - ces allergènes étant contenus dans les préparations originales et génériques. Le saccharose, un excipient aux effets secondaires potentiels, a été observé dans des préparations génériques de phénobarbital utilisées pour traiter l'épilepsie en Mauritanie.[64] Le lactose et le saccharose sont contre-indiqués chez les personnes présentant des déficiences en lactase ou en saccharase et comme la fréquence de ces troubles enzymatiques est élevée dans les populations africaines, cela suggère le potentiel de réaction clinique négative à ces médicaments chez les patients africains.[65]

Par conséquent, bien que la bioéquivalence entre un médicament d'origine et un

équivalent générique ait pu être prouvée, comme l'exigent les directives réglementaires actuelles, étant donné les différences entre les autres ingrédients, il incombe aux médecins prescripteurs de rester vigilants quant aux risques potentiels et de faire preuve de prudence lors de la substitution d'un médicament par un équivalent. Ceci s'applique à la fois à la substitution d'un médicament de marque par un équivalent générique et au passage entre différentes préparations équivalentes de médicaments génériques (par exemple, le même médicament générique produit par différents fabricants).

✓ **Méfiance et pas d'acceptation totale :**

- **Méfiance des patients :** moins chères donc moins bonnes qualités, pas la même efficacité que le princeps, pas la même quantité en matière de principe actif, donne plus d'effet indésirable, difficulté à reconnaître le traitement à chaque changement de boîte, méfiance du fait que ce n'est pas ce qui a été prescrit par le médecin, la substitution mène les patients à penser à un intérêt économique pour les pharmaciens.

- **Méfiance des médecins :** les patients ont une grande relation de confiance avec leurs médecins. Toutefois les médecins présentent des doutes par rapport à l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments génériques ; due au manque de confiance des essais de bioéquivalence démontrée, mais aussi à des mauvaises expériences des patients qui après avoir changé le traitement s'est retrouvé à une déstabilisation de la pathologie qui était stable.

- **Méfiance des pharmaciens :** la majorité des pharmaciens ont une très grande confiance en médicament générique mais la substitution par un générique peut être vue par le patient comme une interférence dans sa relation avec son médecin mais aussi son traitement, et parfois même comme une injustice sociale.

✓ **Freinage par les laboratoires de princeps :**

Multiplication des brevets et à leur étalement dans le temps (brevet sur la molécule, la forme galénique, les procédés de fabrication...) pour un même produit afin de retarder la commercialisation des médicaments génériques. Ceci mène donc les laboratoires des génériques à opter pour d'autres procédés de fabrication, de développer une autre forme galénique différente de celle du princeps, ... qui d'habitude conduit à la méfiance des génériques par les utilisateurs.

### ✓ **Inquiétude sur certains génériques comme les antiépileptiques :**

Les personnes épileptiques prennent souvent plusieurs médicaments et renouvellent généralement leurs ordonnances tous les uns à trois mois. Le passage d'un médicament de marque à un médicament générique et d'un médicament générique à un médicament générique est fréquent chez les personnes épileptiques.

Peu de publications ont comparé la bioéquivalence et l'efficacité des médicaments psychoactifs d'origine et génériques. Celles qui ont été identifiées ont révélé des différences dans l'efficacité et la tolérance des médicaments psychoactifs d'origine et génériques qui n'avaient pas été notées dans les études de bioéquivalence originales. Plus précisément, une étude a révélé que les niveaux plasmatiques de la phénytoïne étaient inférieurs de 31 % après le passage d'un produit d'origine à un produit générique. Plusieurs études contrôlées sur la carbamazépine ont montré une récurrence des convulsions après le passage à une formulation générique. Après une soudaine récurrence des convulsions lorsque l'acide valproïque générique a été substitué au produit de marque, une enquête de la Food and Drug Administration américaine a révélé une différence de biodisponibilité entre les 2 formulations. Des différences statistiquement significatives dans les variables pharmacocinétiques ont été rapportées en faveur du diazépam d'origine par rapport au diazépam générique ( $P < 0,001$ ). Enfin, un rapport de cas impliquant le mésylate de paroxétine a entraîné un doute sur la tolérance et l'efficacité de la formulation générique. [66]

Cependant, des données plus directes sur la bioéquivalence des produits que la perception et les déclarations des patients, c'est-à-dire des études de bioéquivalence menées auprès de personnes atteintes d'épilepsie, ont démontré que les produits génériques (comme le cas des comprimés de lamotrigine génériques de différents fabricants) étaient bioéquivalents à la marque, ainsi qu'entre eux. [67] [68]

Une approche de bioéquivalence moyenne à l'échelle basée sur la variabilité de référence à référence (2 lots) chez le même patient a été faite. Si, après que le risque de variabilité pharmacocinétique a été ramené au niveau de la variabilité de référence à référence et que, malgré cela, les patients continuent de subir des réactions négatives à la suite du passage à des produits génériques bioéquivalents, cela est probablement dû à des fluctuations

aléatoires des crises ou à l'influence de facteurs émotionnels, car les patients épileptiques n'aiment pas les changements. L'analyse de la bioéquivalence moyenne est suffisante pour évaluer la possibilité de prescrire des produits génériques des médicaments antiépileptiques, mais elle ne garantit pas la possibilité de passer d'une formulation prescriptible à une autre. Le respect des exigences proposées en matière de bioéquivalence moyenne échelonnée minimisera le risque d'exposition à une variabilité intra-sujet plus élevée par rapport à celle du produit de référence lorsqu'un patient individuel passe à un produit générique, ce qui rendra ces produits génériques non seulement prescriptibles mais aussi interchangeables. Par conséquent, un patient épileptique sera exposé à des fluctuations des niveaux plasmatiques similaires à celles d'un lot à l'autre des niveaux de référence de la marque, ce qui devrait rendre ces produits génériques plus sûrs à changer sans changement des résultats d'efficacité et de sécurité.[69]

Les médicaments épileptiques génériques permettent de réduire considérablement le coût du traitement de l'épilepsie. Cependant, des incertitudes subsistent quant à l'adéquation des normes de bioéquivalence actuelles pour garantir une performance et un profil d'effets indésirables identiques. Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité ou les pièges de la substitution générique, et pour guider les décisions de traitement. Étant donné que les formulations génériques ne sont pas tenues d'être bioéquivalentes les unes aux autres, le passage d'un générique à l'autre peut potentiellement entraîner des changements cliniquement significatifs des niveaux de concentration sanguine. En général, les profils pharmacocinétiques de la nouvelle génération de médicaments épileptique sont plus favorables à la création d'équivalents génériques, et on s'attend donc à ce qu'ils posent moins de problèmes que les médicaments épileptiques plus anciens. Les patients qui présentent un risque plus élevé de problèmes avec les génériques sont les enfants et les personnes âgées, ceux dont le contrôle des crises a été difficile à obtenir, ceux qui présentent un risque d'interactions médicamenteuses et ceux qui prennent de fortes doses proches des seuils de toxicité. Cela dit, la plupart des personnes épileptiques pourraient probablement passer avec succès aux formulations génériques des médicaments antiépileptiques. [70]

### 3. Facteurs limitant le développement du marché des médicaments génériques :

L'acceptation et la perception des médicaments génériques, le doute :

Que ce soit pour les patients ou pour les professionnels de santé, des interrogations subsistent.

L'origine et la traçabilité des matières premières, la simplification de l'étude de bioéquivalence et même l'efficacité des génériques sont remis en cause.

On retrouve comme facteur :

- **Le non droit à la substitution :** au Maroc comme dans des nombreux pays, la substitution est interdite. Cela freine le développement des médicaments génériques.
- **Le non prescription en DCI :** qui ne permet pas non plus la dispensation des médicaments génériques.
- **Limites des essais de bioéquivalences :** Les essais de bioéquivalences comparent la concentration cinétique des médicaments génériques par rapport à leurs princeps dont l'efficacité a été démontrée par des études appropriées. Ce qui revient à conclure qu'il ne démontre pas l'efficacité du médicament générique.
- **Rapport qualité et efficacité / prix :** Ce qui dit moins chers dit moins surs ? La garantie des médicaments génériques est assurée par un contrôle rigoureux de sa qualité, de son efficacité et de sa sécurité depuis sa production jusqu'à la dispensation y compris les inspections et les contrôles des laboratoires, les inspections des fabricants (matières premières et produits finis), des essais de bioéquivalence, des systèmes de pharmacovigilance qui permet une suivie après l'utilisation des produits.



***Partie 2 :***  
***Partie pratique***

## **I. Introduction**

La croissance de l'utilisation des médicaments génériques dans le monde entier accélère de plus en plus ces dernières années, pour des raisons économiques afin de diminuer les dépenses pharmaceutiques. Toute fois la prescription et la délivrance de ce dernier crée toujours un grand débat jusqu'à l'heure d'aujourd'hui et de nombreuses questions se posent concernant le pratique possible de sa dispensation. Jusqu'à présent, peu de recherches ont été menées au Maroc pour étudier les perceptions des patients concernant les médicaments génériques.

Tous les médicaments, qu'ils soient originaux ou génériques, quel que soit leur pays de production (États-Unis, Inde, Japon, ...) pour être importé sur le marché marocain, doivent être testés et approuvés par l'Agence. Les médicaments génériques sont commercialisés soit par leur dénomination scientifique non spécialisée approuvée au niveau international (dénomination commune internationale - DCI), soit par leur nom de marque ; ils sont donc appelés génériques de marque (générique avec nom de marque).

Il ne fait aucun doute que les médicaments de marque ont exercé une influence considérable sur l'utilisation des médicaments, mais les génériques, qui sont bioéquivalents aux médicaments de marque, sont considérés comme tout aussi sûrs et présentent un meilleur rapport coût-efficacité. Les médicaments génériques peuvent guérir de nombreuses maladies aujourd'hui et leur utilisation permet de réduire considérablement les coûts du budget de la santé. [71] Par contre, la sécurité et l'efficacité des médicaments génériques mettent les patients en désaccord, qui sont surtout leur première préoccupation.[72]

Mais avec le temps on constate que la connaissance sur les médicaments génériques des utilisateurs ne cesse d'augmenter. Tout de même cela ne se traduit pas nécessairement par une utilisation accrue des génériques malgré aussi l'introduction de la politique de substitution dans d'autres pays, générique signifie toujours par de nombreux utilisateurs produits bas qualité et basse efficacité en raison du prix inférieure à celui de la marque. [73] [74]

Pourtant il existe peu de recherche publiée sur la perception des patients au Maroc concernant les génériques. Malgré le fait que l'un des principaux outils clé pour réduire les dépenses pharmaceutiques du gouvernement est l'augmentation de l'utilisation des médicaments générique.

Cette recherche vise à contribuer à combler cette lacune par le biais d'une enquête primaire qui explore la connaissance des utilisateurs sur les médicaments génériques, ainsi que les facteurs affectant la volonté des patients de remplacer les médicaments de marque par des médicaments génériques au Maroc. Dans le but de trouver et de proposer des moyens concrets afin d'améliorer la connaissance des patients concernant les médicaments génériques et de les éduqués pour le bon usage.

## **II. Objectif**

L'objectif principal de cette enquête était d'évaluer la perception des médicaments génériques par leurs utilisateurs. L'objectif secondaire était de comparer la perception selon les paramètres sociodémographiques, médicales et professionnels qui peuvent influencer leurs points de vue, mais aussi selon leur connaissance et expérience personnel.

### **III. Matériels et méthodes**

#### **1. Conception de l'étude**

Il s'agissait d'une enquête menée de Janvier à Avril 2021 (4 mois) à l'aide d'un questionnaire anonyme auprès d'une population d'utilisateurs de médicaments représentative de la région de Casablanca au Maroc. Vu le caractère non interventionnel de cette étude faisant partie d'une thèse de doctorat en pharmacie, aucune approbation d'éthique n'était requise par la réglementation en vigueur.

#### **2. Population cible**

La population étudiée était les utilisateurs arrivants à l'officine (patients, médecins, étudiants, ...) dans le but de se faire dispenser des médicaments, recevoir des conseils.

##### **2.1. Critères d'inclusion**

Afin d'obtenir un échantillon représentatif, il consiste à faire remplir les questionnaires par les patients arrivant à l'officine, de toute âge confondu, de sexe différent, de niveau professionnel diversifié.

##### **2.2. Critères d'exclusion**

Nous avons exclu de l'étude : Les personnes résidant en dehors de la région de Casablanca, les personnes incapables de remplir les questionnaires pour des raisons de handicap et les personnes refusant de remplir les questionnaires.

#### **3. Mise en place et validation des questionnaires**

Afin d'atteindre notre objectif, un questionnaire initial était réalisé en consultant des études déjà faites et publiées sous forme des articles, des thèses en médecine et autres. Il s'agissait des études concernant la perception des médicaments générique, des médicaments en général, la connaissance, attitude et pratique qui concerne les médecins, les pharmaciens, les assistants en pharmacie, et les étudiants.

Nous avons mis en place par la suite un questionnaire final composé de 23 questions divisé en deux parties :

- Une partie sur les paramètres socio-économique et médicaux : âge, genre, niveau scolaire, profession, pathologie.
- Une partie sur la perception des médicaments génériques proprement dite : connaissance, confiance, expérience personnel, acceptation, refus.

Un test de faisabilité a été effectué avec cinq patients afin de valider le questionnaire sur la base de la compréhension par le participant et afin d'estimer la durée mise par ce dernier pour le répondre. Le questionnaire a été ensuite optimisé de manière à ce que les patients puissent répondre sans difficulté sur une durée de 5 à 15 minutes sans assistance.

#### **4. Modalités de choix des pharmacies, des patients, et de la diffusion du questionnaire**

##### **–Choix des pharmacies :**

Les pharmacies ont été choisies selon la localisation géographique et avec un nombre limité, de manière à couvrir la région de Casablanca.

##### **–Recrutement des participants à l'étude :**

Tous les patients arrivant à l'officine étaient invités à participer à cette étude.

##### **–Mode de diffusion :**

Les questionnaires ont été déposés au niveau des officines et ont été proposés par les pharmaciens aux patients.

#### **5. Traitement des données**

Les données ont été saisies et codées sur le logiciel Microsoft Excel et analysées grâce au logiciel SPSS. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme d'effectif et pourcentage.

## IV. Résultats

### 1. Taux de participation à l'étude

Au cours de cette étude 285 questionnaires ont été distribués dont 268 ont été retournés. Parmi ces derniers 14 questionnaires ont été mal ou partiellement remplis et ont été exclus de l'étude. Ainsi à la fin de notre étude nous avons pu recueillir 254 questionnaires aux niveaux des officines. Ce qui représentait un taux de réponse de 94.8%.

