

*Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche scientifique*

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi



**UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES
DE BAMAKO**



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2019-2020

N°.....

THESE

**CONNAISSANCES, ATTITUDES ET PRATIQUES
DES PRESCRIPTEURS SUR LES MEDICAMENTS
HORS AMM DANS QUATRE CENTRES
SANITAIRES DE NIAMEY**

Présentée et soutenue publiquement le 05 /03/2020 Devant la
Faculté de Pharmacie

PAR : MR AGBEMADON YAOVI

POUR OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

JURY

Président de jury : **PR ELIMANE MARIKO**

Membres : **DR SANOU KHÔ COULIBALY**

DR DOMINIQUE PATOMO ARAMA

Codirecteur de thèse : **DR GAMBO MOUSTAPHA**

Directeur de thèse : **PR ABABACAR I. MAIGA**

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS
ENSEIGNANT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE
UNIVERSITAIRE 2019-2020.**

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Sekou BAH, Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Boubacar	Sidiki CISSE	Toxicologie
M. Mahamadou	CISSE	Biologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M. Souleymane	DIALLO	Bactériologie, Virologie
M. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
M. Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
M. Boukassoum	HAÏDARA	Législation
M. Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
M. Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
M. Alou A.	KEÏTA	Galénique
M. Mamadou	KONE	Physiologie
M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
M. Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Bakary M.	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
M. Alassane	DICKO	Santé Publique
M. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycoologie

M. Akory AG	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
M. Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie
M. Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/ Bio statistiques
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie, Chef de DER
M. Issaka	SAGARA	Santé Publique/ Bio statistique
M. Mahamadou S.	SISSOKO	Santé Publique/ Bio statistique
M. Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
M. Charles	ARAMA	Immunologie
M. Boubacar Tiétié	BISSAN	Biologie clinique
M. Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
M. Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
M. Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
M. Souleymane	DAMA	Parasitologie - Mycologie
Mme. Djénèba Koumba	DIABITAO	Biologie moléculaire
M. Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne
M. Klétigui Kasimir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
M. Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
M. Ibrahima	GUINDO	Bactériologie Virologie
Mme. Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
M. BiramaApho	LY	Santé publique
M. Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie Virologie
M. Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
Mme. Fanta	SANGHO	Santé publique
M. Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Djeneba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
M. Issa	DIARRA	Immunologie
Mme. Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
Mme Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
M. Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé environnement
Mme. N'DeyeLailah Nina	KOITE	Nutrition
M. Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
M. Diakaridja	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
M. Saïbou	MAÏGA	Législation
Mme. Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
M. Bakary Moussa	CISSE	Galénique
M. Yaya	COULIBALY	Législation
M. Issa	COULIBALY	Gestion
Mme Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
M. Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
M. Moussa	SANOGO	Gestion
Mme. Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

3. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
M. Daouda Lassine.	DEMBELE	Pharmacognosie
M. Adama	DENOU	Pharmacognosie
M. Sekou	DOUMBIA	Pharmacognosie
Mme Assitan	KALOGA	Législation
M. Ahmed	MAÏGA	Législation
Mme Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
M. Aboubacar	SANGHO	Législation
M. Bourama	TRAORE	Législation
M. Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques

M. Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
Mme Aminata Tieba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
M. Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Benoit Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
M. Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M. Sékou	BAH	Pharmacologie
----------	-----	---------------

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimique
M. Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
M. Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie
M. HamadounAbba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
Mme Dalaye B.	COULIBALY	Chimie Analytique
M. Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
Mme Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
M. Abdourahamane	DIARA	Toxicologie Bromatologie
M. Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
M. Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
M. Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
M. Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Moctar	DIALLO	Biologie / Chef de DER
M. Cheick F	TRAORE	Biologie/ Entomologie
M. Mamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRES DE RECHERCHE

M. Lassana DOUMBIA Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Mamadou Lamine DIARRA Botanique-biologie végétale
M. Abdoulaye KANTE Anatomie
M. Boureima KELLY Physiologie Médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Seydou SIMBO DIAKITE Chimie Organique
M. Modibo DIALLO Galénique
M. Moussa KONE Chimie organique
M. Massiriba KONE Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

M. Cheick Oumar BAGAYOKO Informatique
M. Babou BAH Anatomie
M. Adourahamane COULIBALY Anthropologie Médicale
M. Souleymane COULIBALY Psychologie de la Santé
M. Bouba DIARRA Bactériologie
M. Modibo DIARRA Nutrition
M. Moussa I DIARRA Biophysique
M. Babacar DIOP Chimie
M. Atimé DJIMDE Bromatologie
M. Yaya KANE Galénique
M. Boubacar KANTE Galénique
M. Aboubakary MAÏGA Chimie organique
M. Massambou SACKO SCMP/SIM
M. Modibo SANGARE Anglais
M. Sidi Boula SISSOKO Histologie-Embryologie
Mme Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu

M. Fana TANGARA Maths
M. Abdel Kader TRAORE Pathologies Médicales
Mme Djénébou TRAORE Sémiologie et Pathologie Médicale
M. Boubacar ZIBEÏROU Physique

DEDICACES

A ma mère bien aimé

A mon père AGBEMADON Vincent et sa femme

A ma tante et ses enfants : Carole, Bienvenue, Roger, et koko

A mon oncle AGBEMADON Anoumou (in memorium)

A mon oncle AGBEMADON Brice

A mon grand frère AGBEKO

A ma grande sœur Essenam et ses enfants

A mon grand frère kokou, sa femme et ses deux enfants

A ma grande sœur kafui et son enfant

A mes sœurs Maquina et Maryse

A toute la famille Kemesso

A toute la famille Cissé

...je dédie cette thèse

REMERCIEMENTS

Mes remerciements

- Au Seigneur pour la grâce abondante dans ma vie
- A ma mère Christine, merci pour la confiance, le soutien, la patience, le dévouement et pour tout ce que tu m'as transmis. Ce travail est aussi le tien. Dieu te bénisse.
Avec toute ma tendresse
- A mon père Vincent, pour m'avoir guidé et soutenu au cours de ces longues études, pour toutes ces valeurs que je tiens de toi, pour tous ces conseils.
Avec toute ma tendresse
- A mon grand frère kokou, tu n'as ménagé aucun effort pour la réussite de mes études, pour le soutien indéfectible, pour les conseils. Qu'ALLAH te protège.
- A ma grande sœur Kafui, pour le soutien financier et moral. Ce travail t'appartient aussi. Que Dieu te guide.
- A ma tante « TANTI » pour le soutien et l'encadrement
- Au DR Tchalla pour la formation, pour tout ce que tu m'as appris tout au long de mes stages
- A la Famille Kemesso pour le soutien et l'hospitalité
- A la famille Cissé du Niger, vous êtes une famille pour moi, merci à vous tous.
- A l'union des étudiants et stagiaires togolais au Mali (UESTM) ce fut un grand plaisir de militer parmi vous. Merci beaucoup
- Au Dr Daouda de l'hôpital national de Niamey, merci pour les conseils.
- Au Dr Absi de l'hôpital national Abdou Amirou
- A la famille colombe de terminale, pour les bons moments passés ensemble.
- Au personnel de la pharmacie Sira pour le soutien
- A la 11ème promotion du numerus clausus, promotion feu Moussa Harama. Le chemin n'a pas été facile mais avec le soutien et l'accompagnement de tous les membres de la promotion, nous sommes arrivés au bon port. Mention à mon responsable Diallo Lassina, mon président Kaba Souleymane. Multiples Unis Pour une Promotion d'Excellence et Solidaire (MUPPES).
- A mes promotionnaires Victor, Moutiou, Frederik et Dodji.

- A mes amis de la 1^{ère} promotion : Marie, Djiatta, Christine, René, Nailath, Sylvain, Alain, Franck, nous nous excusons pour ce que nous ne verrons pas leurs noms mais sache que toute la génération fait partie
- A mes aînés Marius, Amoudiyah, Rose, Marcel pour les conseils.
- A mes enseignants du primaire et du secondaire pour l'éducation de base.
- A la famille Tazobactam.
- A mes compagnons de foot au point H : Aristide, Sacko, Ismaël, Luc, Nasser...La liste est longue.
- A mes amis Anaïs, Latif, Adjetei, Ataou, Tapha
- Aux membres de la cour royale : Hamadou, Talfi, Salimata.
- Aux membres du club critiqueur pour critiquer : Riad, Ayayi, Lucien.
- Au personnel de la pharmacie Lafia
- Au personnel de la pharmacie jamwali
- Au personnel de la pharmacie cathédrale
- Au personnel de la clinique Pasteur
- Au personnel de la pharmacie hirondelle
- Au peuple Malien tout entier, j'ai vécu dans ce beau pays Mali Ba, le vrai sens de l'hospitalité

Hommage aux membres du jury

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Professeur Elimane MARIKO

- ❖ Professeur de pharmacologie à la FMOS et FAPH ;
- ❖ Ex chef du DER des sciences du médicament ;
- ❖ Colonel-major des forces armées au Mali.