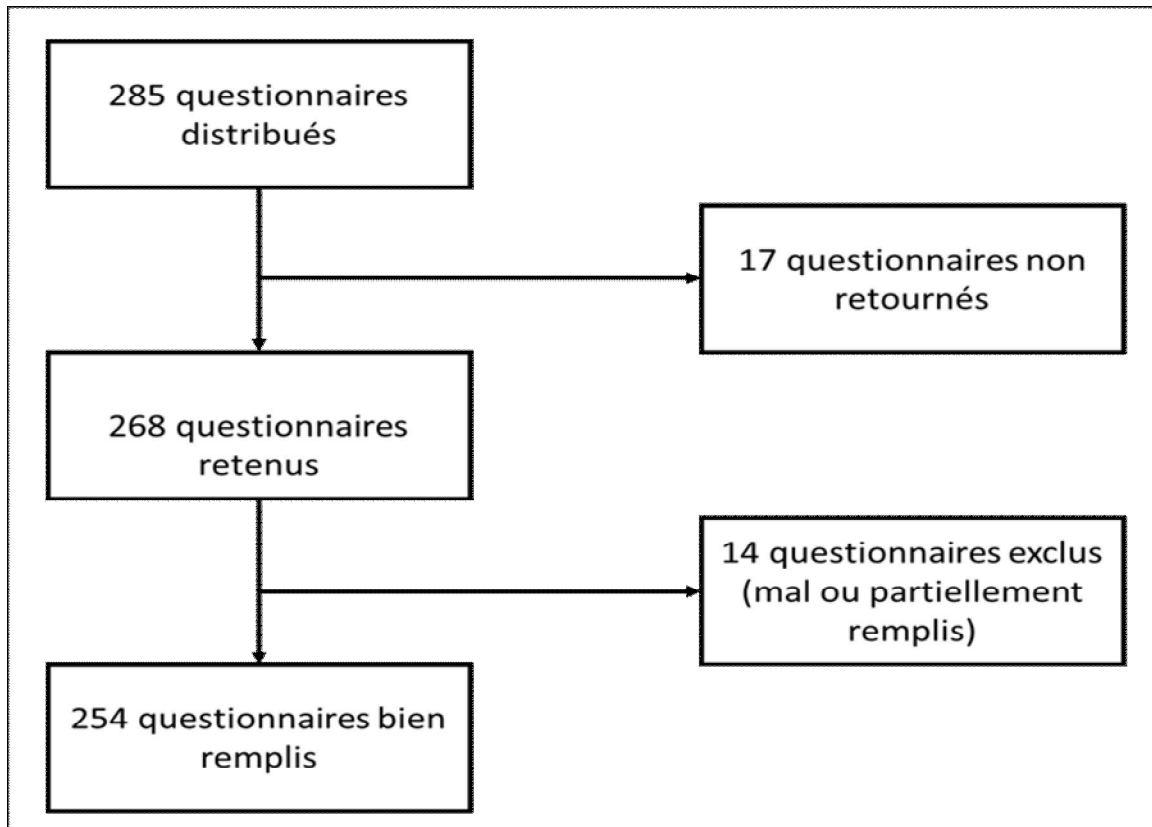
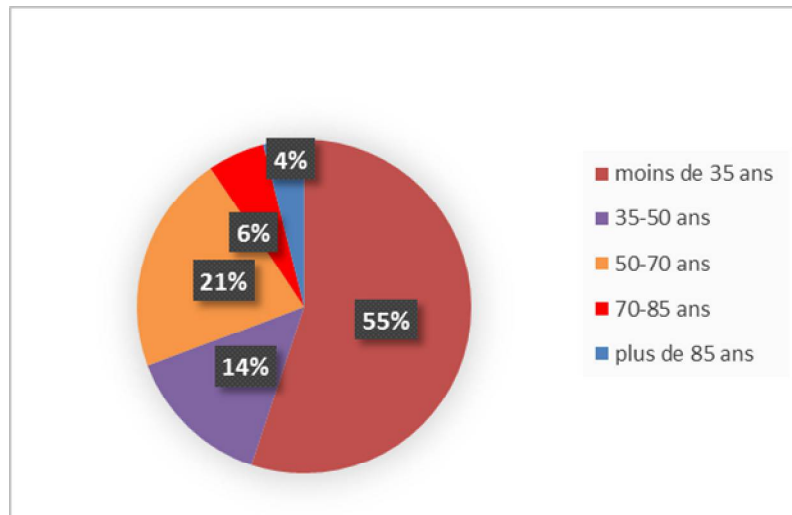


Figure 12: Taux de participation à l'étude

## 2. Données sociodémographiques et médicales des participants de l'étude

La majorité des participants à l'étude avait moins de 35 ans (55 %), de 50 à 70 ans (21%) et 35 à 50 ans (14%).

### 2.1. Age de la population étudiée

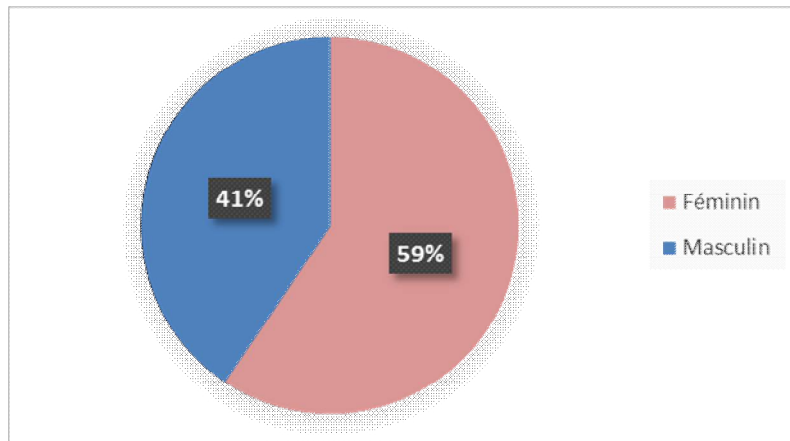


**Figure 13: Répartition des participants de l'étude selon le groupe d'âge**

Sur les 254 personnes ayant répondu, on a une proportion de 55 % pour les personnes moins de 35 ans contre 45 % des personnes plus de 35 ans.

Selon les caractéristiques des patients, présentées, la recherche s'est concentrée principalement alors sur les jeunes et les personnes d'âge moyen. En raison de leur niveau d'éducation relativement élevé, ils ont pu comprendre l'objectif de l'étude et donner des réponses claires et fiables. À l'inverse, notre échantillon ne comprenait pas beaucoup de personnes âgées (>70 ans), car il leur était difficile de percevoir et de comprendre les concepts de l'enquête. Ainsi, l'échantillon de l'étude est plutôt représentatif des patients d'âge moyen avec un niveau d'éducation élevé.

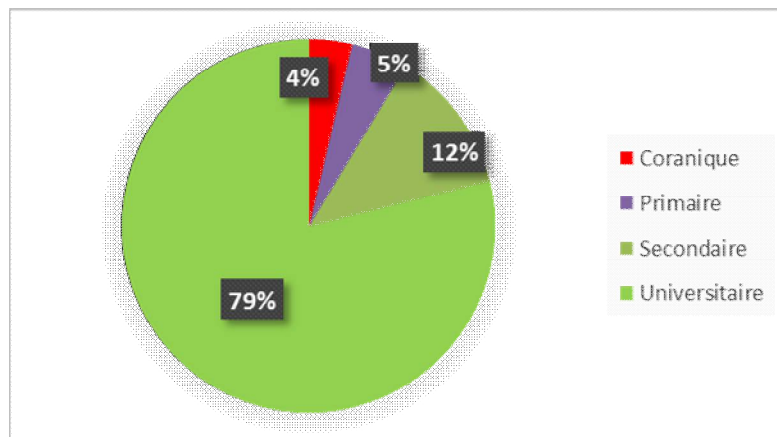
## 2.2. Genre de la population étudiée



**Figure 14:** Répartition des participants de l'étude selon le sexe

Sur les 254 personnes ayant répondu, 59% sont de sexe féminin contre 41% de sexe masculin. Ceci nous montre que les femmes se rendent plus à l'officine que les hommes. Ce qui peut être expliqué par le fait qu'en moyenne les femmes vivent plus longtemps que les hommes mais aussi pour le fait que l'officine comprend de nombreuses espaces qui s'adressent plus aux femmes qu'au homme comme l'espace bien-être et cosmétique.

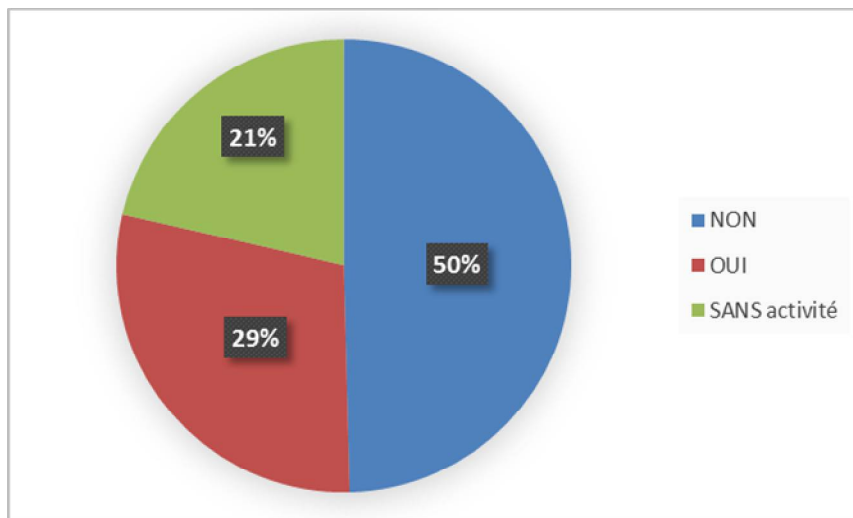
## 2.3. Niveau scolaire des répondants :



**Figure 15:** Répartition des participants de l'étude selon le niveau scolaire

A 79% on a une grande majorité de la population qui a fréquenté l'université qui peut se traduire par un niveau d'éducation élevé qui pourra bien comprendre l'objectif de l'étude. Les 12% de la population qui ont fréquenté jusqu'au secondaire ainsi que les pourcentages de ce qui ont fréquenté jusqu'au primaire et coranique nous montre une diversité du niveau d'éducation de la population. Ceci nous conduira également à évaluer les réponses selon le niveau d'éducation.

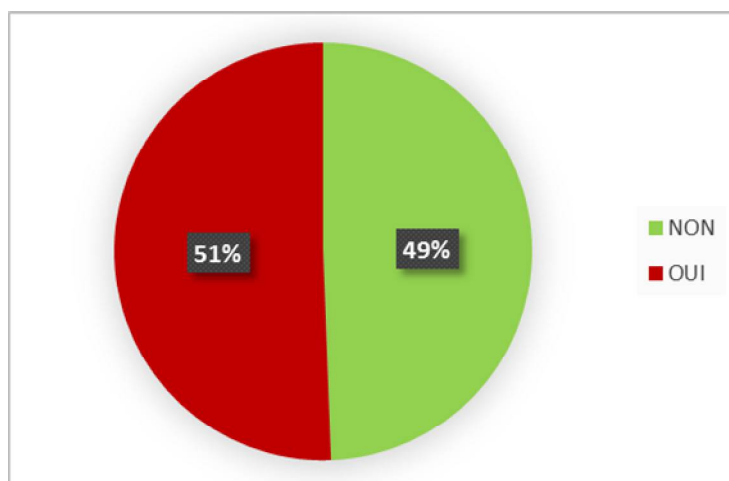
## 2.4. Activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical ?



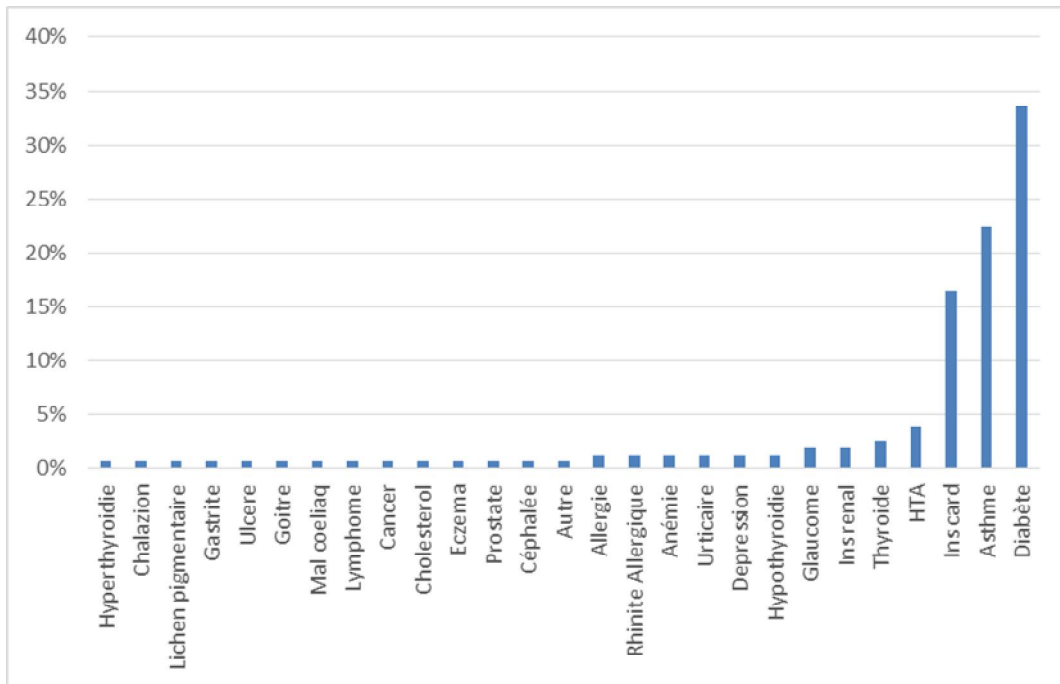
**Figure 16:** Activité professionnelle des participants de l'étude

Pour le fait que les personnes ayant un travail en rapport avec le médicale qui sont censé avoir plus de connaissance sur les questions par rapport à ce qui ne travaille pas dans le médicale, nous voulons donc essayer de voir s'ils ont une perception différente. On a eu dans la population interrogée, 29% des patients avec une profession en rapport avec la santé tandis que 50% ne l'ont pas et 21% sans activité.

## 2.5. Êtes-vous suivie pour une pathologie chronique ? (Prise de médicaments de longue durée)

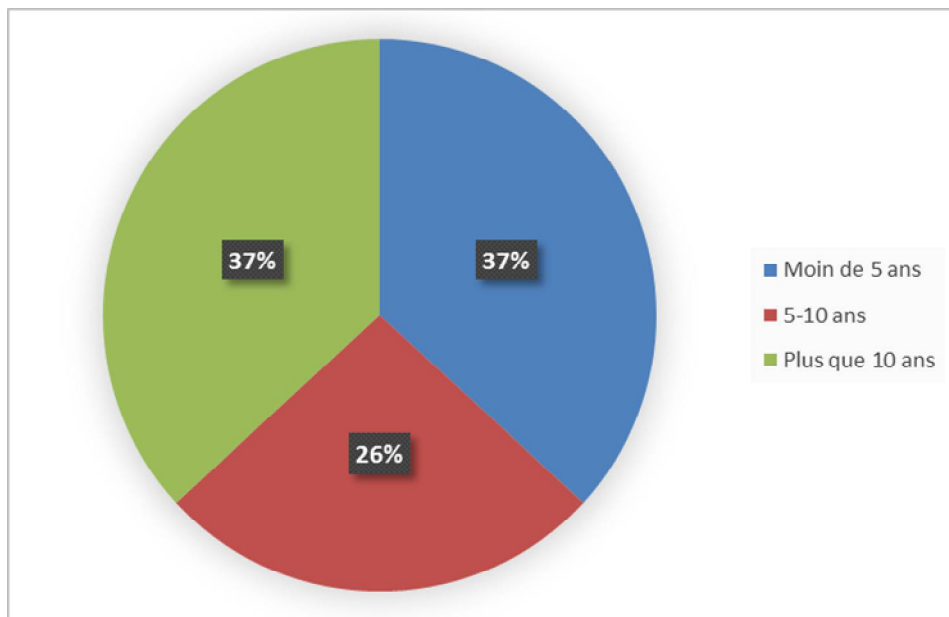


**Figure 17:** Proportion des participants de l'étude ayant une maladie chronique



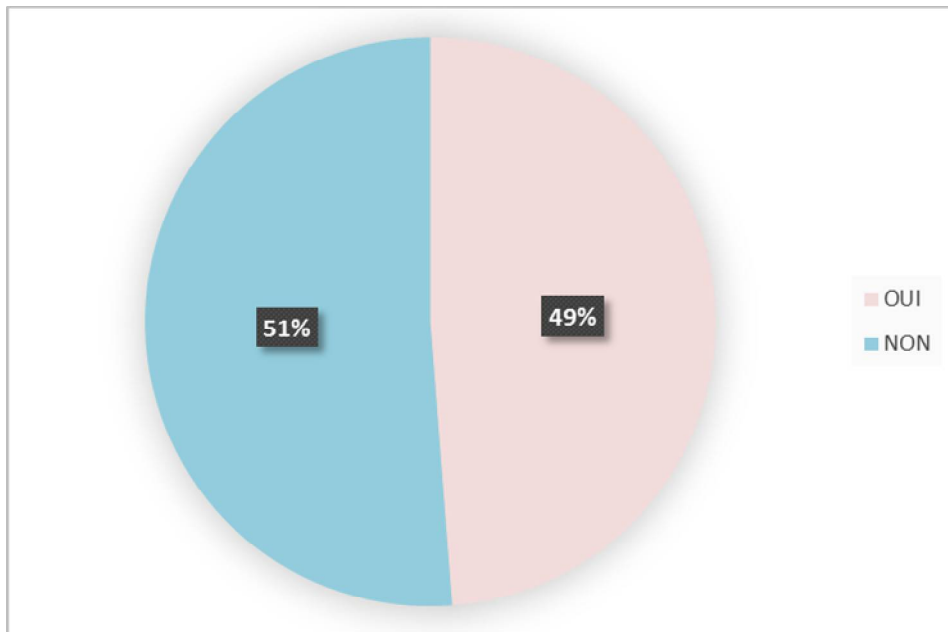
**Figure 18:** Liste des maladies chroniques des participants à l'étude

## 2.6. Vos maladies datent de combien de temps ?



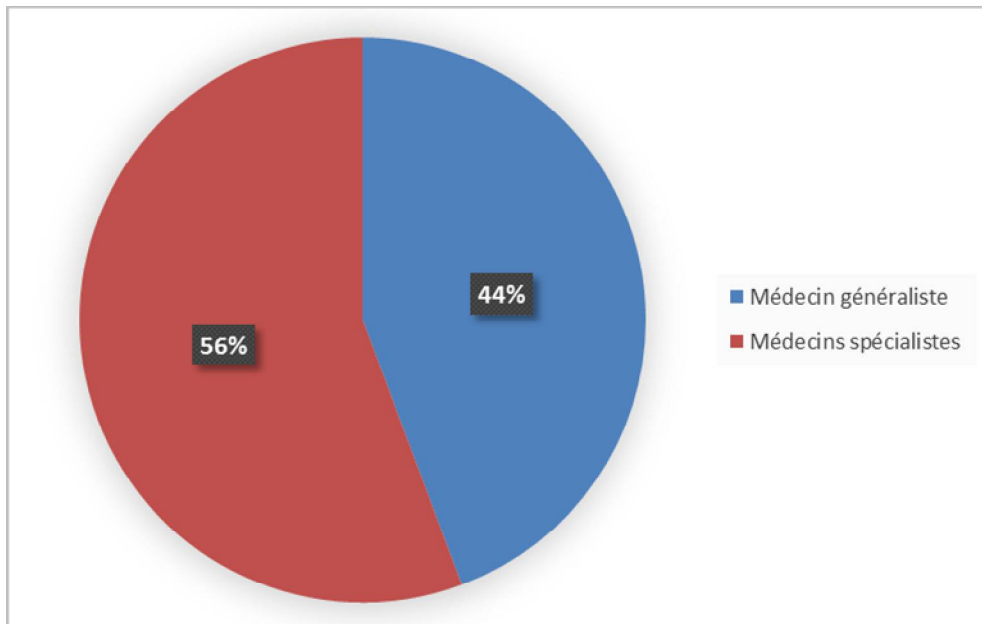
**Figure 19:** La durée des maladies chroniques chez les participants de l'étude

## 2.7. Vous êtes traité pour une seule pathologie ?



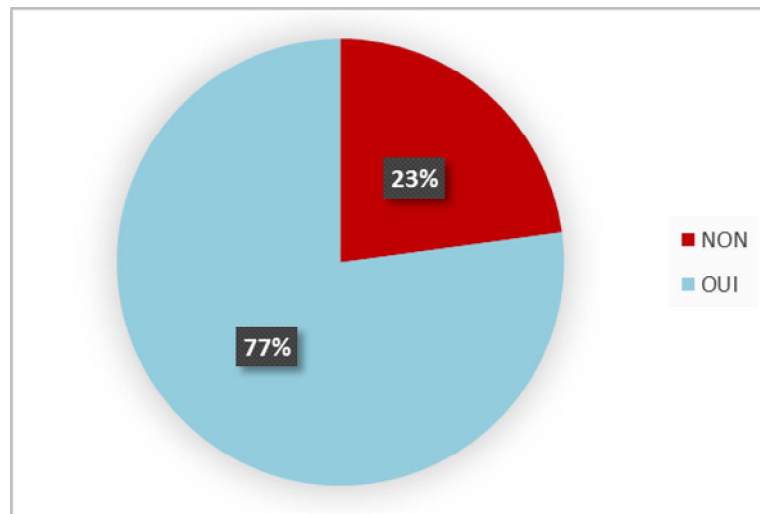
**Figure 20:** Nombres de pathologies chroniques des patients

## 2.8. Vos consultations sont faites chez ?



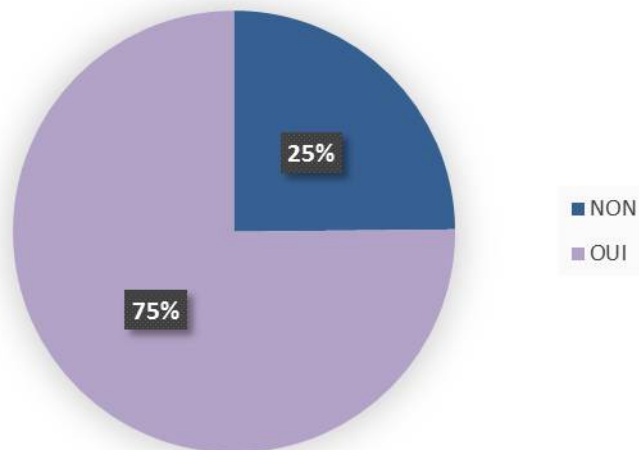
**Figure 21:** Profil des médecins consultés par les patients

## 2.9. Votre médecin vous explique-t-il suffisamment votre maladie ?



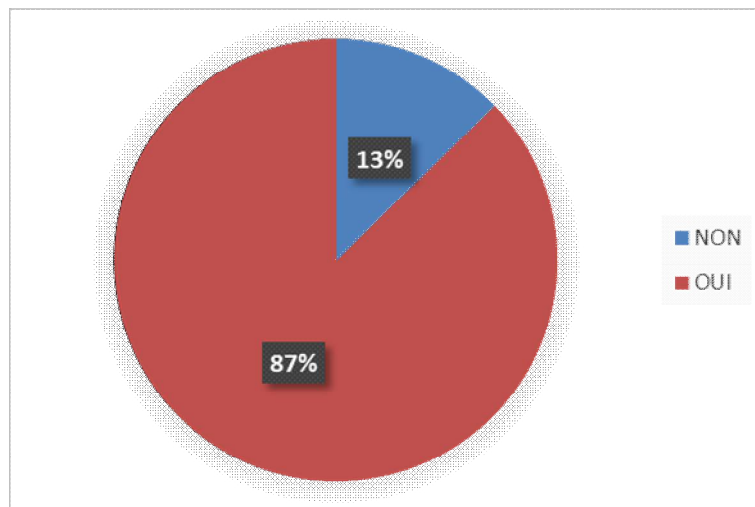
**Figure 22:** Avis des participants concernant l'explication reçue sur leurs maladies par les médecins

## 2.10. Connaissez-vous les pathologies sur lesquelles agissent les traitements prescrits ?



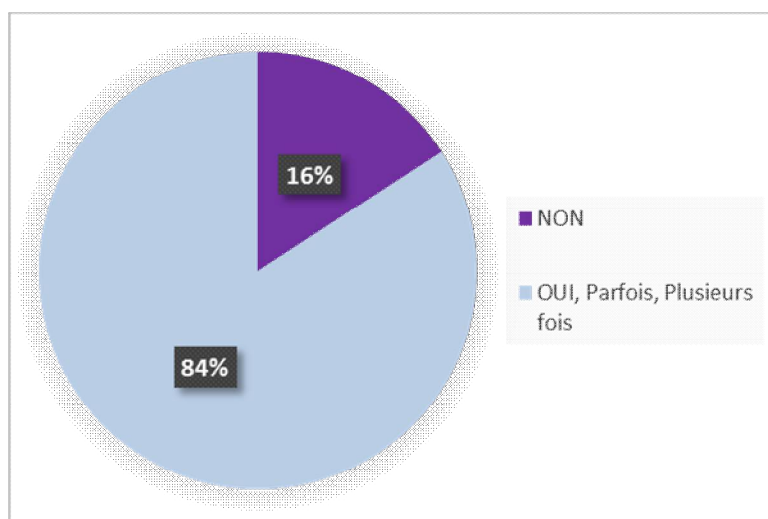
**Figure 23:** Connaissance des participants concernant les pathologies et les traitements prescrits

**2.11. Connaissez-vous les posologies et les heures de vos prises médicamenteuses ?**



**Figure 24:** Connaissance des participants concernant les posologies et les heures de prises de leurs médicaments

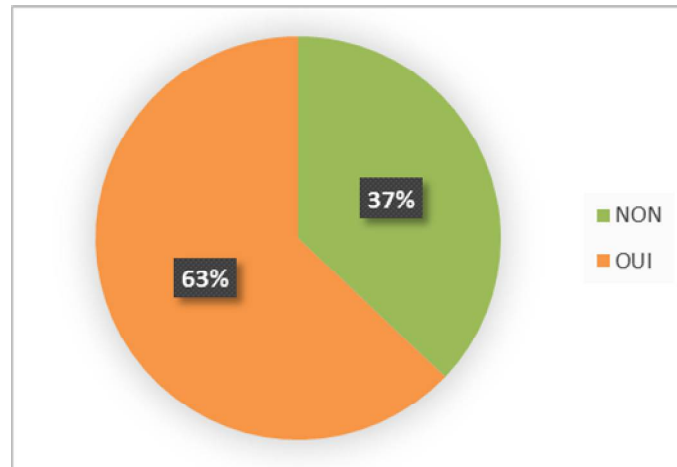
**2.12. Vous arrive-t-il d'acheter des médicaments sans consultation de votre médecin et /ou sans ordonnance ?**



**Figure 25:** Proportion des répondants achetant des médicaments sans consultation et/ou ordonnance du médecin

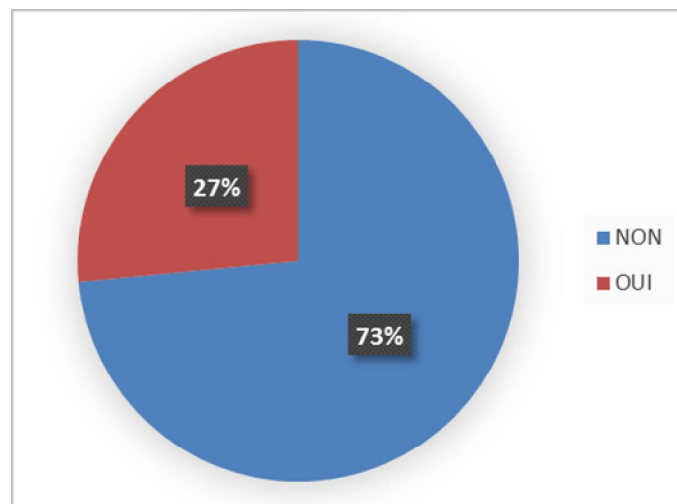
### 3. Connaissances et attitudes à l'égard des médicaments génériques

#### 3.1. Connaissez-vous le médicament générique ?



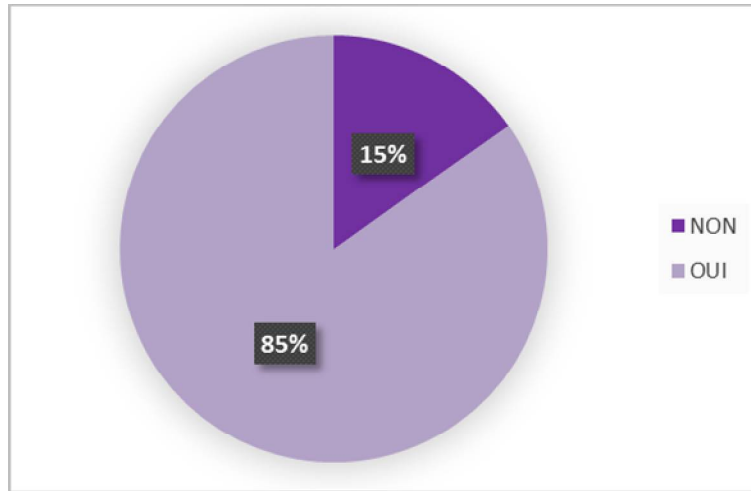
**Figure 26:** Proportion des répondants connaissant le médicament générique

#### 3.2. Votre médecin ou pharmacien vous a-t-il déjà expliqué le principe des génériques ? Et leur équivalence vis-à-vis du médicament princeps (qui correspond à la marque) ?



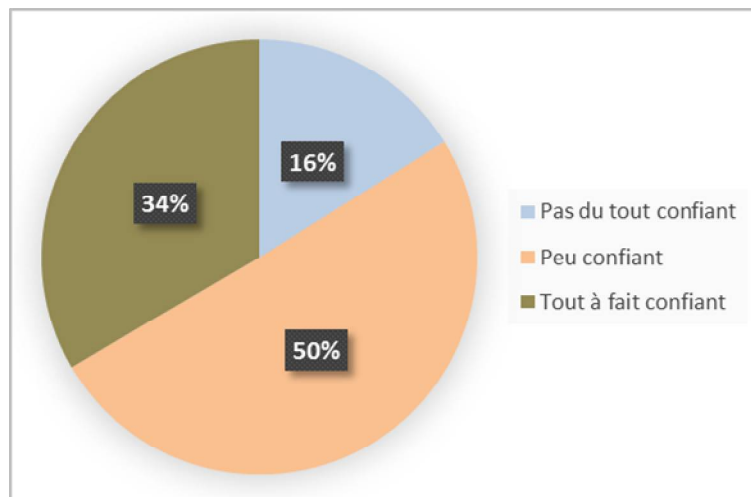
**Figure 27:** Proportion des répondants ayant reçu des explications concernant le médicament générique vis-à-vis de son princeps

**3.3. Si non Aimeriez-vous que votre médecin ou votre pharmacien prennent le temps de vous expliquer le principe des médicaments génériques ?**



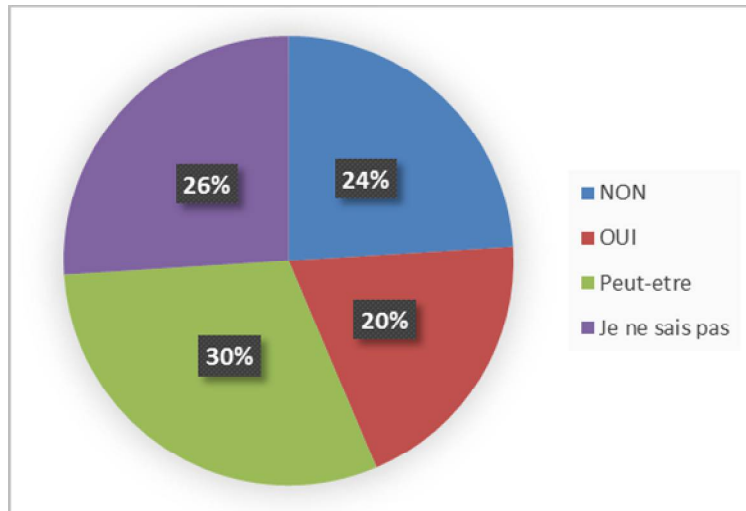
**Figure 28:** Proportion des répondants voulant plus d'explication

**3.4. Avez-vous confiance aux médicaments génériques ?**



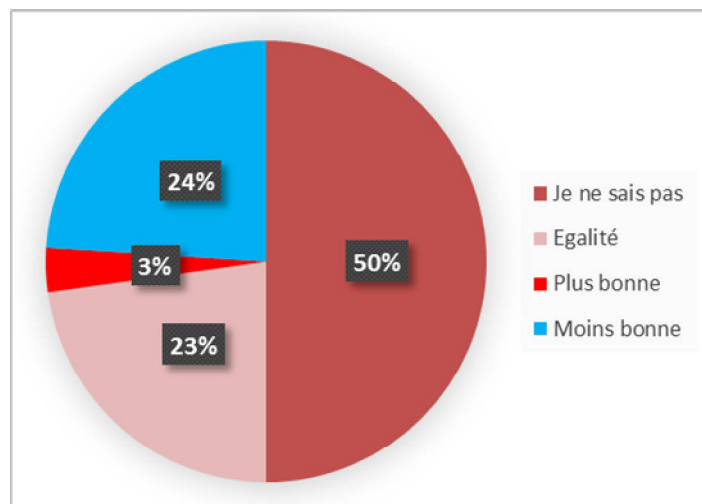
**Figure 29:** Confiance des répondants concernant les médicaments génériques