Cher maître, tout au long de ce travail, nous avons été touchés par votre simplicité et votre disponibilité pour la formation des étudiants. Votre amabilité pour le travail simple et bien fait impose respect et considération scientifique. Puisse Dieu vous assister dans toutes vos entreprises.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Ababacar I. MAIGA

- ❖ Professeur titulaire en Toxicologie à la FAPH
- ❖ Ex Vice Doyen à la FAPH
- ❖ Enseignant-chercheur

Cher Maitre

Dès nos premiers pas dans cette faculté nous avons été impressionnés par votre sens élevé de personnalité humaine ; vos qualités d'hommes de science, de culture, d'enseignant chercheur font de vous un exemple à suivre. Qu'il nous soit permis ici cher maître de vous exprimer nos sentiments d'estime et de profond respect.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DE JURY DE THESE :

Docteur Sanou Khô COULIBALY

- ❖ Médecin praticien Hospitalier ;
- ❖ Détenteur d'un PhD en toxicologie
- ❖ Maitre-assistant
- ❖ Chargé de cours de toxicologie à la Faculté de Médecine
- ❖ Diplômé en pharmacovigilance du cours inter pays Francophone de pharmacovigilance de Rabat, Maroc
- ❖ Expert en venimologie

Cher Maitre

Ce travail est sans doute le fruit de vos efforts. Votre rigueur scientifique, votre esprit d'ouverture et votre amour pour le travail bien fait, font de vous un exemple à suivre. Soyez rassuré que vos nombreux conseils et enseignement n'auront pas été vains et que nous sommes très fiers d'être compté parmi vos élèves. Nous garderons de vous l'image d'un homme de science d'un extrême ténacité et d'un enseignant soucieux de la formation de ses élèves. En espérant que cet humble travail saura combler votre attente, veuillez recevoir, cher Maitre, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Dominique Patomo ARAMA

- ❖ PharmD, PhD chimie Médicinale
- ❖ Maître-assistant en chimie thérapeutique à la FAPH de l'USTTB
- ❖ En service à la Direction de la pharmacie et du Médicament(DPM),
Division réglementation et suivi de l'exercice de la profession
pharmaceutique.

Cher maître,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre exigence et votre rigueur scientifique font de votre contribution un atout de bonne qualité scientifique pour ce travail.

Soyez ainsi rassuré de notre plus grande considération.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Abdoulaye Moustapha GAMBO

- ❖ Pharmacien-pharmacologue
- ❖ Enseignant-chercheur à la Faculté des sciences de la santé / Université Abdou Moumouni de Niamey
- ❖ Pharmacien-chef de département d'appui médico-technique à l'Hôpital Général de Référence de Niamey

Cher maitre,

Nous avons beaucoup apprécié votre disponibilité et vos qualités humaines. Nous avons été marqués par la simplicité avec laquelle vous avez accepté de co-diriger ce travail. Vos qualités d'homme de science, votre gentillesse, votre modestie envers vos collègues et vos étudiants ont forgé une certaine admiration pour votre personne. Aussi ne pouvons-nous jamais assez-vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour la réalisation de ce travail. Nous vous prions cher maître, de recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance malgré la distance qui nous sépare.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRP : Autorité Nationale de Règlementation Pharmaceutique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATU : Autorisations Temporaires d'Utilisation

CDM : Code de la Déontologie Médicale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSI : Centre de Soins Intégrés

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de Sécurité Sociale

DMP : Dossier Médical Personnel

DP : Dossier Pharmaceutique

EMA : Agence Européenne du Médicament

ENSP : Ecole Nationale de Santé Publique

EPA : Etablissement Public à caractère administratif

HAS : Haute Autorité de Santé

HGR : Hôpital Général de Référence

HNABD : Hopital National Amirou Boubacar Diallo

HNL : Hôpital National Lamordé

ICH : Conférence Internationale d'Harmonisation

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IVG : Interruption Volontaire de la Grossesse

JO : Journal Officiel

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MIG : Maternité Issaka Gazobi

Off Label : Hors Notice

ORL : Oto-Rhino Laryngologie

PAA : Planification Annuelle des Activités

PHAMM : Prescription hors AMM

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PO : Post Opérateur

PRS : Prescription Réservée à des médecins Spécialistes

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RH : Réserve Hospitalière

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

UE : Union Européenne

UEMOA : Union Economique Monétaire Ouest Africaine

Table des matières

I-	INTRODUCTION.....	1
II-	OBJECTIFS.....	4
	II.1 Objectif général	4
	II.2 Objectifs spécifiques	4
III-	GENERALITES.....	6
	IV.1 MEDICAMENT	6
	IV.2 LA PRESCRIPTION	9
	IV.3 L’Autorisation de Mise sur le Marché	12
	IV.4 LA PRESCRIPTION HORS AMM	17
IV-	METHODOLOGIE.....	29
	III.1 Cadre d’étude	29
	III.1.1 Présentation du Niger	29
	III.1.2 PRESENTATION DE L’HOPITAL NATIONAL LAMORDE	30
	III.1.3 MATERNITE ISSAKA GAZOBI	33
	III.1.4 PRESENTATION DE L’HOPITAL NATIONAL DE NIAMEY	36
	III.1.5 PRESENTATION DE L’HOPITAL DE REFERENCE	38
	III.2 Type et période d’étude	41
	III.3 Population d’étude	41
	III.3.1 Critères d’inclusion	41
	III.3.2 Critères de non inclusion	42
	III.4 Collecte des données	42
	III.5 Saisie et analyse des données	42
	III.6 Aspect éthique	42
V-	RESULTATS.....	44
VI-	DISCUSSION.....	57
VII-	CONCLUSION.....	62
VIII-	LES RECOMMANDATIONS.....	64
IX-	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	66

Liste des tableaux :

Tableau I : répartition des prescripteurs selon les fiches récupérées ou pas....44

Tableau II : répartition des prescripteurs selon les années de thèse.....46

Tableau III : répartition des prescripteurs selon s'ils enseignent ou pas.....47

Tableau IV : répartition des prescripteurs selon les règles de l'AMM.....50

Tableau V : répartition des prescripteurs selon les dossiers constitutifs de l'AMM.....50

Tableau VI : répartition des prescripteurs selon la réévaluation des patients.....54

Tableau VII : répartition des prescripteurs selon la question de vérification.....55

Liste des schémas

Schéma 1 : Cycle de conception d'un médicament.....7

Liste des figures

Figure 1 : répartition des prescripteurs par hôpital.....	44
Figure 2 : répartition selon le sexe des prescripteurs.....	45
Figure 3 : répartition selon le rang des prescripteurs.....	45
Figure 4 : répartition des prescripteurs selon le nombre d'année de service.....	46
Figure 5 : répartition des prescripteurs par service.....	47
Figure 6 : répartition des prescripteurs selon la définition de l'AMM.....	48
Figure 7 : répartition des prescripteurs selon le rôle de l'AMM.....	48
Figure 8 : répartition des prescripteurs selon les limites de l'AMM.....	49
Figure 9 : répartition des prescripteurs selon les sources de mise à jour de l'AMM.....	49
Figure 10 : répartition des prescripteurs selon la définition d'une PHAMM...	51
Figure 11 : répartition des prescripteurs selon la classe pharmaceutique.....	51
Figure 12 : répartition des prescripteurs selon la légalité ou non de l'AMM....	52
Figure 13 : répartition des prescripteurs selon les risques encourus dans une PHAMM.....	52
Figure 14 : répartition des prescripteurs selon la raison de la PHAMM.....	53
Figure 15 : répartition des prescripteurs selon la gestion des complications....	53
Figure 16 : répartition des prescriptions selon la justification de la pratique...	54

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

On entend par médicament «toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (1).

Le médicament occupe une place centrale dans le fonctionnement des services de santé. En plus de ses effets curatifs et préventifs, il peut avoir des effets secondaires et / ou toxiques sur certains organes d'où l'existence d'une réglementation qui encadre la commercialisation d'une part et des précautions particulières d'autre part (2).

Toute spécialité pharmaceutique, afin d'être commercialisée, doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Grâce à celle-ci, les professionnels de santé disposent du résumé des caractéristiques du produit (RCP) leur permettant de prescrire ou de délivrer la dite spécialité selon l'indication, la posologie, la voie d'administration et la durée de traitement décrites. Néanmoins, le RCP peut être imprécis voire dépourvu d'information, notamment pour des populations particulières. Les professionnels de santé sont alors amenés à prescrire ou à délivrer des médicaments en dehors des recommandations des RCP. Cette pratique est dite prescription hors AMM (3).

En Suisse, la prévalence de la prescription « off label » est estimée à 21% en ambulatoire et de 25% en milieu hospitalier pour les patients adultes. La majorité de ces prescriptions diffèrent de l'AMM par l'indication et la posologie. La prescription hors AMM est estimée à 50-60% en pédiatrie en Suisse en 2007, avec 90% des prescriptions des soins intensifs de néonatalité hors indication. En France, une étude de 2008 observe au sein d'un hôpital pédiatrique 68% des prescriptions hors AMM. Toutes les disciplines sont concernées, au premier titre la cancérologie, mais aussi la, rhumatologie, la psychiatrie, la pédiatrie, la gériatrie. Le NIGER à l'instar des autres pays est aussi confronté à cette situation et aucune étude à notre connaissance n'avait été faite jusqu'à ce moment d'où la pertinence de cette étude (4-11).

Pour mieux comprendre la prescription, nous nous proposons d'initier cette étude afin d'étudier la pratique réelle des prescripteurs, ainsi que leurs motivations et leurs contraintes compte tenu des dispositions réglementaires et uniformes de l'AMM pour encadrer la prescription dans la zone UEMOA en particulier le NIGER.

OBJECTIFS

II- OBJECTIFS

II.1 Objectif général

Evaluer les connaissances, attitudes et pratiques des prescripteurs sur les médicaments hors AMM.

II.2 Objectifs spécifiques

Nous nous sommes fixés les objectifs spécifiques suivants :

- Décrire les catégories socioprofessionnelles des prescripteurs ;
- Apprécier la connaissance des prescripteurs sur l'AMM ;
- Apprécier l'aptitude des agents de santé vis-à-vis des prescriptions hors AMM ;
- Décrire les difficultés rencontrées par les prescripteurs.