**3.5. Pensez-vous que l'efficacité du médicament générique est modifiée par rapport au médicament de référence ?**



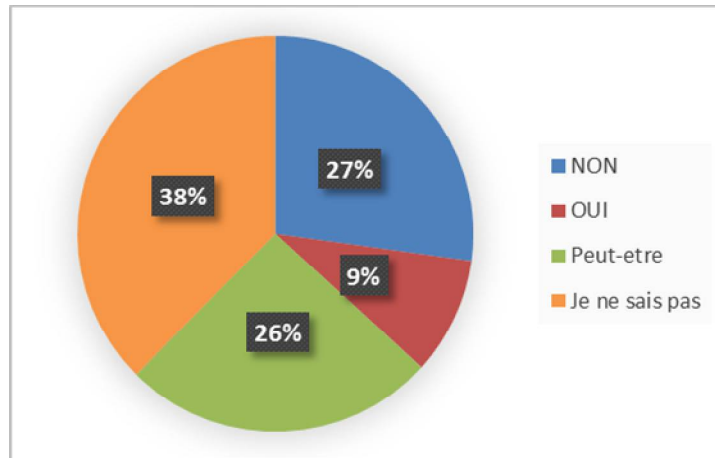
**Figure 30:** Perception des répondants sur l'efficacité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de référence

**3.6. Pensez-vous que les médicaments génériques ont la même qualité que les médicaments de référence ?**



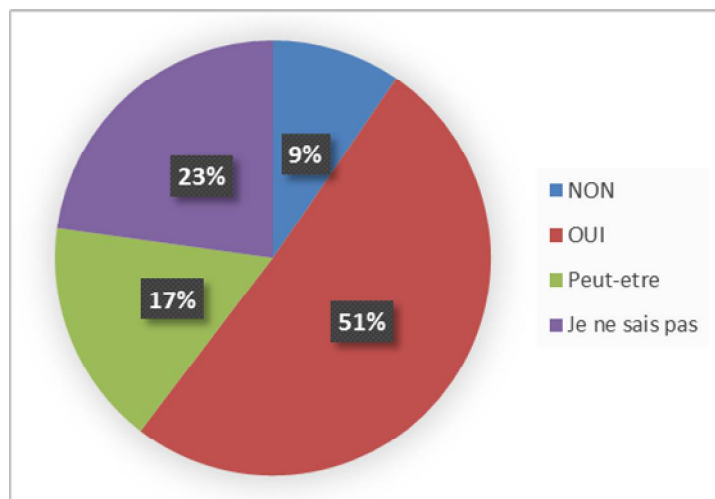
**Figure 31:** Perception des répondants sur la qualité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de référence

**3.7. Pensez-vous que les médicaments génériques peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ?**



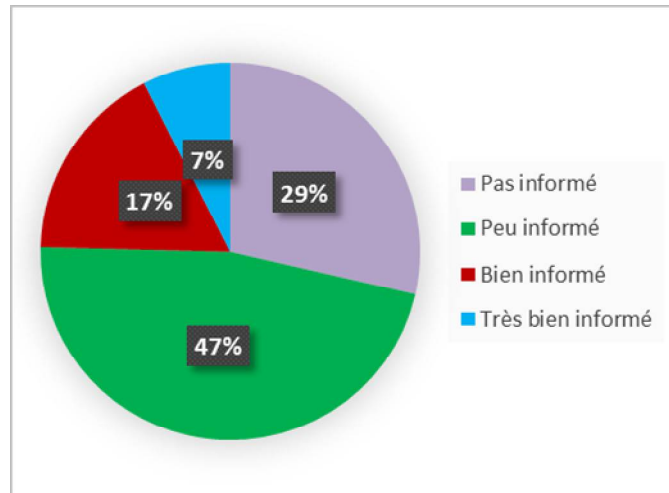
**Figure 32:** Perception des répondants sur la sécurité des médicaments génériques par rapport aux médicaments de référence

**3.8. Pensez-vous que les médicaments génériques sont moins chers ?**

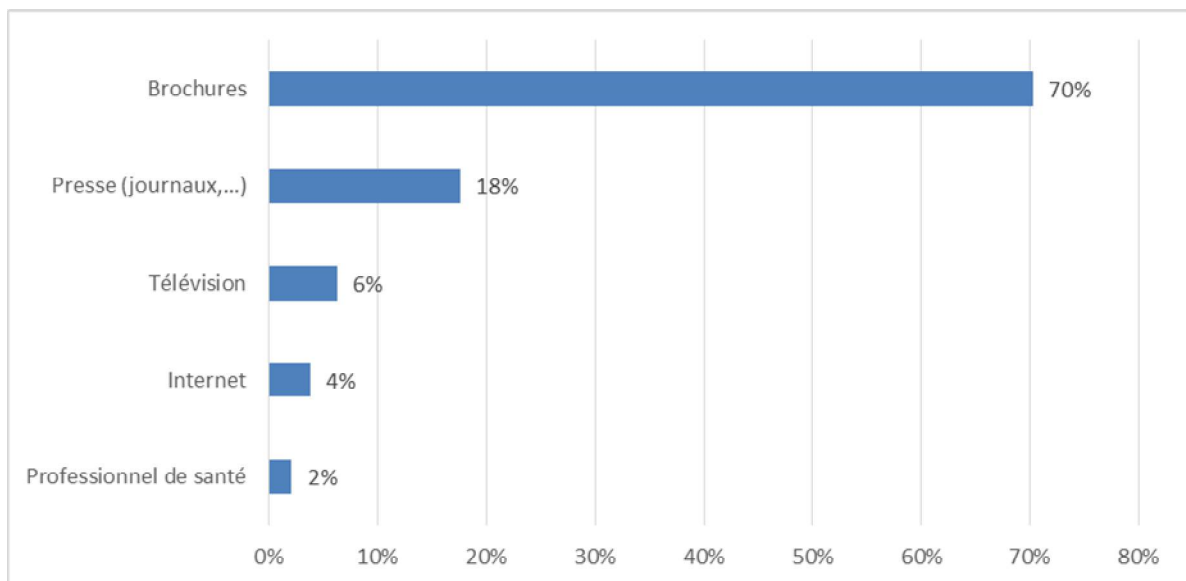


**Figure 33:** Avis des répondants sur le prix des médicaments génériques

### 3.9. Pensez-vous être bien informé sur les médicaments génériques, d'une façon générale ?

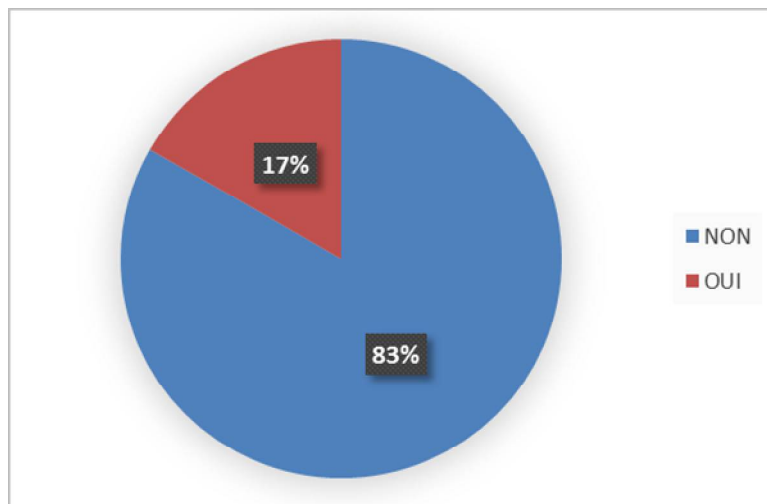


**Figure 34:** Avis des répondants concernant leur niveau d'information sur les médicaments génériques



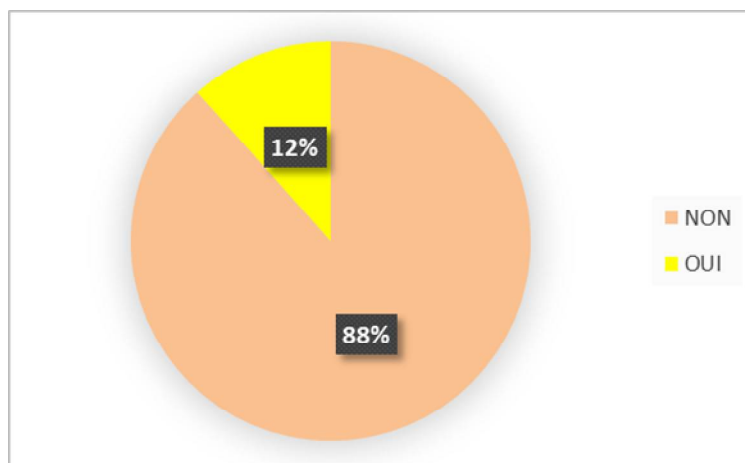
**Figure 35:** Les principales sources d'informations des répondants

**3.10. Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un médicament générique ?**



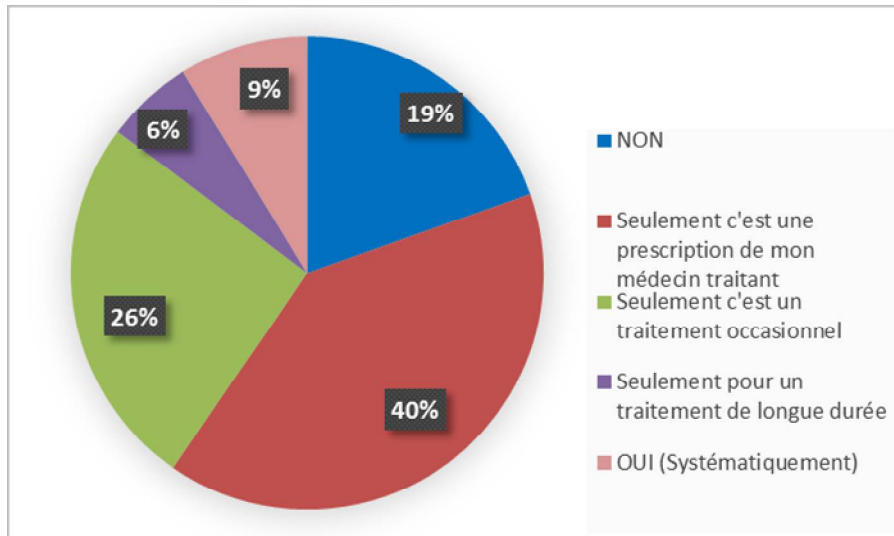
**Figure 36:** Proportion des répondants ayant demandé à leur médecin de ne pas leur prescrire un médicament générique

**3.11. Avez-vous déjà demandé à votre médecin de vous prescrire un médicament générique ?**



**Figure 37:** Proportion des répondants ayant demandé à leur médecin de leur prescrire un médicament générique

### 3.12. Accepteriez-vous si votre pharmacien vous propose un médicament générique ?



**Figure 38:** Proportion des répondants qui accepte la proposition des médicaments génériques par les pharmaciens

#### 4. Analyse en sous-groupe

Tableau 5 : Perception en fonction de l'Age et du genre

Items du questionnaire	AGE					GENRE				
	<35	%	>35	%	P	F	%	M	%	P
<b>Connaissez-vous le MG ? (Oui)</b>	82	52	76	48	0.1	93	59	65	41	0.705
<b>Votre médecin ou pharmacien vous a-t-il expliqué le principe des génériques ? (Oui)</b>	28	42	38	58	<0.001	40	61	26	39	0.822
<b>Si non Aimeriez-vous que votre médecin ou votre pharmacien prennent le temps de vous expliquer le principe des MG ? (Oui)</b>	121	61	79	40	0.1	116	58	84	42	0.33
<b>Avez-vous confiance aux MG ?</b>					0.9					0.648
<b>Pas du tout confiants</b>	22	55	18	45		22	55	18	45	
<b>Peu confiant</b>	69	55	56	45		78	62	47	38	
<b>Tout à fait confiant</b>	48	58	35	42		48	58	35	42	
<b>Pensez-vous que l'efficacité du MG est modifiée par rapport au médicament de référence ?</b>					<0.001					0.181
<b>NON</b>	26	43	34	57		35	58	25	42	
<b>OUI</b>	21	43	28	57		26	53	23	47	
<b>Peut-être</b>	47	62	29	38		42	55	34	45	
<b>Je ne sais pas</b>	46	71	19	29		46	71	19	29	
<b>Pensez-vous que les MG ont la même qualité que les médicaments de référence ?</b>					0.1					0.528
<b>Je ne sais pas</b>	75	60	50	40		77	62	48	38	
<b>Egalité</b>	35	61	22	39		32	56	25	44	
<b>Plus bonne</b>	4	50	4	50		3	38	5	63	
<b>Moins bonne</b>	26	43	34	57		37	62	23	38	
<b>Pensez-vous que les MG peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ?</b>					0.6					0.57
<b>NON</b>	38	56	30	44		38	56	30	44	
<b>OUI</b>	16	67	8	33		12	50	12	50	
<b>Peut-être</b>	37	58	27	42		41	64	23	36	
<b>Je ne sais pas</b>	49	52	45	48		58	62	36	38	

**Tableau 6 : Perception en fonction de l'Age et du genre (suite)**

Items du questionnaire	AGE				GENRE					
	<35	%	>35	%	P	F	%	M	%	P
<b>Pensez-vous que les MG sont moins chers ?</b>					0.6					0.145
<b>NON</b>	13	54	11	46		9	38	15	63	
<b>OUI</b>	66	52	61	48		78	61	49	39	
<b>Peut-être</b>	25	60	17	40		27	64	15	36	
<b>Je ne sais pas</b>	35	61	22	39		34	60	23	40	
<b>Pensez-vous être bien informé sur les MG, d'une façon générale ?</b>					0.4					0.694
<b>Pas informé</b>	42	58	30	42		45	63	27	38	
<b>Peu informé</b>	68	58	50	42		70	59	48	41	
<b>Bien informé</b>	23	53	20	47		26	60	17	40	
<b>Très bien informé</b>	7	37	12	63		9	47	10	53	
<b>Nombre de sources d'informations concernant les médicaments</b>					0.4					0.003
<b>≤1</b>	97	56	76	44		112	65	61	35	
<b>&gt;1</b>	41	62	25	38		29	44	37	56	
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	10	24	32	76	<0.001	29	69	13	31	0.161
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	13	45	16	55	0.2	16	55	13	45	0.619
<b>Accepteriez-vous si votre pharmacien vous propose un MG ?</b>					0.1					0.248
<b>NON</b>	20	41	29	59		32	65	17	35	
<b>Seulement si c'est une prescription de mon médecin</b>	59	59	41	41		61	61	39	39	
<b>Seulement si c'est un traitement occasionnel</b>	36	56	28	44		36	56	28	44	
<b>Seulement pour un traitement de longue durée</b>	8	53	7	47		11	73	4	27	
<b>OUI</b>	16	73	6	27		9	41	13	59	

**Tableau 7: Perception En Fonction Du Niveau Scolaire**

Items du questionnaire	Niveau scolaire								P
	0	%	1	%	2	%	3	%	
<b>Connaissez-vous le MG ? (Oui)</b>	2	1	2	1	21	14	12 6	83	<0.001
<b>Votre médecin ou pharmacien vous a-t-il expliqué le principe des génériques ? (Oui)</b>	1	2	2	3	16	26	43	69	0.001
<b>Si non Aimeriez-vous que votre médecin ou votre pharmacien prennent le temps de vous expliquer le principe des MG ? (Oui)</b>	3	2	5	3	24	12	16 4	84	<0.001
<b>Avez-vous confiance aux MG ?</b>									0.004
<b>Pas du tout confiants</b>	4	11	4	11	7	18	23	61	
<b>Peu confiant</b>	1	1	7	6	10	8	10 0	85	
<b>Tout à fait confiant</b>	2	2	1	1	11	14	67	83	
<b>Pensez-vous que l'efficacité du MG est modifiée par rapport au médicament de référence ?</b>									0.099
<b>NON</b>	2	4	3	5	7	13	44	79	
<b>OUI</b>	0	0	0	0	11	23	36	77	
<b>Peut-être</b>	2	3	5	7	4	5	63	85	
<b>Je ne sais pas</b>	4	6	4	6	7	11	47	76	
<b>Pensez-vous que les MG ont la même qualité que les médicaments de référence ?</b>									0.048
<b>Je ne sais pas</b>	6	5	1 1	9	14	12	87	74	
<b>Egalité</b>	1	2	0	0	8	14	47	84	
<b>Plus bonne</b>	0	0	1	14	2	29	4	57	
<b>Moins bonne</b>	1	2	0	0	6	10	52	88	
<b>Pensez-vous que les MG peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ?</b>									0.895
<b>NON</b>	2	3	2	3	10	15	51	78	
<b>OUI</b>	1	4	0	0	3	13	20	83	
<b>Peut-être</b>	2	3	4	6	5	8	51	82	
<b>Je ne sais pas</b>	3	3	6	7	12	13	68	76	

**Tableau 8:** Perception en fonction du niveau scolaire (suite)

Items du questionnaire	Niveau scolaire								P
	0 %	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %	
<b>Pensez-vous que les MG sont moins chers ?</b>									0.002
<b>NON</b>	0	0	4	17	6	25	14	58	
<b>OUI</b>	2	2	0	0	13	11	10 7	88	
<b>Peut-être</b>	3	8	3	8	4	10	30	75	
<b>Je ne sais pas</b>	3	6	5	9	7	13	38	72	
<b>Pensez-vous être bien informé sur les MG, d'une façon générale ?</b>									0.020
<b>Pas informé</b>	3	4	8	12	10	14	48	70	
<b>Peu informé</b>	4	4	3	3	9	8	96	86	
<b>Bien informé</b>	1	2	1	2	5	12	35	83	
<b>Très bien informé</b>	1	6	0	0	6	33	11	61	
<b>Nombre de sources d'informations concernant les médicaments</b>									0.158
<b>≤1</b>	6	4	9	5	24	14	12 8	77	
<b>&gt;1</b>	3	5	2	3	3	5	57	88	
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	0	0	2	5	9	23	28	72	0.102
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	0	0	0	0	5	18	23	82	0.334
<b>Accepteriez-vous si votre pharmacien vous propose un MG ?</b>									0.013
<b>NON</b>	4	9	6	13	10	22	25	56	
<b>Seulement si c'est une prescription de mon médecin</b>	3	3	1	1	10	11	81	85	
<b>Seulement si c'est un traitement occasionnel</b>	1	2	4	6	7	11	51	81	
<b>Seulement pour un traitement de longue durée</b>	1	7	1	7	2	14	10	71	
<b>OUI</b>	0	0	0	0	1	5	21	95	

**Tableau 9:** Perception en fonction de l'activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical

Items du questionnaire	Activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical						P
	0	%	1	%	2	%	
<b>Connaissez-vous le MG ? (Oui)</b>	74	48	54	35	27	17	0.015
<b>Votre médecin ou pharmacien vous a-t-il expliqué le principe des génériques ? (Oui)</b>	26	40	23	35	16	25	0.176
<b>Si non Aimerez-vous que votre médecin ou votre pharmacien prennent le temps de vous expliquer le principe des MG ? (Oui)</b>	10 2	52	53	27	42	21	0.157
<b>Avez-vous confiance aux MG ?</b>							0.035
<b>Pas du tout confiants</b>	14	37	12	32	12	32	
<b>Peu confiant</b>	70	57	28	23	24	20	
<b>Tout à fait confiant</b>	36	44	32	39	14	17	
<b>Pensez-vous que l'efficacité du MG est modifiée par rapport au médicament de référence ?</b>							0.094
<b>NON</b>	24	42	24	42	9	16	
<b>OUI</b>	20	42	18	38	10	21	
<b>Peut-être</b>	41	55	18	24	16	21	
<b>Je ne sais pas</b>	36	56	12	19	16	25	
<b>Pensez-vous que les MG ont la même qualité que les médicaments de référence</b>							0.005
<b>Je ne sais pas</b>	61	50	24	20	36	30	
<b>Egalité</b>	26	46	25	45	5	9	
<b>Plus bonne</b>	3	43	2	29	2	29	
<b>Moins bonne</b>	30	50	21	35	9	15	
<b>Pensez-vous que les MG peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ?</b>							0.010
<b>NON</b>	29	44	29	44	8	12	
<b>OUI</b>	10	42	9	38	5	21	
<b>Peut-être</b>	36	57	16	25	11	17	
<b>Je ne sais pas</b>	45	49	18	20	28	31	

**Tableau 10:** Perception en fonction de l'activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical (suite)

Items du questionnaire	Activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical						P
	0	%	1	%	2	%	
<b>Pensez-vous que les MG sont moins chers ?</b>							0.008
<b>NON</b>	10	42	8	33	6	25	
<b>OUI</b>	62	50	46	37	16	13	
<b>Peut-être</b>	21	51	9	22	11	27	
<b>Je ne sais pas</b>	28	51	8	15	19	35	
<b>Pensez-vous être bien informé sur les MG, d'une façon générale ?</b>							<0.001
<b>Pas informé</b>	38	54	15	21	18	25	
<b>Peu informé</b>	64	57	23	20	26	23	
<b>Bien informé</b>	14	33	22	51	7	16	
<b>Très bien informé</b>	6	32	12	63	1	5	
<b>Nombre de sources d'informations concernant les médicaments</b>							0.964
<b>≤1</b>	83	49	52	31	35	21	
<b>&gt;1</b>	33	50	19	29	14	21	
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	18	45	17	43	5	13	0.095
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	12	41	16	55	1	3	0.002
<b>Accepteriez-vous si votre pharmacien vous propose un MG ?</b>							0.358
<b>NON</b>	20	44	11	24	14	31	
<b>Seulement si c'est une prescription de mon médecin</b>	50	51	26	27	22	22	
<b>Seulement si c'est un traitement occasionnel</b>	34	53	19	30	11	17	
<b>Seulement pour un traitement de longue durée</b>	5	33	8	53	2	13	
<b>OUI</b>	11	52	8	38	2	10	

**Tableau 11:** Perception en fonction de la présence d'une pathologie chronique et le profil du médecin traitant

Items du questionnaire	Êtes-vous suivie pour une pathologie chronique ?					Vos consultations sont faites chez ?				
	0	%	1	%	P	0	%	1	%	P
<b>Connaissez-vous le MG ? (Oui)</b>	84	54	73	46	0.11	41	41	59	59	0.19
<b>Votre médecin ou pharmacien vous a-t-il expliqué le principe des génériques ? (Oui)</b>	30	45	36	55	0.46	24	50	24	50	0.37
<b>Si non Aimeriez-vous que votre médecin ou votre pharmacien prennent le temps de vous expliquer le principe des MG ? (Oui)</b>	110	55	90	45	0	46	38	75	62	0
<b>Avez-vous confiance aux MG ?</b>					0.11					0.09
<b>Pas du tout confiants</b>	17	43	23	58		14	61	9	39	
<b>Peu confiant</b>	57	46	67	54		29	37	49	63	
<b>Tout à fait confiant</b>	49	59	34	41		27	50	27	50	
<b>Pensez-vous que l'efficacité du MG est modifiée par rapport au médicament de référence ?</b>					0.56					0.41
<b>NON</b>	30	50	30	50		16	40	24	60	
<b>OUI</b>	20	42	28	58		14	42	19	58	
<b>Peut-être</b>	38	50	38	50		18	38	29	62	
<b>Je ne sais pas</b>	36	55	29	45		20	56	16	44	
<b>Pensez-vous que les MG ont la même qualité que les médicaments de référence ?</b>					0.01					0.62
<b>Je ne sais pas</b>	65	52	60	48		34	45	42	55	
<b>Egalité</b>	36	63	21	37		16	44	20	56	
<b>Plus bonne</b>	2	25	6	75		4	67	2	33	
<b>Moins bonne</b>	21	35	39	65		15	38	24	62	
<b>Pensez-vous que les MG peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ?</b>					0.17					0.68
<b>NON</b>	41	60	27	40		19	45	23	55	
<b>OUI</b>	9	38	15	63		9	56	7	44	
<b>Peut-être</b>	29	45	35	55		15	38	24	62	
<b>Je ne sais pas</b>	45	48	49	52		26	43	34	57	

**Tableau 12:** Perception en fonction de la présence d'une pathologie chronique et le profil du médecin traitant (suite)

Items du questionnaire	Êtes-vous suivie pour une pathologie chronique ?					Vos consultations sont faites chez ?				
	0	%	1	%	P	0	%	1	%	P
<b>Pensez-vous que les MG sont moins chers ?</b>					0.23					0.75
<b>NON</b>	9	38	15	63		6	40	9	60	
<b>OUI</b>	67	53	59	47		33	43	43	57	
<b>Peut-être</b>	24	57	18	43		12	39	19	61	
<b>Je ne sais pas</b>	24	42	33	58		17	52	16	48	
<b>Pensez-vous être 2 sur les MG, d'une façon générale ?</b>					0.21					0.51
<b>Pas informé</b>	31	43	41	57		23	51	22	49	
<b>Peu informé</b>	63	53	55	47		30	43	40	57	
<b>Bien informé</b>	24	56	19	44		12	43	16	57	
<b>Très bien informé</b>	6	33	12	67		4	29	10	71	
<b>Nombre de sources d'informations concernant les médicaments</b>					0.77					0.22
<b>≤1</b>	87	51	85	49		47	48	51	52	
<b>&gt;1</b>	32	48	34	52		17	37	29	63	
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	14	34	27	66	0.03	11	31	25	69	0.06
<b>Avez-vous déjà demandé à votre médecin de vous prescrire un MG ? (Oui)</b>	12	41	17	59	0.35	8	36	14	64	0.41
<b>Accepteriez-vous si votre pharmacien vous propose un MG ?</b>					0					0.1
<b>NON</b>	15	31	34	69		19	58	14	42	
<b>Seulement si c'est une prescription de mon médecin</b>	56	56	44	44		22	37	37	63	
<b>Seulement si c'est un traitement occasionnel</b>	31	49	32	51		21	53	19	48	
<b>Seulement pour un traitement de longue durée</b>	4	27	11	73		5	42	7	58	
<b>OUI</b>	17	77	5	23		2	18	9	82	

## V. Discussion

### L'impact des facteurs socio-économique et médicale sur la perception des MG

Concernant la question « Connaissez-vous le médicament générique ? » 63% des répondants ont répondu oui. Il y avait une différence significative entre les réponses selon les niveaux scolaires de la population étudié ( $p < 0.001$ ). 83% de ses répondants qui affirment connaître les médicaments génériques ont fréquenté l'université. Le niveau d'éducation élevé est positivement lié aux connaissances des patients sur les génériques. Toutefois, cela peut être attribué au fait que, dans l'ensemble, les personnes moins instruites peuvent se sentir mal à l'aise de participer à des enquêtes par questionnaire et sont donc sous-représentées dans l'échantillon (21% de personnes qui n'ont pas atteint l'université). Selon l'étude faite au Maroc en 2010, 50,20% de la population étudiée connaissent les médicaments génériques. [75] D'après une étude en Grèce, 49% des patients ont déclaré qu'ils savaient ce que sont les médicaments génériques.[76] Une autre étude réalisée en Malaisie, a trouvé que 28,3 % ou 112 personnes interrogées connaissent le terme "médicaments génériques". En revanche, 71,7% ou 284 personnes ne connaissent pas ce terme.[77] La proportion des participants connaissant les MG dans notre étude est plus élevée que ce dont les études citer précédemment. Cela peut être explique par le fait que le Maroc étant un pays en voie de développement utilise beaucoup plus les médicaments génériques par rapport au pays développés.

Concernant la question « Pensez-vous que l'efficacité du médicament générique est modifiée par rapport au médicament de référence ? » 20% des répondants ont répondu par oui contre 24% qui ont répondu par non, 30% qui doute et 26% qui n'ont aucune idée. Parmi ce qui ont affirmé que l'efficacité n'est pas modifiée, 57% était plus âgé (plus de 35ans) contre 43% jeunes (moins de 35ans). Il y avait une différence significative entre les réponses selon l'âge de la population étudié ( $p < 0.001$ ). Une étude faite aux USA la perception de l'innocuité des médicaments génériques montre qu'une grande majorité des répondants ont considéré que les médicaments génériques étaient interchangeable avec les médicaments d'origine, plus des trois quarts des répondants considèrent que les médicaments génériques sont aussi efficaces (87 % [IC à 95 % : 85-90 %]).[78] Selon une étude menée en Grèce, en

ce qui concerne leur efficacité, 40 % des patients étaient d'accord pour dire que les médicaments génériques sont aussi efficaces que les médicaments de marque, mais 24,5 % n'étaient pas d'accord et 19,2 % n'ont pas donné de réponse.[76] D'après une autre étude menée au Malaisie 10% des répondants (41 répondants) ont déclaré que l'efficacité des génériques est supérieure à celle des médicaments de marque. 54,8 % (217 répondants) ont déclaré que les deux sont d'efficacité égale, et 34,8 % (138 répondants) que les génériques sont moins efficaces que les médicaments de marque. Lors de la vérification de l'association entre cette question et les données démographiques des répondants, seul le groupe d'âge s'est avéré avoir une relation statistiquement significative ( $\chi^2=17,52$ ,  $df=8$ ,  $p=0,022$ ).[77] Certaines publications ont montré que les consommateurs avaient le sentiment qu'un médicament générique n'était pas aussi efficace, voire pas du tout, que lorsqu'ils prenaient le médicament princeps. Par exemple, des rapports de patients montrent que les symptômes de dépression, qui étaient réapparus alors qu'ils prenaient un médicament générique, se sont à nouveau atténués lorsqu'ils sont revenus au médicament princeps.[79]

Par rapport à ses études citées précédemment la proportion des participants de notre étude qui pensent que l'efficacité des médicaments génériques est égale à celui du médicament de référence est plus faible. Cependant dans notre étude l'âge s'est aussi avéré avoir une relation statistiquement significative avec cette question. Les efforts d'éducation et une meilleure communication aux patients sur l'innocuité et l'efficacité bien documentées des médicaments génériques pourraient contribuer à promouvoir des opinions populaires plus conformes aux grands avantages de l'utilisation des médicaments génériques, notamment en ce qui concerne les économies de coûts.[80] [81]

Les parties prenantes respectives dans le cadre de l'utilisation qualitative des médicaments doivent convaincre les consommateurs que les médicaments génériques et les médicaments de marque doivent remplir les mêmes critères de sécurité et d'efficacité avant de pouvoir être commercialisés. Cependant, il existe toujours des réponses opposées et des doutes sans fin. Premièrement, cette attitude peut être due à leurs expériences antérieures d'utilisation de médicaments génériques. Deuxièmement, cette attitude peut découler de leur mentalité qui insiste sur le fait que les médicaments de marque sont toujours meilleurs.

Troisièmement, un autre facteur qui peut conduire à ce scénario est le manque de conseils de la part des professionnels de la santé. Enfin, il existe un complexe psychologique qui fait croire aux personnes interrogées et aux professionnels de la santé que les médicaments fabriqués dans les pays occidentaux sont toujours meilleurs que les médicaments fabriqués localement ou régionalement. Tous ces facteurs contribuent et affectent grandement la présomption et l'acceptation des patients. [82] [83]

Une évaluation de 12 années de données de bioéquivalence soumises à la FDA, comparant 2070 études cliniques de bioéquivalence à dose unique de médicaments génériques administrés par voie orale approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) entre 1996 et 2007, a démontré que les produits ne présentaient pas de différences significatives.[41] De même, en ce qui concerne l'efficacité clinique, Kesselheim et al. (2008) ont publié une étude systématique approfondie et une méta-analyse (mentionnées précédemment) qui étaient favorables à l'utilisation de médicaments génériques dans le traitement des maladies cardiovasculaires.[84] Dans une autre étude, ils ont rapporté que, pour les anticonvulsivants, " les données probantes ne suggèrent pas d'association entre la perte de contrôle des crises et la substitution générique ". [85] En outre, de nombreuses études ont démontré que l'initiation d'un traitement avec des médicaments génériques ou le passage à des médicaments génériques ne sont pas associés à de moins bons résultats pour les patients. Plus précisément, Amit et al. ont montré en 2004 qu'une formulation générique de propafénone, utilisée pour traiter la fibrillation auriculaire, s'est avérée au moins aussi sûre que le médicament d'origine.[86]