GENERALITES

III- GENERALITES

IV.1 MEDICAMENT

IV .1.1 Définition

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique»

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas 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) (13)**.

IV.1.2 Cycle de conception d'un médicament

Avant de se retrouver derrière le comptoir d'une pharmacie, un médicament passe par différentes phases, de la découverte de la molécule à la fixation de son prix par le fabricant et approuvé par les autorités publiques. L'accès au marché du médicament est donc un processus complexe, qui peut durer plus de dix ans, et qui est soumis à différentes contraintes tant techniques qu'administratives (voir schéma ci-dessous).

C'est également un processus coûteux puisque, selon le LEEM (Les Entreprises du Médicament), la mise au point d'une nouvelle molécule représente un investissement d'environ 800 millions d'euros **(14)**.

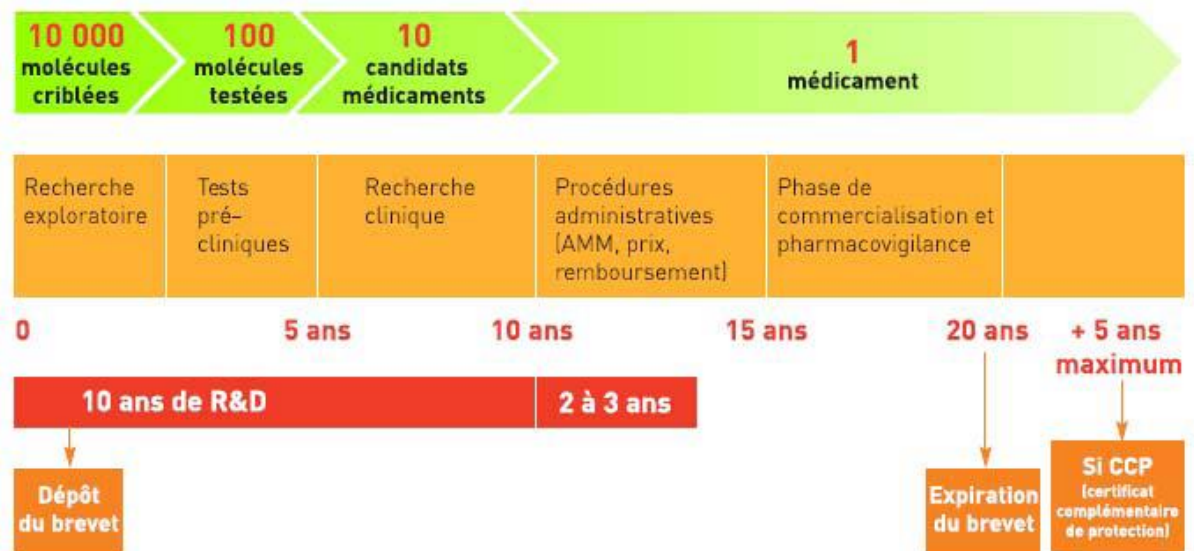


Schéma 1 : Cycle de conception d'un médicament

La phase de recherche et développement

a) La recherche exploratoire

La recherche exploratoire est la phase qui précède le dépôt du brevet. Elle a pour but d'identifier les molécules qui feront l'objet d'un dépôt de brevet, et se décompose en deux étapes :

En premier lieu, la recherche fondamentale tente de comprendre les mécanismes de la maladie pour déterminer la cible du médicament, généralement un récepteur ou une enzyme dont on veut augmenter ou supprimer l'activité.

Par la suite, les chercheurs peuvent tester des dizaines de milliers de molécules grâce à des « robots de criblage » avant d'en retenir une certaine éventuellement efficaces.

Une fois découvertes les molécules potentiellement efficaces, un brevet sera déposé afin de protéger l'innovation liée à ces molécules pendant 20 ans, et 5 ans de plus si un certificat complémentaire de protection est accordé à l'expiration du délai initial.

b) Les études pré-cliniques

Les molécules identifiées vont être testées de différentes manières avant tout essai sur l'homme : c'est la phase des études pré-cliniques, qui comporte :

- **La pharmacologie expérimentale** : des essais d'efficacité sont réalisés sur

des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et des cultures et, enfin, sur l'animal. Le nouveau produit est identifié.

- **La toxicologie** : ces études évaluent les risques d'effets secondaires des futurs médicaments.

- **La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament** : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution, l'élimination. Mais elles permettent aussi de prouver les propriétés pharmacologiques.

c) La recherche clinique

Seul un médicament sur 15 candidats atteindra ce stade. Ces études se font selon **trois phases principales**, qui doivent se dérouler selon les bonnes pratiques cliniques. Elles sont réalisées en milieu hospitalier ou en cabinet médical et ceci sous la responsabilité de médecins experts : les investigateurs.

- **Phase 1** : tolérance ou innocuité

Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique.

- **Phase 2** : efficacité et dose

Efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose.

Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit ici de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires.

- **Phase 3** : études « pivots »

Dans les conditions aussi proches que possible des conditions habituelles d'utilisation des traitements, l'efficacité et la sécurité sont étudiées de façon comparative au traitement de référence ou à un placebo. Ceci est vérifié sur un grand groupe de malades. **Cette phase peut couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.**

Une fois la phase de recherche clinique effectuée, le médicament est prêt pour accéder au marché. Cependant, cet accès est fortement régulé, et il faut donc passer par une phase administrative avant que le médicament ne se retrouve en pharmacie.

La phase administrative :

La phase administrative résulte de la forte réglementation qui entoure la commercialisation du médicament. Ce « circuit administratif » du médicament débute avec l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Un médicament ne pourra pas être commercialisé sans avoir obtenu cette AMM, qui évalue le rapport bénéfice/risques du médicament **(14)**.

IV.2 LA PRESCRIPTION

IV.2.1 Définition

La prescription médicale est un acte qui consiste à prescrire un traitement sur une ordonnance, après avoir effectué un diagnostic. La prescription peut concerner des médicaments, mais aussi des dispositifs médicaux, des examens biologiques ou radiologiques, des actes de kinésithérapie ou des cures thermales.

Les médicaments sont prescrits pour une durée compatible avec le traitement du patient dans la limite de 12 mois, par les professionnels de santé :

- les médecins, généralistes ou spécialistes, en cabinet de ville ou à l'hôpital
- les chirurgiens-dentistes
- les vétérinaires (médecine vétérinaire)
- les sage-femmes et infirmiers (dans les limites d'une liste restrictive de médicament)
- technicien supérieur juste dans leur spécialité

Certains médicaments peuvent être prescrits pour des durées plus courtes fixées par la réglementation. Tel est le cas par exemple des médicaments stupéfiants dont la prescription ne peut être faite que pour 7, 14 ou 28 jours **(15)**.

IV.2.2 Principe de liberté de prescription

Depuis 1947, le principe de liberté de prescription est clairement affirmé dans le code de déontologie médicale (9,10). Quel que soit son mode d'exercice, tout médecin dispose d'une liberté de prescription qui procède de son indépendance professionnelle (article R.4127-8 du Code de la Santé Publique). Selon l'article 8 du code de déontologie médicale, « dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance ». Ce même article précise que le médecin « doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ». A l'instar des autres pays ce principe de liberté de prescription est en vigueur aussi au NIGER (16).

IV.2.3 Le cadre médico-légal

La liberté de prescription du médecin est consacrée par différentes dispositions issues du Code de Déontologie Médicale (CDM) soit du Code de la Santé Publique (CSP).

Le droit de rédiger une ordonnance est réservé aux médecins et autres professionnels de santé (article R 5193 du CSP) dans le cadre de leur exercice professionnel.

L'article 8 du Code de Déontologie Médicale affirme la liberté de prescription tout en énonçant des limites, il stipule :

« Dans les limites fixées par la loi, et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles ».

L'article 14 précise du CDM :

« Les médecins ne doivent pas divulguer dans les milieux médicaux un procédé nouveau de diagnostic ou de traitement insuffisamment éprouvé sans

accompagner leur communication des réserves qui s'imposent. Ils ne doivent pas faire telle divulgation dans le public non médical ».

L'article 21 du CDM ajoute :

« Il est interdit aux médecins, sauf dérogations accordées dans les conditions prévues par la loi, de distribuer à des fins lucratives des remèdes, appareils ou produits présentés comme ayant un intérêt pour la santé. Il leur est interdit de délivrer des médicaments non autorisés ».

Les articles 32, 39, 40 et 70 du CDM (art. R.4127-32, 39, 40, 70 du CSP) mentionnent respectivement :

« Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents ».

« Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé. Toute pratique de charlatanisme est interdite. »

« Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié. »

« Tout médecin est, en principe, habilité à pratiquer tous les actes de diagnostic, de prévention et de traitement. Mais il ne doit pas, sauf circonstances exceptionnelles entreprendre ou poursuivre des soins ni formuler des prescriptions dans des domaines qui dépassent ses connaissances, son expérience et les moyens dont il dispose » (17).

C'est donc au médecin lui-même d'évaluer ses limites.

IV.3 L'Autorisation de Mise sur le Marché

IV.3.1 Historique

L'AMM est un dispositif que l'on retrouve dans la plupart des pays. C'est ainsi que l'Etat contrôle le marché des médicaments. Le but des autorités publiques est d'articuler l'évaluation sanitaire et l'évaluation économique du médicament. Ceci se fait à l'issue de l'évaluation des risques et bénéfices apportés par le produit garantissant ainsi sa fiabilité en termes d'efficacité thérapeutique et de sécurité d'usage. L'AMM est ainsi la décision d'autorisation qui donne au médicament l'accès au marché. Cette décision s'appuie sur l'évaluation d'un dossier proposé par l'industriel **(18)**.