Concernant la question « Pensez-vous que les médicaments génériques ont la même qualité que les médicaments de référence ? » 23% de la population étudiée pensait que le médicament générique et le médicament de référence ont la même qualité, 3% pensent que la qualité du générique est meilleure, tandis que 24% disent que le générique est de moins bonne qualité que sa référence, et 50% des patients étudiés déclarent ne rien savoir sur ce sujet. Il y avait une différence significative entre les réponses selon les niveaux scolaires de la population étudié ( $p = 0.048$ ) et selon l'activité professionnelle de la population étudié ( $p = 0.005$ ). D'après une étude de Nabil A. AL-GEDADI et al. 8,6% des répondants ont déclaré que la qualité des génériques est supérieure à celle des médicaments de marque, 52,5% ont

convenu que la qualité des deux est égale, tandis que 38,9% ont déclaré que la qualité des génériques est inférieure à celle des médicaments de marque. Lors de la vérification de l'association entre cette question et les données démographiques des répondants, seul le groupe d'âge s'est avéré avoir une relation statistiquement significative ( $\chi^2 = 6,036$ ,  $df=8$ ,  $p=0,042$ ). [87] Seulement une faible proportion des répondants de notre étude pensait que le médicament générique et le médicament de référence ont la même qualité. En ce qui concerne le manque de confiance des consommateurs sur les questions de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'effets secondaires des médicaments génériques, les parties prenantes respectives dans le cadre de l'utilisation qualitative des médicaments doivent convaincre les consommateurs que les médicaments génériques et les médicaments de marque doivent remplir les mêmes critères de sécurité et d'efficacité avant de pouvoir être commercialisés. Cependant, il existe toujours des réponses opposées et des doutes sans fin. Premièrement, cette attitude peut être due à leurs expériences antérieures d'utilisation de médicaments génériques. Deuxièmement, cette attitude peut découler de leur mentalité qui insiste sur le fait que les médicaments de marque sont toujours meilleurs. Troisièmement, un autre facteur qui peut conduire à ce scénario est le manque de conseils de la part des professionnels de la santé. Enfin, il existe un complexe psychologique qui fait croire aux personnes interrogées et aux professionnels de la santé que les médicaments fabriqués dans les pays occidentaux sont toujours meilleurs que les médicaments fabriqués localement ou régionalement. Tous ces facteurs contribuent et affectent grandement la présomption et l'acceptation des patients. Les patients craignent que le faible coût des génériques soit associé à une baisse de la qualité des médicaments. [88]

Concernant la question « Pensez-vous que les médicaments génériques peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ? » 9% des patients pensaient que les médicaments génériques peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence, contre 27% des patients qui pensaient le contraire. Il y avait une différence significative entre les réponses selon l'activité professionnelle de la population étudiée ( $p = 0.010$ ). D'après une étude au Malaisie, en ce qui concerne les effets secondaires, 31,2 % répondants ont estimé que les médicaments génériques pouvaient provoquer plus d'effets secondaires, 49 % répondants ont déclaré que les génériques provoqueront les mêmes

effets secondaires que les médicaments de marque, et 18,9 % répondants ont estimé que les génériques provoqueront moins d'effets secondaires. En testant l'association entre cette question et les données démographiques des répondants, ils ont trouvé une relation statistiquement significative entre cette question et le groupe d'âge (chi carré=27.154, df=8, p=0.001). Il y avait également une association entre les effets secondaires perçus et le groupe ethnique (chi carré= 5,974, df=6, p=0,014), avec les plus hautes qualifications (exact de Fisher=23,583, p=0,031), et avec le revenu personnel (exact de Fisher=25,655, p=0,005). Dans notre étude, la perception de l'égalité de la sécurité des deux types de médicament est reliée uniquement à l'activité professionnelle (qualification).[87] Selon l'étude de LEONORA et Al. 24% des répondants pensaient que les génériques ont plus d'effets secondaires que les médicaments de référence, 22,5% ne sont pas d'accord, 15% ne sont ni d'accord ni en désaccord et 38,5% n'ont pas de réponse.[76] D'après une étude d'Aaron S. et Al., la perception de l'innocuité des médicaments génériques montre qu'une grande majorité des répondants ont également considéré que les médicaments génériques étaient interchangeable avec les médicaments d'origine, plus des trois quarts des répondants qu'ils ont les mêmes effets secondaires (80 % [IC à 95 % : 77-83 %]).[78] Les résultats ne soutiennent pas l'idée que les médicaments de référence sont supérieurs aux génériques pour prévenir les pathologies dans la pratique clinique réelle. [89] Une proportion plus faible de rapports d'événements indésirables spontanés pour les médicaments génériques par rapport aux médicaments de référence au stade post-commercialisation a été démontrée au Japon. [90] Le changement de formulation des médicaments, en particulier vers des médicaments génériques, semble être associé à une réduction des valeurs subjectives et objectives de l'efficacité des médicaments et à une augmentation des effets secondaires. [91]

Des preuves supplémentaires de la sécurité d'utilisation des médicaments antipsychotiques génériques ont été fournies par Araszkievicz et al. [92], tandis que la sécurité et l'efficacité associées au changement de médicament ont également été rapportées de manière positive. [93, 94]

Concernant la question « Pensez-vous que les médicaments génériques sont moins chers? » 51% ont confirmé que les médicaments génériques sont moins chers que les médicaments d'origine tandis que 9% affirme le contraire. Il y avait une différence significative entre les réponses selon les niveaux scolaires de la population étudié ( $p < 0.001$ ) et selon l'activité professionnelle de la population étudié ( $p = 0.008$ ). D'après l'étude menée en Grèce 83,5% sont d'accord que les médicaments génériques sont moins chers que les médicaments de marque.[76] Et d'après une étude menée en Malaisie, la plupart des répondants (63,4%) ont répondu correctement que les génériques coûtent moins cher que les médicaments de marque. En testant l'association entre cette question et les données démographiques des répondants, seule la qualification des répondants a une relation statistiquement significative (Fisher's Exact=27.561,  $p = 0.009$ ).[87] Dans notre étude en plus du niveau scolaire (qualification) l'activité professionnelle en rapport avec la santé était aussi statistiquement reliée à la perception selon laquelle le prix des médicaments génériques était plus bas. Ainsi que d'après une étude menée aux USA, pour la perception du coût des médicaments génériques presque tous les répondants (97 % [IC 95 % : 96-98 %]) ont déclaré que les médicaments génériques étaient moins chers que les médicaments d'origine. Ils ont constaté que 95 % (IC à 95 % : 93-96 %) des répondants considéraient que les médicaments de référence étaient plus chers qu'ils ne devraient l'être, tandis que 82 % (IC à 95 % : 79-85 %) des répondants pensaient que le prix des médicaments génériques était à peu près correct. Il est intéressant de noter que 105 personnes interrogées (14 % [IC 95 % : 12-17 %]) pensaient également que les médicaments génériques étaient plus chers qu'ils ne devraient l'être, les 4 % restants (IC 95 % : 3-5 %) trouvant les médicaments génériques moins chers qu'ils ne devraient l'être. Il est alors reconnu mondialement que les MG sont moins chers.[78]

Le scepticisme à l'égard des médicaments génériques demeure, comme en témoigne le décalage entre les perceptions positives des patients à l'égard des médicaments génériques et le fait que près de la moitié d'entre eux ont spécifiquement demandé une délivrance de médicaments de marque au cours de l'année écoulée. Bien que ce scepticisme puisse avoir un certain fondement dans des cas très médiatisés d'irrégularités de fabrication dans des usines de fabrication de médicaments génériques ou de rapports de non bioéquivalence (comme dans le cas du bupropion), il est également encouragé par les campagnes de marketing des fabricants

de médicaments de marque.<sup>21</sup> En outre, des biais psychologiques conscients et inconscients amènent les gens à croire que les médicaments plus coûteux fonctionnent mieux.[95]

Une meilleure communication aux patients sur l'innocuité et l'efficacité bien documentées des médicaments génériques pourrait contribuer à promouvoir des opinions populaires plus conformes aux grands avantages de l'utilisation des médicaments génériques, notamment en ce qui concerne les économies de coûts.[80] [81]

Il est particulièrement important de chercher à corriger ces perceptions erronées, car les différences de perception peuvent entraîner une sous-utilisation des médicaments génériques chez ces patients, ce qui peut contribuer à des résultats de santé plus mauvais et exacerber les disparités en matière de santé. Une stratégie nationale de sensibilisation, à l'exemple de celle pour l'éducation sur les risques du tabagisme et d'autres sujets de grande importance pour la santé publique pourrait être utile. Pour aider à cibler de telles campagnes d'éducation afin de surmonter les obstacles restants à l'utilisation des médicaments génériques, les recherches futures pourraient aider à déterminer si les perceptions diffèrent selon la classe thérapeutique ou l'ensemble des classes thérapeutiques utilisées pour traiter une condition spécifique.

Concernant le niveau d'information des répondant sur les médicaments génériques, 47% déclare qu'ils sont peu informés sur ce sujet et 29% disent ne pas du tout être informé de l'existence des médicaments génériques contre seulement 17% des répondant qui pensent être bien informé et 7% qui sont très bien informé. La fourniture d'informations aux consommateurs qui dissipent les mythes sur les génériques peut améliorer la confiance dans les médicaments génériques. Comme les patients font preuve d'un degré élevé de confiance aux les médecins, leurs opinions peuvent avoir un impact sur les opinions des patients/consommateurs. Par conséquent, l'amélioration des perceptions des médicaments génériques par les médecins est susceptible d'avoir un impact positif sur les opinions des patients/consommateurs et la confiance aux les médicaments génériques.[88]

Concernant la question « Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un MG ? » 17% des répondants ont déjà demandé à leurs médecins de ne pas leurs prescrire un médicament générique contre 83% qui ne l'ont jamais demandé. Et 12% seulement qui se sont déjà permis de demande à leur prescrire un médicament générique.

Concernant la question « Accepteriez-vous si votre pharmacien vous propose un MG ? » 40% des répondants acceptent les médicaments génériques si et seulement si leurs médecins leurs prescrit, 19% refuse catégoriquement la proposition d'un générique par les pharmaciens contre 9% qui les acceptent, 26% des répondants acceptent cette proposition seulement pour les traitements occasionnels tandis que 6% seulement accepte pour le remplacement d'un traitement de longue durée par un médicament générique.

Dans une étude japonaise, les patients ont déclaré que les principales raisons pour lesquelles ils acceptaient les substitutions de génériques étaient les recommandations des médecins (49 %) et des pharmaciens (33 %). Relativement moins que dans l'étude japonaise, 10 % des patients turcs ont déclaré qu'ils acceptaient immédiatement la substitution de génériques donnée par le pharmacien, tandis que 26 % l'acceptaient si elle était faite par le prescripteur. Le coût semblait être un facteur relativement moins important pour eux dans le passage à un générique. Près de la moitié des patients pensent que les génériques sont moins chers que les originaux et 24% estiment que les génériques ne diffèrent pas des originaux en termes d'effets médicamenteux. [96]

En Allemagne, 37% des patients pensaient que les génériques étaient moins efficaces car ils étaient moins chers que les médicaments de marque.[97]

En Norvège, environ 41% des patients ont déclaré qu'ils ne changeraient pas de médicament s'ils n'avaient pas d'incitations économiques personnelles.[98]

Selon une étude réalisée en Istanbul, 36% des participants ont déclaré que si le médicament prescrit n'était pas disponible dans la pharmacie, ils préféreraient aller dans une autre pharmacie (le patient refuse de prendre le générique), 26% ont dit qu'ils pouvaient être persuadés par le pharmacien, tandis que 17% ont dit qu'ils demanderaient au prescripteur avant d'accepter la substitution du pharmacien. 20 % ont dit qu'ils demanderaient l'original et attendraient qu'il soit commandé auprès du titulaire du médicament, si nécessaire.[99] Leur acceptation des médicaments génériques n'était pas liée à leur sexe, leur âge ou leur revenu, mais elle était significativement corrélée à leur degré d'éducation. Le coût est le facteur le plus important pris en compte pour la substitution par un générique.[99] D'après une autre étude faite en Malaisie, plus de 75 % des personnes interrogées seraient plus susceptibles d'acheter

un médicament générique si leur pharmacien ou leur médecin, respectivement, leur conseillait de le faire.[87] Ces résultats ont également été confirmés par la réponse à la troisième question qui a montré que 45,5% ne changeront pas un médicament prescrit par leur médecin ou suggéré par leur pharmacien d'un médicament générique à un médicament de marque. Dans leur réponse à la troisième question qui leur demandait pour quelle pathologie ils utilisaient des médicaments génériques, la majorité d'entre eux 78,3% ont dit qu'ils utilisaient des génériques pour des affections simples comme les maux de tête, la grippe et la fièvre, tandis que seulement 1,5% les utilisent pour des pathologies graves comme le diabète. D'après une étude en Grèce, la moitié d'entre eux (50,8%) ont déclaré qu'ils utiliseraient des génériques. Parmi ceux qui ont répondu qu'ils n'utiliseraient pas de génériques (49,2%), la principale raison de ne pas les utiliser est le manque de confiance en eux (63,7%).

L'étude actuelle a révélé, les consommateurs étaient plus susceptibles d'utiliser des médicaments génériques pour traiter des maladies occasionnelles simples comme les maux de tête, la grippe et la fièvre que des maladies plus chroniques et complexes. Cette constatation est cohérente avec les résultats d'autres études qui ont suggéré que les consommateurs ne prennent pas toujours le risque de changer leurs médicaments existants pour leur traitement en raison de leur croyance que tout changement de marque peut aggraver leur condition existante. [82]

Afin d'échapper au médicament princeps qui sont très coûteux, les médicaments génériques constituent une bonne issue d'alternative. Pour cela, les meilleurs moyens c'est l'information des médecins et des pharmaciens aux patients de toutes les alternatives moins coûteuses, et la décision de remplacer par des génériques ou non revient à ces derniers.

D'après notre étude, les facteurs qui influenceraient la décision des patients de remplacer leur médicament princeps par un générique est en premier lieu l'avis du médecin. Différents facteurs peuvent influencer l'opinion d'un patient sur le choix du médicament qu'il doit utiliser. Ces facteurs sont (a) la source d'information (médecin, pharmacien et amis), (b) les caractéristiques du médicament (sécurité, efficacité, nom et prix) et (c) leur expérience passée d'utilisation des médicaments. Nous avons utilisé ces facteurs pour déterminer celui qui a le plus d'influence sur la décision d'un patient de choisir un médicament générique.

Pour surmonter le scepticisme qui subsiste et qui a été identifié dans cette enquête, il faudra peut-être continuer à veiller à la sécurité et à la qualité de l'approvisionnement en médicaments génériques, ainsi qu'à faire en sorte que les médecins continuent à proposer des médicaments génériques, lorsqu'ils sont disponibles, à des patients de plus en plus réceptifs. Bien que la substitution thérapeutique soit controversée, elle offre un mécanisme potentiel de réduction significative des coûts des médicaments si elle peut être mise en œuvre d'une manière qui n'affecte pas négativement la qualité des soins.[100]

Les médicaments génériques constituent des alternatives rentables aux médicaments de marque, ce qui permet de réaliser des économies considérables sur les budgets de santé. Cependant, si les consommateurs sont mal informés sur leur équivalence avec les médicaments de marque, il est très peu probable que les médicaments génériques soient préférés à leurs équivalents de marque. [101] Une proportion significative de professionnels de santé et de consommateurs a des perceptions négatives des médicaments génériques. Il existe un besoin évident d'interventions destinées à la population générale et aux professionnels de la santé pour cibler les perceptions erronées d'une qualité, d'une sécurité et d'une efficacité inférieures - ainsi que pour expliquer les raisons pour lesquelles les médicaments génériques sont moins chers que les équivalents de marque, la signification de la bioéquivalence, et les processus de test et de réglementation impliqués dans l'approbation d'un médicament générique pour un usage général. [72]

Un certain nombre d'enquêtes ont également montré que des proportions non négligeables de patients ont des opinions négatives sur les génériques, les considérant comme moins efficaces, de moindre qualité et inadaptés au traitement de maladies graves, par rapport à leurs équivalents de marque. [102] [102] [97] [91] Ces opinions négatives sur les médicaments génériques sont importantes car elles sont susceptibles d'être associées à de moins bons résultats de santé en raison d'une association avec une plus grande déclaration d'effets secondaires et une moindre adhésion. [91, 103] Si une proportion substantielle de la population générale a des opinions négatives sur les médicaments génériques, cela pourrait représenter un obstacle à l'adoption généralisée des médicaments génériques.

Selon une revue, [104] une proportion significativement plus élevée de la population générale estimait que les médicaments génériques étaient moins efficaces que leurs équivalents de marque (5274/14 817 ; 35,59 % (IC à 95 % (34,83 % à 36,37 %)). Au moins 25 % de chaque groupe ont déclaré croire que la qualité des médicaments génériques est inférieure à celle des médicaments de marque. La population générale (2290/9119 ; 25,11 % (IC à 95 % (24,23 % à 26,01 %)),  $\chi^2(1) = 42,51$ ,  $p < 0,0001$ ) : proportion de perceptions négatives au sujet de la qualité. Une plus grande proportion de médecins (836/2928, 28,54 %, IC à 95 % (26,93 % à 30,20 %)) et de pharmaciens (103/404 ; 25,44 %, IC à 95 % (21,43 % à 29,91 %)) pensaient que le générique les médicaments étaient moins sûrs à utiliser que les médicaments de marque que la population générale (942/5242 ; 17,97 %, IC à 95 % (16,96 % à 19,04 %)),  $\chi^2(1) = 122,93$  et  $13,59$ , respectivement,  $p < 0,0001$  et  $0,0002$ . Les médecins et les pharmaciens ne différaient pas les uns des autres en ce qui concerne les perceptions négatives de la sécurité des médicaments génériques,  $\chi^2(1) = 1,49$ ,  $p = 0,22$ . Une plus grande proportion de médecins (836/2928, 28,54 %, IC à 95 % (26,93 % à 30,20 %)) et de pharmaciens (103/404 ; 25,44 %, IC à 95 % (21,43 % à 29,91 %)) pensaient que le générique les médicaments étaient moins sûrs à utiliser que les médicaments de marque que la population générale (942/5242 ; 17,97 %, IC à 95 % (16,96 % à 19,04 %)),  $\chi^2(1) = 122,93$  et  $13,59$ , respectivement,  $p < 0,0001$  et  $0,0002$ . Les médecins et les pharmaciens ne différaient pas les uns des autres en ce qui concerne les perceptions négatives de la sécurité des médicaments génériques,  $\chi^2(1) = 1,49$ ,  $p = 0,22$ . Les médecins étaient les plus susceptibles d'avoir des croyances négatives selon lesquelles les effets secondaires sont plus fréquemment causés par les médicaments génériques que les médicaments de marque, avec un sur quatre (316/1292 ; 24,43 %, IC à 95 % (22,17 % à 26,85 %)) approuvant ces vues. Les médecins avaient des croyances significativement plus inexactes sur les effets secondaires que les groupes de la population générale (1054/5618 ; 18,76 %, IC à 95 % (17,76 % à 19,80 %)),  $\chi^2(1) = 21,09$ ,  $p < 0,0001$ , et les pharmaciens (174/991 ; 17,56 % (IC à 95 % (15,31 % à 20,06 %)),  $\chi^2(1) = 15,43$ ,  $p < 0,0001$ . Il n'y avait pas de différence significative entre les proportions de membres de la population générale et de pharmaciens déclarant la perception que les effets secondaires des médicaments génériques sont plus élevés que ceux des médicaments de marque,  $\chi^2(1) = 0,73$ ,  $p = 0,3934$ .

En Grèce : « Il a été observé que là où l'on a tenté de faire connaître les génériques par des séances d'information et des campagnes promotionnelles dans les médias, la plupart des patients connaissent les médicaments génériques [18]. La principale raison de l'utilisation et de l'acceptation des médicaments génériques semble être leur coût moins élevé. Un autre facteur important est la confiance que les patients accordent aux professionnels de la santé, tandis que l'expérience antérieure en matière de médicaments génériques influence également l'opinion des patients. La sécurité et l'efficacité semblent également être des facteurs importants [18]. En outre, les raisons importantes pour accepter la substitution semblent être l'économie des dépenses pharmaceutiques et les conseils offerts par les pharmaciens [19]. »

« En ce qui concerne l'éducation des patients, il est indiqué qu'ils ont besoin d'informations et de conseils de la part des professionnels de santé et des agences gouvernementales afin d'augmenter la consommation future de médicaments génériques [18]. Les patients s'appuient donc sur les conseils des professionnels de santé lorsqu'ils prennent des décisions concernant leurs médicaments [18]. »

« D'autre part, la préférence des patients et des consommateurs pour un médicament de marque particulier semble être le facteur clé qui affecte leur perception des génériques et de la substitution. Les pharmaciens ont déclaré que les médias créent et fomentent la peur chez les consommateurs et que ceux-ci sont susceptibles d'associer un problème de santé inexplicable aux génériques [20]. »

Selon une revue des perceptions : [88] La connaissance et la confiance dans les noms de marque semblent être un obstacle substantiel à l'utilisation accrue des génériques, les patients semblant également penser que si un produit est moins cher, il ne doit pas être aussi bon. Certaines publications font état d'opinions positives sur les génériques, avec des consommateurs favorablement inclinés déclarant qu'ils n'ont perçu aucune différence entre un générique et une spécialité. L'acceptation des génériques semble être plus élevée chez les consommateurs ayant des niveaux d'éducation plus élevés, tandis que les patients des groupes démographiques socio-économiques inférieurs ont tendance à se méfier davantage des génériques.



# *Conclusion*

Dans la première partie de cette étude, nous avons pu constater que les médicaments génériques depuis leurs créations bénéficient d'une réglementation rigoureuse, la démonstration de leurs équivalences par rapport aux princeps est bien traitée du point de vue qualité, efficacité et sécurité. Nous avons pu constater leur bénéfice économique pour l'économie de santé.

Notre étude a inclus 254 questionnaires anonymes remplis par les patients arrivants à officines, qui nous ont permis d'avoir un résultat positif par rapport à notre objectif. Ceci nous a montré que la majorité des utilisateurs ignorent encore ce que c'est qu'un médicament générique, et leurs manques d'information sur ce sujet leurs conduisent au manque de confiance sur l'efficacité, la qualité et la sécurité des médicaments génériques. Nous avons constaté que les patients se fient plus à leurs médecins et font plus confiance à la prescription de leurs médecins d'où le refus de la substitution.

La perception de qualité faible des médicaments génériques à cause de leurs prix inférieur à ceux des princeps peuvent conditionner fortement leurs refus par les utilisateurs. Pour surmonter le scepticisme qui subsiste et qui a été identifié dans cette enquête, il faudra peut-être continuer à veiller à la sécurité et à la qualité de l'approvisionnement en médicaments génériques, ainsi qu'à faire en sorte que les médecins continuent à proposer des médicaments génériques, lorsqu'ils sont disponibles, à des patients de plus en plus réceptifs. Bien que la substitution thérapeutique soit controversée, elle offre un mécanisme potentiel de réduction significative des coûts des médicaments si elle peut être mise en œuvre d'une manière qui n'affecte pas négativement la qualité des soins.

Une information fiable et convaincante doit être donnée régulièrement aux utilisateurs afin d'enlever leurs doutes envers les médicaments génériques, ceci peut être réalisé par les médecins, les pharmaciens mais aussi les autorités de réglementation. Il est aussi nécessaire d'avoir une bonne cohésion entre pharmaciens et médecins afin de bien mettre les patients en confiance. Ceci assurera une bonne relation entre médecin-pharmacien-patient qui conduira à une bonne observance du traitement. Malgré le fait que la substitution n'est pas encore autorisée au Maroc, il est tout de même important que les utilisateurs aient des informations adéquates sur les médicaments mis sur le marché.



## RESUME

**Titre:** La perception des médicaments génériques par les utilisateurs: enquête pratique

**Auteur:** RANDRIANIRINA Atema Famonjena

**Mots clés:** Médicaments génériques – Perception – Utilisateurs

**Objectifs:** L'objectif principal de cette enquête était d'évaluer la perception des médicaments génériques par leurs utilisateurs. L'objectif secondaire était de comparer la perception selon les paramètres sociodémographiques, médicales et professionnels qui peuvent influencer leurs points de vue, mais aussi selon leur connaissance et expérience personnelles.

**Méthodes:** Il s'agissait d'une enquête pratique menée de Janvier à Avril 2021 (4 mois) à l'aide d'un questionnaire anonyme auprès d'une population d'utilisateurs de médicaments représentative de la région de Casablanca au Maroc. Le questionnaire comportait une partie sur les paramètres socio-économique et médicaux, et une partie sur la perception des médicaments génériques proprement dite : connaissance, confiance, expérience personnel, acceptation, refus.

**Résultat:** 285 questionnaires ont été distribués aux niveaux des officines dont 268 ont été retournés, et 254 questionnaires ont été valides. Ce qui représentait un taux de réponse de 94.8%. La majorité des participants à l'étude avait moins de 35 ans (55%), contre 45% des personnes plus de 35 ans. 59% des participants sont de sexe féminin. Parmi eux 79% qui a fréquenté l'université, et 29% des patients avec une profession en rapport avec la santé. La moitié des répondants connaissent le terme « médicament générique » et disent qu'ils sont moins chers mais qu'ils sont peu confiants envers ce dernier. Le manque d'information était le principal obstacle (76%). La majorité accepterait les médicaments génériques si et seulement s'ils sont prescrits par le médecin (40%).

**Conclusion:** Notre enquête a révélé que les utilisateurs des médicaments ont peu de connaissance en ce qui concerne les médicaments génériques, et qu'ils ont un doute sur l'efficacité, la sécurité, et la qualité de ce dernier. Aussi, les patients font plus confiances en leurs médecins.

## **SUMMARY:**

**Title:** Perception of generic drugs by drug users: a practical survey

**Author:** RANDRIANIRINA Atema Famonjena

**Keywords:** Generic drugs - Perception – Users

**Objectives:** The primary objective of this survey was to assess the perception of generic drugs by their users. The secondary objective was to compare the perception according to socio-demographic, medical and professional parameters that may influence their opinion, but also according to their personal knowledge and experience.

**Methods:** This was a practical survey conducted from January to April 2021 (4 months) using an anonymous questionnaire among a representative population of drug users in the Casablanca region of Morocco. The questionnaire included a section on socio-economic and medical parameters, and a section on the perception of generic medicines themselves: knowledge, confidence, personal experience, and acceptance.

**Result:** 285 questionnaires were distributed at the pharmacy level, of which 268 were returned, and 254 questionnaires were valid. This represented a participation rate of 94.8%. The majority of the study participants were < 35 years old (55%), compared to 45% of those over 35 years old. 59% of the participants were female. Among them 79% had a university education and 29% had a health-related career. Half of the respondents know the term "generic drug" and say that they are cheaper but they have little confidence in it. Lack of information was the main barrier (76%). The majority would accept generic drugs if and only if prescribed by the doctor (40%).

**Conclusion:** Our survey revealed that drug users have little knowledge about generic drugs, and that they have doubts about the efficacy, safety, and quality of the latter. In addition, patients have more confidence in their doctors.

## ملخص

العنوان: تصور الأدوية الجينية من قبل المستخدمين: تحقيق عملي

المؤلف: رانديانرنة أتما فامونجئة

الكلمات المفتاحية: الأدوية الجينية - التصور - المستخدمون

الاهداف: كان الهدف الرئيسي من هذا المسح هو تقييم تصور الأدوية الجينية من قبل مستخدميها. كان الهدف الثانوي هو مقارنة التصور وفقاً للمعايير الاجتماعية والديموغرافية والطبية والمهنية التي قد تؤثر على وجهات نظرهم، ولكن أيضاً وفقاً لمعرفةهم وخبراتهم الشخصية.

الطرق: مسح عملي تم إجراؤه من يناير إلى أبريل (4) 2021 أشهر) باستخدام استبيان مجهول الهوية مع عدد من متعاطي الأدوية ممثلين لسكانة جهة الدار البيضاء في المغرب. تضمن الاستبيان جزءاً عن المعايير الاجتماعية والاقتصادية والطبية، وجزءاً عن تصور الأدوية الجينية على هذا النحو: المعرفة، والثقة، والخبرة الشخصية، والقبول، والرفض.

النتائج: تم توزيع 285 استبانة على مستوى صيدليات، تم إرجاع 268 استبانة منها، وتم التحقق من صحة 254 استبانة. وهذا يمثل معدل استجابة 94.8%. كان غالبية المشاركين في الدراسة أقل من 55 (35%)، ضد 45% ممن تزيد أعمارهم عن 35 عاماً 59%. من المشاركين هم من الإناث. من بينهم 79% التحقوا بالجامعة و 29% بمهنة تتعلق بالصحة. نصف المستجيبين على دراية بمصطلح "الأدوية الجينية" ويقولون إنها أرخص ولكن ليس لديهم ثقة كبيرة بها. كان نقص المعلومات هو العقبة الرئيسية 76% (.). سيقبل الغالبية الأدوية الجينية فقط إذا وصفها الطبيب. 40%.

الخلاصة: كشف تحقيقنا أن مستخدمو الأدوية لديهم معرفة قليلة بالأدوية الجينية، وأن لديهم شكوكاً حول فعالية وسلامة وجوده هذا الأخير. كما أن المرضى يتقون بأطبائهم أكثر..



ANNEXE : Questionnaire

**ENQUÊTE AUPRES DES PATIENTS DANS LE CADRE D'UNE ETUDE SUR LA PERCEPTION DU MEDICAMENT GENERIQUE**

Ce questionnaire est anonyme

Merci pour votre participation

AGE	GENRE	Niveau scolaire :	Activité professionnelle en rapport avec le médical ou paramédical
<input type="checkbox"/> - Moins de 35 ans <input type="checkbox"/> - 35 – 50 ans <input type="checkbox"/> - 50 – 70 ans <input type="checkbox"/> - 70 - 85 ans <input type="checkbox"/> - PLUS que 85 ans	<input type="checkbox"/> - Féminin <input type="checkbox"/> - Masculin	<input type="checkbox"/> - Coranique <input type="checkbox"/> - Primaire <input type="checkbox"/> - Secondaire <input type="checkbox"/> - Universitaire	<input type="checkbox"/> - OUI <input type="checkbox"/> - NON <input type="checkbox"/> - Sans Activité

1) Êtes-vous suivie pour une pathologie chronique ? (prise de médicaments de longue durée)

OUI     NON

2) Vos maladies datent de combien de temps ?

Diabète : moins de 5ans                       5 - 10 ans                       Plus que 10 ans

Asthme : 5 ans                       10 ans                       Plus que 10 ans

Insuffisance cardiaque : 5 ans                       10 ans                       Plus que 10 ans

Autre : .....  : 5 ans                       10 ans                     

Plus que 10 an

3) Vous êtes traité pour une seule pathologie ?

Oui     non

4) Vos consultations sont faites chez :

Un seul médecin ?

Des médecins spécialistes ?

Votre médecin vous explique- t –il suffisamment votre maladie ? Oui     non

Connaissez-vous les pathologies sur lesquelles agissent les traitements prescrits ?

Oui  non

- Connaissez-vous les posologies et les heures de vos prises médicamenteuses ? Oui   
non
- 5) Vous arrive-t-il d'acheter des médicaments sans consultation de votre médecin et /ou sans ordonnance ?  
 Oui  non  Parfois  Plusieurs fois
- 6) Connaissez-vous le médicament générique ?  
 OUI  NON
- 7) Votre médecin vous a-t-il expliqué le principe des génériques ? Et leur équivalence vis-à-vis du médicament princeps (qui correspond à la marque) ?  
 OUI  NON
- 8) Si non Aimeriez-vous que votre médecin ou votre pharmacien prennent le temps de vous expliquer le principe des médicaments génériques ?  
 OUI  NON
- 9) Avez-vous confiance aux médicaments génériques ?  
 Tout à fait confiant  Peu confiant  Pas du tout confiant
- 10) Pensez-vous que l'efficacité du médicament générique est modifiée par rapport au médicament de référence ?  
 OUI  NON  Peut-être  Je ne sais pas
- 11) Pensez-vous que les médicaments génériques ont la même qualité que les médicaments de référence ?  
 Moins bonne  Plus bonne  Egalité  Je ne sais pas
- 12) Pensez-vous que les médicaments génériques peuvent entraîner plus d'effets indésirables que le médicament de référence ?  
 OUI  NON  Peut-être  Je ne sais pas
- 13) Pensez-vous que les médicaments génériques sont moins chers ?  
 OUI  NON  Peut-être  Je ne sais pas
- 14) Pensez-vous être bien informé sur les médicaments génériques, d'une façon générale ?

Très bien informé    Bien informé    Peu informé    Pas informé

15) Quelles sont vos principales sources d'informations concernant les médicaments génériques ?

Professionnel de santé (médecin, pharmacien,...)    Brochures    Presse (journaux,...)    Télévision    Internet

16) Avez-vous déjà demandé à votre médecin de ne pas vous prescrire un médicament générique ?

OUI    NON

17) Avez-vous déjà demandé à votre médecin de vous prescrire un médicament générique ?

OUI    NON

18) Acceptez-vous si votre pharmacien vous propose un médicament générique ?