Il s'agit d'une décision complexe aux nombreux enjeux allant de la recherche scientifique à l'évaluation des molécules, en passant par leur production, les stratégies commerciales des firmes et les soucis sanitaires / économiques de la puissance publique **(18)**.

Avant 1941, la mise en vente d'une spécialité pharmaceutique n'était soumise à aucune formalité particulière. La fabrication, la préparation et la commercialisation des thérapeutiques se passait à l'officine. Il existait bien le Laboratoire National des Contrôles des Médicaments mais il délivrait un certificat de conformité sans évaluation particulière.

Le 11 septembre 1941, sous Vichy, apparaît dans le droit français le pouvoir d'approbation préalable à la commercialisation d'un médicament sous le nom de visa. Un comité scientifique, composé de membres de l'Académie de Médecine, de professeurs de médecine et de pharmacie et d'autres représentants du monde sanitaire, était chargé d'évaluer certains produits et de rendre leur avis au Secrétaire d'Etat à la Santé qui délivrait ou non ce visa. Le comité était dépendant des informations apportées par le laboratoire fabricant le produit, aucun essai thérapeutique n'était exigé. Il s'agissait de tenter de faire respecter aux industriels, des règles minimales pour la fabrication des spécialités pharmaceutiques. Une ordonnance du 4 février 1959 renforce le niveau d'exigence par le recrutement d'experts agréés et exige de la part de l'industrie pharmaceutique des protocoles d'analyses, des contrôles des matières premières et du produit fini **(17)**.

Sans l'invention de l'essai clinique randomisé en double aveugle, l'évaluation serait difficile et après s'être développé aux USA dès les années 40-50, il est diffusé en Europe dans les années 70 seulement. En 1967, le nom de visa est

rebaptisé AMM suite à l'ordonnance du 23 septembre de cette année et précise que cette autorisation n'est accordée qu'à la condition d'avoir réalisé des essais thérapeutiques montrant l'intérêt et l'innocuité du principe actif et ce pour une durée de cinq ans.

La directive européenne du 20 mai 1975 exigeait que les AMM soient délivrées à partir d'un catalogue d'essais précis comprenant des essais contrôlés contre un produit de référence, en double aveugle, réalisés dans un établissement de soins et permettant d'obtenir des données pharmacocinétiques. Ces informations restaient cantonnées à l'administration sans communication ni recommandation envers les professionnels de santé (17).

La commission d'AMM est créée en 1978 sous l'impulsion du ministère Veil et de cette même directive européenne et le modèle de l'expertise externe est choisi. La décision administrative et politique vise à être le reflet d'un consensus de la communauté scientifique médicale. La commission est essentiellement composée de cliniciens et de pharmacologues travaillant le plus souvent dans des services hospitaliers. Le contre modèle de la commission AMM est celui de la Food and Drug

Administration qui utilise l'expertise interne.

La Commission de Révision des Dictionnaires de Spécialités est créée et ses experts indépendants valident l'information sur les médicaments à destination des professionnels de santé. En 1986, les premiers Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) apparaissent et complètent l'information des professionnels de santé.

IV.3.2 Obtention de l'AMM L'industriel pharmaceutique présente un dossier apportant la preuve que le rapport bénéfice/risque est en faveur de son utilisation dans les indications revendiquées. Il comporte 3 volets : le premier concerne les données biochimiques du principe actif, le deuxième les données de toxicité animale et les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le troisième et dernier volet est clinique et concerne les études chez l'homme avec les différentes phases de Tolérance ou innocuité (phase I), d'Efficacité et dose (phase II), d'études « pivots » (phase III). La qualité, l'efficacité et la sécurité sont les trois critères déterminants dans l'octroi d'une AMM. il existe deux procédures : une nationale et une sous régionale (17).

IV.3.3 Extensions d'AMM

Le titulaire de l'AMM peut adresser aux autorités nationales ou les autorités sanitaires une demande d'extension d'AMM sur la base de nouvelles données scientifiques montrant un rapport bénéfice / risque favorable à une nouvelle indication (17).

IV .3.4 Restriction, suspension ou retrait d'AMM

Ceci peut avoir lieu lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques n'est plus considéré comme favorable dans les conditions normales d'emploi. C'est aussi le cas si l'effet thérapeutique fait défaut ou si la spécialité n'a pas la composition quantitative ou qualitative déclarée (17).

IV.3.5 Autorisation de Mise sur le Marché dans l'espace UEMOA et au Niger

a) Les modalités d'obtention de l'AMM dans l'espace UEMOA

Les organes techniques chargés de l'homologation :

Le règlement institue deux organes chargés de l'examen des dossiers de demande d'homologation des médicaments : d'une part un comité d'experts chargé de l'évaluation technique préalable et d'autre part la commission nationale du médicament chargé de valider les travaux du comité technique et de donner un avis définitif au ministre de la santé sur la demande d'homologation.

En instaurant un comité d'experts obligatoire pour l'évaluation technique des dossiers de demande d'AMM, le Règlement de l'UEMOA fait œuvre innovante puisque dans la plupart des réglementations nationales, le recours aux experts n'était qu'une éventualité dans le processus d'examen des dossiers de demande d'homologation. En plus, au terme du deuxième alinéa de l'article 9 du Règlement « le comité d'experts est constitué par des personnes ressources ès qualité, externes à l'autorité de réglementation pharmaceutique et provenant des universités, institut de recherche, centres hospitaliers et centres de santé périphériques ».

Cette indépendance et technicité du comité d'experts sont un gage de confiance dans la qualité de l'analyse des dossiers. Quant à la commission nationale du Médicament, elle est chargée « d'une part, de valider les travaux du comité d'experts et d'autre part de donner un avis définitif sur les dossiers d'autorisation de mise sur le marché, les suspensions temporaires d'AMM, les projets de retrait définitif d'AMM, les variations d'AMM et les transferts d'AMM ». Elles se composent uniquement de professionnels de santé contrairement à certaines

législations nationales qui intégraient dans la commission des médicaments des personnes n'appartenant pas au domaine de la santé mais à d'autres secteurs d'activité tels que le commerce ou les finances et l'économie.

b) Le format commun du dossier de demande d'homologation

Le Règlement impose un format type de dossier de demande d'homologation constitué de cinq modules 1,2,3,4 et 5 relatif respectivement au dossier administratif, aux résumé des caractéristiques du produit, au dossier relatif à l'innocuité, au dossier clinique et au dossier clinique. En réalité, ce format est inspiré celui applicable dans les pays de la zone ICH1 tel que adopté par le code communautaire européen relatif au médicament.

La conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis dans le but de définir les normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. Ce format présente donc un réel avantage du point de vue de l'harmonisation du fait de l'uniformité qu'il permet avec un grand nombre de pays assujettis aux procédures d'homologation de la zone ICH. La lisibilité des dossiers d'un Etat à l'autre est ainsi assurée facilitant les échanges et les enregistrements successifs dans les Etats membre de l'UEMOA par les demandeurs en attendant l'effectivité des procédures de reconnaissance mutuelle.

c) L'octroi de l'AMM et son devenir

Désormais, 120 jours séparent l'introduction de demande de l'octroi de l'AMM. En outre, le Règlement a prévu des documents fondamentaux pour l'évaluation des dossiers : les modèles- guides pour l'évaluation administrative d'une part et l'évaluation technique d'autre part des dossiers de demande d'homologation des médicaments. Cette standardisation des éléments d'appréciation des dossiers par le comité d'experts pour l'évaluation technique préalable puis par la commission nationale du médicament est de nature à promouvoir une plus grande objectivité dans l'analyse des dossiers. En Europe (UE) cette standardisation des critères d'évaluation a conduit à la mise en place des procédures de reconnaissance mutuelle des AMM. En Afrique et dans l'espace UEMOA en particulier l'avènement de la reconnaissance mutuelle est encore attendu puisque toutes les Autorités Nationales de Réglementation Pharmaceutiques n'ont pas toutes

l'expertise nécessaire pour l'évaluation optimale des dossiers de demande d'homologation.

L'AMM est délivrée par le Ministre chargé de la santé sur proposition de la commission nationale du médicament après satisfaction de toutes les conditions prescrites par le Règlement. En précisant en son article 13 que l'AMM est délivré à une personne morale, le Règlement exclut les personnes physiques du champ des propriétaires potentiels d'une AMM.

Le Règlement prévoit en outre une publication du rapport d'évaluation technique du dossier auprès du secrétariat de la cellule pour l'harmonisation de la réglementation et de la coopération pharmaceutique de l'UEMOA, rapport qui pourrait être utilisé par des Etats membres ne disposant pas de l'expertise analytique requise dans le cadre de l'examen des dossiers de demande d'Homologation. Une telle centralisation s'apparente à un embryon de reconnaissance mutuelle que la mise à niveau des ANRP des Etats membres devrait permettre de rendre effective. Chaque Etat membre délivre une AMM nationale dont la durée de vie est de cinq ans ; cette AMM n'est donc pas opposable aux autres Etats membres. Cette AMM peut subir des variations qualifiées de mineures lorsqu'elles n'affectent ni la qualité, ni l'efficacité, ni la sécurité, l'innocuité et les propriétés du médicament, et de majeures lorsque l'une ou plusieurs des caractéristiques du médicament est ou sont concerné(s). L'annexe I du règlement précise les modalités de traitement de ces variations. Le renouvellement de l'AMM doit nécessairement intervenir avant son expiration. Enfin il faut noter l'institution par le règlement de redevances pour l'évaluation des dossiers de demande d'AMM dont le montant est laissé à discrétion de chaque Etats membre **(20)**.

Au Niger c'est l'arrêté n°0101/MSP/DPHL du 03 Avril 1998 Déterminant les éléments constitutifs d'une demande d'autorisation de mise sur le marché qui encadre cette réglementation avec le même processus que celui de l'UEMOA.

IV.4 LA PRESCRIPTION HORS AMM

IV.4.1 Définition de l'usage hors AMM Le « hors-AMM » désigne une prescription non conforme aux indications thérapeutiques ou aux conditions d'utilisation du produit telles que mentionnées dans l'AMM.

« Le hors-AMM concerne toutes les prescriptions en dehors du cadre du résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'un médicament » (17).

On peut, a contrario, directement retrouver des emplois hors AMM clairement énoncés dans d'autres référentiels comme le Dorosz® par exemple.

IV.4.2 Origine de la prescription hors AMM

Les facteurs expliquant la prescription hors AMM sont multiples, divers et souvent dépendant les uns des autres. La difficulté d'information des médecins, certains terrains physiologiques ou pathologiques particuliers (personnes âgées, femmes enceintes, maladies rares), les limites du référentiel AMM, la progression rapide des connaissances médicales et l'influence des laboratoires pharmaceutiques sont particulièrement évoqués.

a) L'information des médecins

L'augmentation considérable du nombre de nouvelles molécules ces 40 dernières années a donné aux prescripteurs un large éventail de choix dans de nombreux domaines thérapeutiques. Il apparaît que plutôt que de faciliter l'utilisation rationnelle des médicaments ce tableau de richesses thérapeutiques a plutôt posé des difficultés. Les sources d'information disponibles pour les médecins sont nombreuses et incluent : les congrès scientifiques, la littérature médicale publiée, les informations des laboratoires pharmaceutiques, la formation continue, les recommandations pour la pratique clinique et les interactions professionnelles. Les décisions de prescription basées sur une information provenant de sources objectives peuvent différer des décisions fondées sur une information possédant un biais professionnel et/ou personnel. La source d'information retenue par le médecin peut avoir une influence sur la prescription des médicaments en dehors du cadre de l'AMM. Il est difficile de retrouver dans la littérature la méthode de diffusion de l'information sur une nouvelle utilisation d'une molécule. Une étude publiée en 2001 dans le « British Journal of Clinical Pharmacology », s'est intéressée aux sources d'information utilisées par les praticiens et a déterminé celles considérées comme importantes pour leurs prescriptions. Il est noté dans cette étude que les médecins généralistes considèrent, en théorie, l'information provenant du journal « *Drugs and Therapeutics Bulletin* » et d'autres journaux

médicaux, comme la plus pertinente, mais que, dans la pratique, ils utilisent principalement, pour la prescription des médicaments récents, l'information provenant de l'industrie pharmaceutique ou des recommandations hospitalières. Les praticiens hospitaliers considèrent, en théorie, comme sources d'informations les plus importantes, le « *British National Formulary* » (livre pharmaceutique et médical de référence) ainsi que les recommandations de leurs confrères expérimentés. En pratique, leurs prescriptions concernant les molécules récentes sont majoritairement basées sur l'information provenant de leurs confrères ou de l'industrie pharmaceutique. Une étude réalisée par le réseau d'observation de la visite médicale de la revue *Prescrire* et publiée en 2004 a montré que « les indications des médicaments présentés aux membres du Réseau ne correspondaient pas à celles du RCP dans 35 % des cas, le visiteur allant toujours dans le sens d'un élargissement des indications, et inventant dans 9 % des cas des indications totalement différentes. Les posologies recommandées étaient revues à la hausse dans 15 % des cas. Les visiteurs ont été très discrets sur les risques. Les contre-indications n'ont été annoncées que dans 8 % des cas et partiellement dans 15 % des cas. Les pourcentages sont respectivement de 9 % et 13 % pour les précautions d'emploi, de 6 % et 15 % pour les interactions médicamenteuses, de 13 % et 17 % pour les effets indésirables ». Aux Etats-Unis, certains slogans publicitaires ont été condamnés par la justice. Le slogan « five at five » encourageait les médecins à prescrire 5 mg d'olanzapine, dont un des effets secondaires est la sédation, à 17h dans le but de faciliter l'endormissement. Le laboratoire à l'origine de cette campagne promotionnelle a été sanctionné d'une amende de 1,4 milliard de dollars. De part ces faits, le médecin peut être mal informé. Il sera alors moins sensibilisé aux indications et aux mentions officielles des médicaments (20) (21) (22).

D'autres raisons liées à l'information des prescripteurs et amenant à une prescription hors AMM concernent l'absence de certains médicaments du dictionnaire Vidal ainsi qu'un libellé des mentions officielles (Vidal, RCP) parfois peu explicite. Le caractère officiel d'une indication n'est pas toujours précisé dans les publications. Les informations rendues publiques par la modification des caractéristiques (RCP) des médicaments ou dans les comptes rendus des commissions de l'ANSM ne sont pas facilement mises à disposition, à l'exception de quelques communiqués d'informations diffusés par les autorités de santé. Il est noté également une multiplication des guides de pratique clinique depuis les années 1990. Une étude publiée aux Etats-Unis en 2012 a montré que ces guides ne sont pas assez fiables. « En moyenne, pour les 114 guides analysés, le nombre

de critères satisfaits était seulement de 8 sur 18. Parmi les défauts majeurs les plus fréquents : le choix des membres des groupes de travail était explicité dans moins d'un guide sur 3, avec manque de pluridisciplinarité et une présence trop rare de représentants des patients (un guide sur 6) ; les conflits d'intérêts des membres du groupe étaient déclarés dans moins d'un guide sur 2, et quand ils étaient déclarés, le responsable du groupe en avait lui-même dans 7 cas sur 10 ; les opinions divergentes étaient exprimées dans un guide sur 20 seulement. Moins de la moitié des guides avaient été révisés dans les 5 années précédentes» (23).

b) Les limites du référentiel AMM

Les critiques émises vis-à-vis du référentiel AMM, expliquent en partie la difficulté des prescripteurs à respecter les mentions officielles. Il est noté que le libellé officiel est souvent trop restrictif et que l'information donnée par le référentiel ne reflète pas toutes les utilisations possibles du médicament. Des indications officielles (RCP) peu précises peuvent également expliquer certains dérapages d'utilisation et les difficultés de prescription.

La rigueur des essais cliniques peut être à l'origine de questionnements sur l'extrapolation des données de l'AMM à la population justifiant le traitement. Bien que l'intérêt des études expérimentales pour l'évaluation des effets des médicaments soit indiscutable, l'extrapolation de leurs résultats aux futurs utilisateurs du médicament fait apparaître deux types de limites. Tout d'abord des limites qualitatives. Les patients inclus dans les essais cliniques sont sélectionnés. L'inclusion à l'essai clinique se fait selon une définition propre à l'essai, certains terrains à risques peuvent être exclus (insuffisance rénale) et l'éthique pousse à exclure certaines populations particulières (enfants, femmes enceintes, sujets âgés) si bien que les personnes sélectionnées pour l'étude ne sont pas complètement représentatives des populations futures utilisatrices du médicament. De plus, même si cela est moins fréquent actuellement, les essais cliniques sont le plus souvent réalisés en milieu hospitalier et n'incluent pas les patients qui sont traités en ambulatoire pour diverses raisons comme une moindre sévérité de la pathologie. Lors des essais cliniques, les conditions d'utilisation des médicaments (posologie, traitements associés, environnement médical, etc.) sont par définition standardisées et optimisées. De même, les essais à long terme ou considérant des critères comme l'amélioration de la qualité de vie sont peu nombreux. On note également des limites quantitatives. En effet, pour la plupart des essais cliniques, la durée de suivi des patients est relativement courte et, dans tous les cas, insuffisante pour la détection d'effets indésirables pouvant survenir

tardivement. De plus, le nombre de sujets inclus dans les études est calculé en fonction de l'objectif principal des essais cliniques, c'est-à-dire la mesure de l'efficacité. Ce nombre est en général insuffisant pour mettre en évidence une augmentation de la fréquence de survenue d'effets indésirables rares. Au terme des essais cliniques précédant l'AMM, les données permettant d'évaluer les bénéfices de l'utilisation d'un médicament, sont généralement à court terme et pour des populations souvent non représentatives de la population future utilisatrice (24) (25).

Le peu d'homogénéité de l'AMM de certaines molécules voisines peut être également à l'origine de confusions et de prescriptions hors AMM. Par exemple, les benzodiazépines favorisent l'ouverture du canal Chlorure et ont donc des propriétés pharmacologiques communes. Elles sont hypnotiques, anxiolytiques, anti convulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes. Elles ont potentiellement les mêmes indications et les mêmes effets indésirables. Cependant il existe des différences entre les diverses benzodiazépines existantes. Certaines molécules ont un effet prédominant, par exemple l'effet anticonvulsivant, qui est relativement plus important que les autres effets, sans que l'on en connaisse précisément l'explication. La durée d'action explique également des différences d'indication entre ces molécules. Une autre situation est rencontrée lors de la prescription de médicaments génériques. Les distributeurs de génériques sont libres de choisir les indications pour lesquelles ils demandent l'AMM. Pour exemple, le médicament princeps du clopidogrel et ses 14 génériques n'ont pas tous les mêmes indications. Bien qu'ils aient tous l'indication dans l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral récent et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, seuls 4 des génériques ainsi que le princeps, ont comme indication le syndrome coronaire aigu, ce qui peut entraîner des confusions chez le médecin et amener à une prescription hors AMM (26).

c) Domaines thérapeutiques et Pathologies rares

Certaines populations particulières et certaines pathologies sont des oubliés fréquents de la recherche et des essais cliniques. Leurs ordonnances contiennent régulièrement des prescriptions en dehors des indications de l'AMM

d) Les maladies orphelines

Pour qu'une pathologie fasse l'objet de recherches, il faut en principe qu'elle ait un large impact sur une population donnée. Ce raisonnement explique pourquoi les maladies orphelines présentent moins d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique. Les coûts engendrés par la mise sur le marché de médicaments destinés à un petit nombre de patients ne sont généralement pas amortis par les ventes du produit. La définition de maladie rare repose sur une prévalence dans la population. On évalue actuellement à 6000 le nombre de maladies dites « rares » qui demeurent sans réponses en termes de prévention, de diagnostic et de traitements. Faute de produits adaptés, les médecins sont régulièrement amenés à prescrire d'autres médicaments hors AMM dans le cadre de ces maladies rares (28).

e) Les personnes âgées

Les essais cliniques contrôlés randomisés sont aujourd'hui réputés être la technique la plus rigoureuse pour l'évaluation de nouveaux médicaments. Dans beaucoup d'entre eux on observe une exclusion régulière des personnes âgées. Pour exemple, bien que le traitement de l'hypertension artérielle soit une pathologie majeure chez le sujet âgé, la plupart des grands essais cliniques qui lui sont consacrés et qui sont destinés à évaluer l'efficacité de certains traitements, ont exclu les malades âgés de plus de 69 ans. De la même manière, alors que l'incidence et la mortalité de la majorité des cancers sont plus élevés chez les patients ayant dépassé 65 ans, cette catégorie de patients a été constamment sous représentée dans les essais de médicaments anti cancéreux. Une étude menée pour analyser les critères d'exclusion des essais cliniques randomisés de traitements du cancer du sein a montré que l'âge avancé représentait le facteur d'exclusion le plus fréquent (34 % des cas). La première raison généralement évoquée est d'ordre éthique. En effet, les sujets âgés sont généralement fragiles, plus susceptibles de développer des effets indésirables et peuvent avoir des difficultés, voire être inaptes, à comprendre l'information donnée dans le cadre du consentement éclairé. L'âge complique également les protocoles de recherche en obligeant à tenir compte de la prévalence plus élevée de co-morbidité,

d'invalidité, de poly-médication et d'effets indésirables médicamenteux. De plus, la modification de certains paramètres physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre également en jeu. On peut également citer l'hétérogénéité ou la mauvaise observance, présentes dans cette tranche d'âge. Pour autant, conduire des essais cliniques spécifiques à cette tranche d'âge constitue une nécessité (28) (29).

f) Les femmes enceintes

Les raisons évoquées sont différentes pour expliquer le peu d'essais cliniques réalisés chez la femme enceinte. Au cours de la grossesse, la physiologie est modifiée, ce qui entraîne dans la majorité des cas un besoin d'adaptation de la posologie des traitements. Mais ce qui est le plus redouté sont les effets négatifs qu'une molécule pourrait avoir sur le fœtus. Dans les années 1960, la thalidomide, un médicament testé au préalable chez les hommes, a été utilisé pour combattre les nausées des femmes enceintes. Environ 24 000 embryons ont été affectés par la thalidomide. Certains embryons sont morts avant la naissance et parmi les survivants 40% n'ont pas survécu plus d'une année. On compte 3000 victimes pour l'Allemagne seule mais très peu en France où le médicament n'était pas commercialisé. Cette expérience inspire toujours la prudence. Les industries pharmaceutiques disposent parfois d'études basées sur des observations faites chez des femmes ignorant qu'elles étaient enceintes lors de leur participation à des essais cliniques. Des essais cliniques ont été réalisés pour des médicaments relativement bien connus et indiqués dans les pathologies obstétricales ou chroniques (hypertension artérielle, diabète, épilepsie, etc.). Ces essais incluent généralement des femmes enceintes de plus 14 semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire après la période d'organogénèse. Malgré cela, très peu de médicaments ont été actuellement testés et approuvés pour une utilisation lors de la grossesse. Les mentions « déconseillé » ou « préférable de ne pas utiliser chez la femme enceinte » présentes dans les RCP de certains médicaments ne signifient pas toujours qu'ils sont réellement dangereux pour le fœtus, mais découlent en règle générale du manque de données humaines disponibles. En raison de l'insuffisance des données, les médecins disposent de peu d'informations pour la prescription de médicaments chez la femme enceinte ce qui peut être une perte de chance pour toutes les femmes qui auraient besoin d'un traitement pendant leur grossesse. Le suivi systématique de l'exposition aux médicaments, lors de la grossesse, constitue une source d'informations essentielle pour évaluer le risque lié à la prise de médicaments chez la femme enceinte (28).

g) Population particulière : place de la pédiatrie

L'insuffisance des essais cliniques réalisés chez l'enfant contraint le médecin à la prescription de nombreuses molécules en dehors des conditions de leur AMM. Cette situation expose l'enfant à des risques accrus. Une étude réalisée en 2000 dans 95 cabinets de pédiatres a montré que le pourcentage de prescriptions hors AMM s'élève à 69,8% chez le nouveau-né, 26,9% chez le petit enfant, 30,9% chez l'enfant et 35,7% chez l'adolescent. La prescription en pédiatrie se heurte à de nombreux problèmes rencontrés chez l'enfant **(29)**.

On note par ailleurs un aspect financier : des raisons financières peuvent motiver une prescription hors AMM. L'économie réalisée est parfois évidente, comme dans le cas du misoprostol utilisé lors des IVG médicamenteuses (plusieurs de nos interviewés le citent) : la spécialité Cytotec®, non dotée de l'AMM, est souvent utilisée à la place de la spécialité Gymiso®, dotée de l'AMM, une présentation identique (misoprostol 200µg) qui est facturée quelque 20 fois plus cher **(30)**.

IV .4.3 Nature et importance de la prescription hors AMM

Dans la littérature, toutes les disciplines médicales sont concernées par la prescription hors AMM. Pédiatrie, Réanimation, Cancérologie sont les plus représentées avec la Médecine Générale. Un rapport de l'Assemblée Nationale de 2008 estime que toutes spécialités confondues le taux de prescription hors AMM se situe entre 30 et 50 %. Un faible nombre d'études existent sur le sujet en Médecine Générale en France ; aux Etats-Unis, les estimations de prescription hors AMM en Soins Primaires approchent les 21 % **(9) (31) (32)**.

Dans l'étude de Picard, 14 % des prescriptions étaient hors AMM par l'indication et dans celle de Chalumeau parmi les 29 % de prescription hors AMM, 23% l'étaient aussi par non-respect de l'indication. L'étude britannique de McIntyre en 2000, étudiant les prescriptions des médecins généralistes concernant uniquement des patients âgés de 12 ans ou moins, retrouvait un taux de 10,5 % de prescription hors AMM, 90 % l'étaient par la posologie et 8 % par l'âge **(33) (34)**.

Une thèse de 2010 conduite en France par M. Geoffroy-Plasqui, avec la participation de la Société Française de Médecine Générale évaluait l'importance de la prescription hors AMM à 19,3 %. C'est sur ce dernier et plus récent résultat que notre questionnaire se basera pour définir la perception des médecins généralistes vis-à-vis de la prescription hors AMM et mettre en évidence les

référentiels qu'ils utilisent pour la justifier. Les antithrombotiques, les analgésiques et antipyrétiques, les médicaments de l'ulcère gastroduodéal, les anxiolytiques et les antihistaminiques représentaient plus de 30 % des lignes médicamenteuses prescrites hors AMM. Parmi ceux-ci, six principes actifs représentaient 20 % des prescriptions et 99,5 % des prescriptions hors AMM l'étaient par l'indication **(35)**.

Dans d'autres études menées en France comme celle de Marie en 2007 et portant sur les inhibiteurs de la pompe à protons, leur initiation en ville était dans le cadre de l'AMM dans 35% des cas. Selon l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations de Médicaments en 1998 une prescription sur cinq d'antidépresseurs était faite hors AMM en pratique de ville **(36)**.

Des études dispersées relevées par la Cour des Comptes en 2007 rapportent par exemple qu'en Lorraine et Champagne Ardenne dans un échantillon de patients souffrant de dépression seuls 4 traitements sur 10 étaient conformes aux recommandations scientifiques **(32)**.

Une étude dans le Nord Pas-de-Calais, sur un échantillon de 35000 patients ayant reçu une ou plusieurs prescriptions de coxibs, 30% d'entre eux sont traités en dehors des indications prévues par l'AMM.

L'analyse de la prescription de Plavix® publiée en 2002 par la CNAMTS a montré que dans 40% des cas les motifs de prescription n'étaient pas conformes à l'indication de l'AMM.

Une enquête sur la consommation de trois benzodiazépines publiée en 2001 fait ressortir que les posologies usuelles maximales recommandées par l'AMM n'étaient pas respectées et que les durées de traitement étaient dépassées dans la moitié des cas pour deux médicaments.

Dans une autre étude réalisée dans la région de Grenoble en 2004, 46,3% des prescriptions d'IPP étaient non conformes à l'AMM dont 20,4% pour des indications médicales inappropriées. Cette étude a aussi mis l'accent sur trois points importants : dans 60% des cas les IPP étaient prescrits en première intention au détriment des antiacides, dans 50% des prescriptions le dosage d'IPP était trop fort, et surtout les IPP étaient trop souvent renouvelés de façon automatique sans réévaluation efficace **(37)**.

Szeinbach a montré en 2004 que seulement 35,4% des patients sous antihistaminiques par voie orale avaient un test multi allergène positif cutané positif et seulement 38% avaient des IgE positives (38).

Une revue de la littérature faite en 1998 par Carré-Auger aborde ce phénomène et montre la complexité des situations. Il en ressort que ses origines et ses facteurs explicatifs sont multiples, divers et souvent interdépendants : l'information des médecins, la progression rapide des connaissances médicales, l'influence des laboratoires pharmaceutiques, ou encore le fait de malades particuliers et les limites du référentiel AMM. Les différents domaines thérapeutiques concernés sont la cancérologie (du fait des évolutions majeures, de la gravité et de la rareté de certaines situations), l'infectiologie, la pédiatrie (du fait de l'absence ou de la rareté des essais cliniques et l'absence de recommandations spécifiques dans le libellé officiel de nombreux produits), et la femme enceinte (39).

En 2001, aux USA, on estimait, grâce aux données du IMSHealth National Disease and Therapeutic Index (NDTI), à 150 millions le nombre de prescriptions hors AMM soit 21% de toutes les prescriptions. La proportion la plus importante de prescriptions hors AMM a lieu en pathologie cardio vasculaire (46%) sans prendre en compte les anti lipidiques et les anti hypertenseurs, suivie par les antiépileptiques, les antiasthmatiques, les anti allergiques, les psychotropes, les IPP, les ATB.

IV.4.4 Validité d'une prescription hors AMM

Les conditions de validité reposent sur :

- L'information (risques et bénéfices)
- Une prescription de recours
- La collégialité
- La surveillance et la notification des effets secondaires

Ces conditions sont indépendantes du caractère hors AMM, elles s'imposent à toute prescription.

L'AMM garantit un rapport bénéfice / risque acceptable dans les indications et aux posologies visées, elle épargne au prescripteur de faire la preuve de l'efficacité et de la tolérance du médicament dans cette utilisation. Dans le cas d'une prescription hors AMM, le prescripteur doit être en mesure d'apporter cette preuve.

Les justifications scientifiques à un usage hors AMM peuvent reposer sur les Recommandations de Bonnes Pratiques, elles-mêmes gradées ABC, de la preuve

établie au faible niveau de preuve en passant par la présomption scientifique, sur la littérature scientifique internationale et sur les AMM étrangères.

IV.4.5 Encadrement juridique du hors AMM

La pratique du hors AMM n'est pas illégale mais nécessite une justification de la part du médecin, quant à son choix et à l'évaluation du rapport bénéfice/risque. L'article L11105 du Code de la Santé Publique le développe : « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. [...] ». De ce fait, le prescripteur peut, pour justifier cette pratique, s'appuyer sur les données issues des sociétés savantes, de conférences de consensus, de publications disponibles à ce jour. **(40)**

Face à la prescription possible mais risquée de médicaments hors AMM, un encadrement était nécessaire car nous ne connaissons pas toujours avec précision le rapport bénéfice/risque pour le patient, le médecin engage sa responsabilité, le laboratoire pharmaceutique n'a pas toujours connaissance de l'existence de l'utilisation hors AMM de ses produits. De plus, le prescripteur devra apporter une évaluation du caractère indispensable de cette utilisation, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état du patient. Il devra porter la mention au dossier médical du patient. Enfin, il devra informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son autorisation de mise sur le marché, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament **(41-43)**.

IV.4.6 Les dispositions de la prescription hors AMM existants

Ces dispositions sont une procédure permettant l'accès précoce de malades atteints d'une pathologie rare ou grave, lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée, à un traitement dont la sécurité et l'efficacité Cette procédure existe dans de nombreux pays européens, certains médicaments

destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié. Il s'agit de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation(ATU) et de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) **(22)**.

METHODOLOGIE

IV- METHODOLOGIE

III.1 Cadre d'étude

III.1.1 Présentation du Niger

Le Niger est un pays sahélien de l'Afrique de l'ouest, situé en zone tropicale sèche. Il a une superficie de 1.267.000 km². La population nigérienne est estimée à 20 millions d'habitant en 2018 (44).

Il est limité au Nord par l'Algérie et la Libye, à l'ouest par le Mali et le Burkina-Faso, à l'Est par le Tchad et au Sud par le Nigeria et le Bénin.

Au plan technique, le système de santé est constitué de trois niveaux de prestations:

- Le niveau périphérique, qui correspond aux hôpitaux de district et les CSI,
- Le niveau régional avec cinq hôpitaux,
- Le troisième niveau ou niveau central avec les hôpitaux nationaux.

La situation épidémiologique actuelle du Niger se caractérise par une prédominance des maladies infectieuses et parasitaires, notamment : le paludisme (37.38 %), IRA (13.69 %) les diarrhée et déshydratations (7.69 %), la méningite (7.36 %), la rougeole (5.68 %). Avec une mortalité avant l'âge de 1 an de 130.3 pour mille, la santé de la mère et de l'enfant nigériens est l'une des plus précaires au monde, les cause de la mortalité maternelle sont les hémorragies lors de la délivrance, les ruptures utérines, les infections et les éclampsies, seuls 36% des femmes reçoivent les soins prénataux en milieu rural contre 89% à Niamey (45). La couverture vaccinale est faible, soit 17% des enfants d'un an ont reçu toutes les vaccinations du programme élargi de vaccination. Pour le personnel de la santé on note une forte concentration à Niamey soit 57% de chirurgiens, 61% de médecins, 84% des pharmaciens, 51% des sages-femmes et 34% des infirmiers (46).

Notre étude s'est déroulée dans quatre structures de santé de la commune urbaine de Niamey à savoir l'Hôpital national de Niamey, l'Hôpital Général de référence de Niamey, la maternité Issaka Gazobi et l'Hôpital lamordé appelé maintenant l'Hôpital Amirou Boubacar Diallo.

III.1.2 PRESENTATION DE L'HOPITAL NATIONAL LAMORDE

a) Situation géographique

L'Hôpital National de Lamordé (HNL) appelé maintenant Hôpital National Amirou Boubacar Diallo (HNABD) est situé dans la commune V de Niamey, sur la rive droite du fleuve, et à proximité de la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université Abdou Moumouni du Niger.

L'Hôpital occupe une superficie de dix (10) hectares dont 2,5 seulement sont bâtis. Il a une capacité d'accueil de 269 lits et compte 513 agents, toutes catégories confondues. Bien que classé Hôpital National de Référence, l'HNL dispose d'un plateau technique de pointe insuffisant. Bien plus, il dispose d'un service d'Hémodialyse fonctionnel depuis le 27 février 2002.

b) Création et mutations

Créé le 12 janvier 1984, sous l'appellation de Centre Hospitalier Universitaire (CHU), par Décret n°84/PCMS/MES/R du 12/01/1984, l'HNL passe, en 1986, sous la tutelle du Ministère de la Santé Publique et devient Hôpital National de Lamordé par Ordonnance n° 86-011 du 10/01/1986. Il est érigé en Établissement Public à caractère Administratif (EPA) par Ordonnance n° 92-011 du 6 avril 1992. En hommage au premier nigérien Ministre de la santé, ancien député membre de l'assemblée ayant proclamé la République du Niger le 18 décembre 1958 et ancien chef de canton de Lamordé hôpital fut renommé l'hôpital Amirou Boubacar Diallo (HNABD).

c) Missions

L'Hôpital National de Lamordé poursuit une mission de service public, à savoir :

- servir de centre de référence aux autres formations sanitaires;
- dispenser des soins principalement tertiaires aux malades internes et externes ;
- contribuer à l'enseignement en matière de santé à tous les niveaux de fonction ;
- contribuer à la recherche dans tous les domaines de la santé ;
- concourir aux actions de médecine préventive.

Pour l'aider à accomplir ces missions, l'Etat contribue dans la mobilisation des ressources financières en lui octroyant une subvention d'équilibre.

d) Cadre Organisationnel et de Gestion

L'Hôpital National de Lamordé dispose des organes ci-après :

Délibérant :

- Conseil d'Administration

Consultatifs :

- Comité Technique Consultatif
- Comité d'Etablissement

Exécutifs :

- Président du Conseil d'Administration
- Directeur Général

Les attributions de ces organes sont déterminées par Ordonnance N°92-011 du 06 avril 1992.

• Direction de l'hôpital

Les services administratifs de l'hôpital sont :

- Direction
- Gestion
- Economat / Finances
- Surveillance générale

L'organe de direction de l'HNL est composé de :

- un Directeur Général
- un Directeur Général adjoint
- un Gestionnaire
- un Surveillant général et un surveillant général adjoint
- un Econome
- Les services médico techniques y compris les hospitalisations.

Le cadre organisationnel est élargi jusqu'aux unités fonctionnelles facilitant les liens hiérarchiques et fonctionnels avec les autres composantes du personnel.

Il faut noter que l'administration manque beaucoup de services qui sont en cours de création. A titre d'exemple, le service de gestion des ressources humaines est assuré par le surveillant général. En plus entant que Direction Générale, celle-ci doit comporter plusieurs directions en son sein.

Les attributions du Directeur, du Surveillant général, du Gestionnaire et de l'Econome sont contenues dans les textes régissant l'Hôpital.

En règle générale, la direction veille au bon fonctionnement de l'établissement et dispose des ressources humaines, matérielles et financières.

L'Hôpital National Lamordé comme toutes les autres structures de santé au Niger fait une planification annuelle des activités (PAA). Ce Plan d'Action Annuelle fait une description des activités annuelles de l'Hôpital.

Le système de gestion de l'Hôpital National Lamordé est informatisé ; ce qui sécurise les recettes, le circuit des pharmacies, de la perception et du service de facturation simplifie le contrôle et le suivi des recettes.

e) Organigramme de l'hôpital

Un nouvel organigramme sera défini et prendra en compte les réalités du moment. Il passe par la création de certaines cellules inexistantes :

- Cellule des ressources humaines ;
- Cellule de comptabilités matières ;
- Cellule de passation des marchés ;
- Cellule de maintenance ;
- Cellule Informatique ;
- Cellule de communication ;
- Direction des soins infirmiers ;
- Direction médicale

f) Services techniques

Les services techniques de l'Hôpital National Lamordé comprennent les services avec hospitalisation et les services sans hospitalisation ou services médico-techniques.

. L'Hôpital National Lamordé dispose d'un plateau technique de pointe et des spécialités ci-après :

- Néphrologie (Hémodialyse)
- Chirurgie-pédiatrique,
- Pédiatrie,
- Pneumo-phtisiologie,
- Unité de médecine légale,
- Imagerie (Radiologie, Scanner, Echographie),
- Laboratoire,
- Chirurgie viscérale,
- Stomatologie /Odontostomatologie,
- Médecine interne et Cardiologie,
- Ophtalmologie,
- ORL,
- Traumatologie-Orthopédie,
- Urologie,
- Réanimation,

- Dermatologie-vénérologie-Allergologie,
- Kinésithérapie,
- Télémédecine.

III.1.3 MATERNITE ISSAKA GAZOBI

a) Historique

Créée en 1929, la Maternité Centrale de Niamey actuelle MIG a connu plusieurs extensions dont la plus significative est intervenue en 1996 avant sa transformation en Etablissement Public Administratif intervenue en 1996 (Ordonnance n° 96-69 du 28 Novembre 1996), les premières années de son existence, la Maternité centrale de Niamey ne disposait que de quelques bâtiments dont la plupart sont en banco, les différentes autorités sanitaires qui se sont succédé ont procédé à des travaux de réhabilitation et d'extension en créant dans une première étape des bâtiments en matériaux définitifs et dans une seconde étape en construisant un bloc opératoire et des pavillons d'hospitalisation. La dernière réhabilitation intervenue en 1996 a été caractérisée essentiellement par la création d'un bloc opératoire à deux salles de réveil et surtout par la création d'un service de néonatalogie dotée d'une salle « Kangourou » pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés.

En ce qui concerne l'évolution de ses effectifs, la Maternité de Niamey ne disposait au départ que d'une seule sage-femme qui est assistée de quelques agents auxiliaires de santé. Avec accession du Niger à l'indépendance intervenue en 1960, et à l'instar des autres formations sanitaires publiques, les effectifs de la Maternité ont vu leur nombre évoluer progressivement.

Toutefois, il a fallu attendre les années 1975 pour voir cette institution hospitalière, dorénavant appelée Maternité Centrale de Niamey bénéficier des services d'un gynécologue obstétricien de nationalité française.

Détaché par le gouvernement français dans le cadre des accords de coopération bilatérale, cet excellent clinicien, en la personne de Guy Bianchi, a rendu d'éminents services aux femmes nigériennes et à leurs progénitures. Quelques années plus tard, il a été secondé par un autre gynécologue obstétricien nigérien : il s'agit du Docteur ISSAKA GAZOBY. Au cours de la même période, les effectifs des sage-femmes ont naturellement augmenté de manière significative.

La dénomination de « Maternité ISSAKA GAZOBY » intervenue en 1997, a été prise en hommage au premier Gynécologue Obstétricien Nigérien, le Docteur ISSAKA GAZOBY.

b) Organisation de la Maternité

La Maternité est structurée en organes délibérants et exécutifs.

Les organes délibérants :

Ils sont constitués des organes suivants :

Le Conseil d'Administration : composé de 10 représentants dont 3 sans voix délibérative, le Conseil d'Administration a pour mission :

- Approuver le budget annuel et le Programme d'Actions pluriannuel;
- Apprécier les états financiers de fin d'exercice et rapport d'activités;
- Fixer les prix des journées d'hospitalisation et tarification des différents actes;
- Approuver les actes, contrats et marchés relatifs à l'exécution de l'objet de la Maternité ;
- Approuver le régime général de recrutement, d'emploi et de rémunération du personnel;
- Accepter ou refuser des dons et legs.

Le Comité Technique Consultatif :

Il donne son avis sur le suivi des activités médicales et des données statistiques permettant de mieux apprécier et orienter ces activités et les programmes de coopération avec des institutions similaires, les prix des journées d'hospitalisation et la tarification des différents actes, les avis du conseil technique consultatif doivent être portés à la connaissance du Conseil d'Administration par le directeur.

Le Comité d'Etablissement :

Il est consulté sur les mesures de nature à affecter le volume ou la structure des effectifs, la durée du travail, les conditions d'emploi, de sécurité de travail et de formation professionnelle du personnel et émet un avis sur le projet de règlement intérieur.

Les organes exécutifs

Ils comportent en leur sein les autorités suivantes :

Le Président du Conseil d'Administration : Nommé par décret pris en Conseil des Ministres et représentant de la Maternité vis-à-vis des autorités de tutelle, le Président du Conseil veille au suivi et à l'exécution des décisions du conseil. Il représente la Maternité en justice et dans tous les actes de la vie civile.

Le Directeur Général :

Nommé par décret pris en Conseil des Ministres, le Directeur Général a pour missions entre autres de :

- assurer les fonctions de gestion et d'administration non expressément réservées au Conseil d'Administration;
- exécuter les décisions du Conseil d'Administration et soumettre à ce dernier toute proposition utile à l'accomplissement de l'objet de l'Hôpital et les objectifs à atteindre;
- exercer l'autorité hiérarchique sur le personnel affecté au service;
- préparer le budget ainsi que le compte administratif de fin d'exercice qu'il soumet au conseil d'administration ;
- veiller à l'exécution tant en recettes qu'en dépenses du Budget.

Le plateau technique de la Maternité ISSAKA GAZOBY

Il est composé:

- Du bloc opératoire avec ses annexes (service de réanimation de 10 Lits, service d'anesthésie et salle de pansement) ;
- L'unité de suivi des grossesses pathologiques (19 lits) ;
- L'unité de gynécologie (35 lits) ;
- L'unité d'Obstétrique (56 lits) ;
- Les annexes au CSI République (21 lits) ;
- L'unité de Néonatalogie (23 berceaux et 9 lits d'hospitalisation en Kangourou);
- Le couloir de la salle d'accouchement avec 12 lits ;

Soit 185 Lits au total.

- Les salles des urgences, d'accouchement et celle des soins après avortements ;
- Le service d'imagerie (radiologie, échographie, mammographie) ;
- Le Laboratoire d'analyses médicales ;
- L'unité de pharmacie centrale ;
- La pharmacie de cession ;
- Le service des immunisations ;
- Les consultations externes avec 3 box pour la gynécologie et l'obstétrique 3 box pour la gynécologie et l'obstétrique, 1 box pour la pré-anesthésie et la cardiologie, 1 box pour counseling(en préfabriqué) et 1 box pour la perception ;
- L'Unité d'Eviction de la Transmission Mère /enfant (ETME/PTME) ;
- Le service de planification familiale ;

A côté de ce plateau technique, il existe d'autres services dont la mission est l'appui aux activités médico-chirurgicales et d'autres services qui ont pour rôle la gestion des ressources allouées à la Maternité.

Il s'agit des services ci-après :

- Le service d'admission ;
- Le service de maintenance ;

- Le service social ;
- Le service d'Hygiène et Assainissement ;
- Le service de Communication ;
- Le service d'archives générales auquel est rattaché le service d'Epidémiologie;
- Le service de Comptabilité Matière ;
- Le service des Recouvrements ;
- Le service de la gestion des ressources humaines ;
- La cellule de suivi de la gestion des ressources matérielles ;
- Le service Informatique ;
- Le Bureau d'Etat civil ;
- La Cuisine ;
- La Buanderie Microprogramme de la semaine : du 24 au 28 Avril 2017(47).

III.1.4 PRESENTATION DE L'HOPITAL NATIONAL DE NIAMEY

a) Situation géographique de l'Hôpital National de Niamey

Situé dans la zone administrative, l'Hôpital surplombe le fleuve sur la rive gauche. Il est limité :

- A l'Est par l'avenue François Mitterrand
- A l'Ouest par l'avenue Jules Brevier
- Au Nord par l'Ecole National de Santé Publique (ENSP)
- Au Sud par les falaises surplombant le fleuve Niger.

Il couvre une superficie de 541 hectares.

b) Historique de l'Hôpital

L'Hôpital National de Niamey a été inauguré par le Gouverneur des colonies Jules Brevier en 1922. Il s'appela hôpital Brevier jusqu'en 1965, date à laquelle il devient l'Hôpital National de Niamey. Il comprenait au total trois bâtiments qui correspondent respectivement au service actuel d'hygiène et assainissement plus la kinésithérapie, au magasin de la pharmacie et à la cafétéria. Il s'est agrandi au fil des ans.

En 1938, a