- Seulement pour un traitement de longue durée
- Seulement si c'est un traitement occasionnel
- Seulement si c'est une prescription de mon médecin traitant
- NON



***Références  
bibliographiques***

1. Lagrange, F., *Bases fondamentales en pharmacologie*. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. Vol. 49. 2014. 153.
2. Maroc/ Ministère de la santé, c.d.m.e.d.l.p., *Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie*. 2006.
3. ANSM. *Définition du médicament par l'ANSM*. 2017 [cited 2021; Available from: [https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/M?fbclid=IwAR3gzS60bxsGFMuPZoHmkDTDn0KEAHNiN8PvEVFAINxM9Z07FWn\\_O4PB4II](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/M?fbclid=IwAR3gzS60bxsGFMuPZoHmkDTDn0KEAHNiN8PvEVFAINxM9Z07FWn_O4PB4II)].
4. European Medicines Agency, *Questions and answers on generic medicines*. 2012.
5. Simoens, S., *International comparison of generic medicine prices*. *Curr Med Res Opin*, 2007. 23(11): p. 2647-54.
6. Donald J. Birkett, *Generics - equal or not?* 2003(26): p. 85-7.
7. ANSM, *Les médicaments génériques, des médicaments à part entière - Rapport ANSM*. 14/12/2012.
8. INPI (Institut national de la propriété industrielle), *Procédure de délivrance, Directives brevets et certificats d'utilité*. 2016.
9. Himanshu Gupta, S.K., Saroj Kumar Roy, RS Gaud, *Patent protection strategies*. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 2010. 2(1): p. 2-7.
10. Bandaipheth, C. and J.F. Kennedy, *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in Food, Drugs and Cosmetics (2nd Edition): A.Y. Leung, S. Foster (Eds.); Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, USA, 2003, xxv+649 pages, ISBN 0-471-47128-3, £96.95*. *Carbohydrate Polymers*, 2004. 58(2): p. 222.
11. Barbaud, A., *Place of Excipients in Systemic Drug Allergy*. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2014. 34(3): p. 671-679.
12. Katdare, A. and M. Chaubal, *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. 2006: CRC Press.

13. Jansook, P. and T. Loftsson, *CDs as solubilizers: Effects of excipients and competing drugs*. International Journal of Pharmaceutics, 2009. 379(1): p. 32-40.
14. OMS. *Les dénominations communes internationales (DCI)*. 2021 [cited 2021; Available from: <https://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/fr/>].
15. Navarro, F.A., [*Drug nomenclature (II). International common names in Spain*]. Med Clin (Barc), 1995. 105(10): p. 382-8.
16. George, C.F., *Naming of drugs: pass the epinephrine, please*. Bmj, 1996. 312(7042): p. 1315-6.
17. Navarro, F.A., [*Medical language: too many neologisms*]. Med Clin (Barc), 2004. 122(11): p. 430-6.
18. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001*. 2004. p. 11.
19. Parish, C., *In the name of safety: from December 2003, the approved names of non-proprietary drugs will change to bring the UK in line with the rest of Europe*. Nursing Standard, 2002. 17: p. 12.
20. Boring, D., *The Development and Adoption of Nonproprietary, Established, and Proprietary Names for Pharmaceuticals*. Drug information journal : DIJ / Drug Information Association, 1997. 31(3): p. 621-634.
21. Aronson, J.K., *Medication errors resulting from the confusion of drug names*. Expert Opinion on Drug Safety, 2004. 3(3): p. 167-172.
22. Kopp-Kubel, S., *International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances*. Bull World Health Organ, 1995. 73(3): p. 275-9.
23. Pateman, T. and M. Bayliss, *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*. Drug Discovery Today, 2002. 7(10): p. 554.
24. Bertrand Diquet, C.S., *Pharmacocinétique et métabolisme des médicaments*. 1998.

25. Jennifer Le , P., MAS, BCPS-ID, FIDSA, FCCP, FCSHP, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego. *Revue générale de la pharmacocinétique*. 2019 [cited 2021; Available from: [https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique?fbclid=IwAR285nvrwn\\_X-NEfIN9EEAap0jl\\_izyENCfb9AUAA5v3VcH\\_dkEBeELepLU](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacocin%C3%A9tique?fbclid=IwAR285nvrwn_X-NEfIN9EEAap0jl_izyENCfb9AUAA5v3VcH_dkEBeELepLU)].
26. Kabadi, S.V. and Z. Lin, *Chapter 2 - Introduction to classical pharmacokinetics*, in *Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling*, J.W. Fisher, J.M. Gearhart, and Z. Lin, Editors. 2020, Academic Press. p. 27-56.
27. Emoto, C., et al., *Feasibility of physiologically based pharmacokinetic simulations for assessing pediatric patients after accidental drug ingestion: A case study of a 1.4-year-old girl who ingested alprazolam*. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2021. 39: p. 100394.
28. pharmacomedicale.org. [cited 2021 2.7.21]; Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>.
29. McLaughlin, M., *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, 2018. 10(5): p. 669-670.
30. Lista, A.D. and M. Sirimaturros, *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles for Toxicology*. *Critical Care Clinics*, 2021. 37(3): p. 475-486.
31. Dasgupta, A. and M.D. Krasowski, *Chapter 1 - Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring*, in *Therapeutic Drug Monitoring Data (Fourth Edition)*, A. Dasgupta and M.D. Krasowski, Editors. 2020, Academic Press. p. 1-17.
32. Liu, Z. and Y. Yang, *Uncertain pharmacokinetic model based on uncertain differential equation*. *Applied Mathematics and Computation*, 2021. 404: p. 126118.
33. Bolger, G.T., *Routes of Drug Administration* ☆, in *Reference Module in Biomedical Sciences*. 2018, Elsevier.

34. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. *Pharmacocinétique*. 2019 [cited 2021; Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>.
35. Dighe, S.V., *A review of the safety of generic drugs*. Transplantation Proceedings, 1999. 31(3, Supplement 1): p. 23S-24S.
36. Le parlement européen et le conseil de l'union européenne, *Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004*. 2004.
37. Flacco, M.E., et al., *Registered Randomized Trials Comparing Generic and Brand-Name Drugs: A Survey*. Mayo Clinic Proceedings, 2016. 91(8): p. 1021-1034.
38. King, D.R. and P. Kanavos, *Encouraging the use of generic medicines: implications for transition economies*. Croat Med J, 2002. 43(4): p. 462-9.
39. Howland, R.H., *What makes a generic medication generic?* J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2009. 47(12): p. 17-20.
40. Lee Anderson, G.J.H., *The Spirit of Voluntarism: A Legacy of Commitment and Contribution: The United States Pharmacopeia, 1820-1995*. 1996.
41. Davit, B.M., et al., *Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration*. Ann Pharmacother, 2009. 43(10): p. 1583-97.
42. Howland, R.H., *Evaluating the bioavailability and bioequivalence of generic medications*. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv, 2010. 48(1): p. 13-6.
43. FDA, *Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence, Studies Submitted in NDAs or INDs —General Considerations 2019*
44. Jalali, R.K. and D. Rasaily, *Chapter 20 - Generic Drug and Bioequivalence Studies*, in *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, D. Vohora and G. Singh, Editors. 2018, Academic Press: Boston. p. 327-339.
45. India, G.o., *Guidelines for bioavailability and bioequivalence studies*. 2005.

46. Sterk, P.J., et al., *Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults*. European Respiratory Journal, 1993. 6(Suppl 16): p. 53.
47. FDA, *FOOD AND DRUGS CHAPTER 9-FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT SUBCHAPTER V-DRUGS AND DEVICES Part A-Drugs and Devices*. 2017.
48. Chen, M.L., et al., *Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview*. Pharm Res, 2001. 18(12): p. 1645-50.
49. Lohar, V., *Bioequivalence and Highly Variable Drugs: An overview*. International Journal of Current Research and Review, 2012. 4: p. 126-149.
50. Committee for Medicinal Products for Human Use, *Monthly Report of 02 July 2010 EMA/CHMP/410431/2010* 2010.
51. García-Arieta, A., *Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. 65: p. 89-97.
52. ANSM, *Excipients and information for the package leaflet\_FR\_v1*. 2020.
53. Pharmacie, A.n.d., *RAPPORT « Médicaments génériques »pdf*. 2012.
54. Organization, W.H., *Lignes directrices concernant l'application du système OMS de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international*
55. Gouvernement Francais, *Articles R4127-69 à R4127-84 du Code de la santé publique*. 2020.
56. Gouvernement Francais, *Article R5123-2-1 du Code de la santé publique*. 2008.
57. Mascret, C., *Remboursement et prix des médicaments, les règles du jeu*. Actualités Pharmaceutiques, 2010. 49(500): p. 55-57.
58. Naves, O., M. Deysson, and J. Buxeraud, *Information et promotion des médicaments : naissance et évolution de la réglementation*. Actualités Pharmaceutiques, 2016. 55(553): p. 24-26.

59. Nouguez, É., *Le médicament générique et la relation de soin. Sociologie d'un quiproquo*. Sociologie du Travail, 2009. 51(1): p. 46-63.
60. Fusier, I., C. Tollier, and M.C. Husson, *Medicines containing pharmaceutical excipients with known effects: a French review*. Pharmacy World and Science, 2003. 25(4): p. 152-155.
61. Mumoli, N., et al., *Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug*. QJM: An International Journal of Medicine, 2011. 104(8): p. 709-710.
62. Reiffel, J.A., *Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice*. The American Journal of Cardiology, 2000. 85(10, Supplement 1): p. 46-52.
63. Coloe, J. and M.J. Zirwas, *Allergens in Corticosteroid Vehicles*. Dermatitis, 2008. 19(1).
64. Laroche, M.L., et al., *Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania)*. Epilepsia, 2005. 46(8): p. 1293-6.
65. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. Sociology [3570]. 2015.
66. Borgheini, G., *The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs*. Clin Ther, 2003. 25(6): p. 1578-92.
67. Ting, T.Y., et al., *Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard*. Epilepsia, 2015. 56(9): p. 1415-1424.
68. Privitera, M.D., et al., *Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial*. The Lancet Neurology, 2016. 15(4): p. 365-372.
69. Bialer, M. and K.K. Midha, *Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability*. Epilepsia, 2010. 51(6): p. 941-50.

70. Shaw, S.J. and A.L. Hartman, *The Controversy over Generic Antiepileptic Drugs*. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG, 2010. 15(2): p. 81-93.
71. Hassali, M.A., D.C.M. Kong, and K. Stewart, *Generic medicines: perceptions of consumers in Melbourne, Australia*. International Journal of Pharmacy Practice, 2005. 13(4): p. 257-264.
72. Alrasheedy A, H.M., Stewart K, Kong D, Aljadhey H, Ibrahim MIM, Al-Tamimi S. , *Patient knowledge, perceptions, and acceptance of generic medicines: a comprehensive review of the current literature*. . Patient Intelligence. , 2014. 6(1-29).
73. Gaither, C.A., et al., *Consumers' Views on Generic Medications*. Journal of the American Pharmaceutical Association (1996), 2001. 41(5): p. 729-736.
74. Dohle, S. and M. Siegrist, *Cognitive and affective determinants of generic drug acceptance and use: cross-sectional and experimental findings*. Health Psychology and Behavioral Medicine, 2013. 1(1): p. 5-14.
75. Zaoui, S., et al., *Generic drug in Morocco: the point of view of the consumer*. The Pan African medical journal, 2013. 15: p. 18-18.
76. Skaltsas, L.N. and K.Z. Vasileiou, *Patients' perceptions of generic drugs in Greece*. Health Policy, 2015. 119(11): p. 1406-14.
77. Chua, G.N., et al., *A survey exploring knowledge and perceptions of general practitioners towards the use of generic medicines in the northern state of Malaysia*. Health Policy, 2010. 95(2): p. 229-235.
78. Kesselheim, A.S., et al., *Variations in Patients' Perceptions and Use of Generic Drugs: Results of a National Survey*. J Gen Intern Med, 2016. 31(6): p. 609-14.
79. Graedon, J. and T. Graedon, *Are Generic Drugs Safe*. Prevention (Emmaus, Pa), 2008. 175: p. 173-174.
80. Dong, B.J., et al., *Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism*. Jama, 1997. 277(15): p. 1205-13.

81. Dentali, F., et al., *Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature*. *Pharmacotherapy*, 2011. 31(4): p. 386-93.
82. Ganther, J.M. and D.H. Kreling, *Consumer perceptions of risk and required cost savings for generic prescription drugs*. *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 2000. 40(3): p. 378-83.
83. Tootelian, D.H., R.M. Gaedeke, and J. Schlacter, *Branded versus generic prescription drugs: perceptions of risk, efficacy, safety, and value*. *J Health Care Mark*, 1988. 8(3): p. 26-9.
84. Kesselheim, A.S., et al., *Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis*. *Jama*, 2008. 300(21): p. 2514-26.
85. Kesselheim, A.S., et al., *Seizure Outcomes Following the Use of Generic versus Brand-Name Antiepileptic Drugs*. *Drugs*, 2010. 70(5): p. 605-621.
86. Amit, G., et al., *Efficacy of substituting innovator propafenone for its generic formulation in patients with atrial fibrillation*. *The American Journal of Cardiology*, 2004. 93(12): p. 1558-1560.
87. Al-Gedadi, N.A., M.A. Hassali, and A.A. Shafie, *A pilot survey on perceptions and knowledge of generic medicines among consumers in Penang, Malaysia*. *Pharm Pract (Granada)*, 2008. 6(2): p. 93-7.
88. Dunne, S.S., *What Do Users of Generic Medicines Think of Them? A Systematic Review of Consumers' and Patients' Perceptions of, and Experiences with, Generic Medicines*. *Patient*, 2016. 9(6): p. 499-510.
89. Corrao, G., et al., *Similarity between generic and brand-name antihypertensive drugs for primary prevention of cardiovascular disease: evidence from a large population-based study*. *Eur J Clin Invest*, 2014. 44(10): p. 933-9.

90. Takami, A., et al., *Lower Proportion of Spontaneous Adverse Event Reports for Generic Drugs by Comparison With Original Branded Drugs at the Postmarket Stage in Japan*. Clin Pharmacol Ther, 2019. 105(6): p. 1471-1476.
91. Faasse, K., et al., *The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects*. Psychosom Med, 2013. 75(1): p. 90-6.
92. Araszkievicz, A.A., et al., *Generic olanzapine: health authority opportunity or nightmare?* Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 2008. 8(6): p. 549-555.
93. Alessi-Severini, S., et al., *Evaluation of an interchangeability switch in patients treated with clozapine: A retrospective review*. The Journal of clinical psychiatry, 2006. 67(7): p. 1047-1054.
94. Paton, C., *Generic clozapine: outcomes after switching formulations*. British Journal of Psychiatry, 2018. 189(2): p. 184-185.
95. Waber, R.L., et al., *Commercial features of placebo and therapeutic efficacy*. Jama, 2008. 299(9): p. 1016-7.
96. Kobayashi, E., et al., *Patients' attitudes towards generic drug substitution in Japan*. Health Policy, 2011. 99(1): p. 60-5.
97. Himmel, W., et al., *What do primary care patients think about generic drugs?* Int J Clin Pharmacol Ther, 2005. 43(10): p. 472-9.
98. Kjoenniksen, I., M. Lindbaek, and A.G. Granas, *Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway*. Pharm World Sci, 2006. 28(5): p. 284-9.
99. Toklu, H.Z., et al., *Knowledge and attitudes of the pharmacists, prescribers and patients towards generic drug use in Istanbul - Turkey*. Pharmacy practice, 2012. 10(4): p. 199-206.
100. Johansen, M.E. and C. Richardson, *Estimation of Potential Savings Through Therapeutic Substitution*. JAMA Intern Med, 2016. 176(6): p. 769-75.

101. Hassali, M.A., et al., *Consumers' views on generic medicines: a review of the literature*. Int J Pharm Pract, 2009. 17(2): p. 79-88.
102. Al Ameri, M.N., et al., *A survey to determine the views of renal transplant patients on generic substitution in the UK*. Transpl Int, 2011. 24(8): p. 770-9.
103. Håkonsen, H., et al., *Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients?* Current Medical Research and Opinion, 2009. 25(10): p. 2515-2521.
104. Colgan, S., et al., *Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review*. BMJ open, 2015. 5(12): p. e008915-e008915.



## 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 humaine.
  - 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.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا 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 إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 94

سنة : 2021

# تصور الأدوية الجنييسة من قبل المستخدمين: تحقيق عملي

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

## من طرف

السيدة أتيما فامونجينا راندريا نيرينا  
المزادة في 28 يونيو 1997 بأنتاناناريفو (مدغشقر)

## لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الأدوية الجنييسة؛ التصور؛ المستخدمون

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد أحمد زاهدي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضو

السيد محمد أولاد بويحي الإدريسي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

عضو

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم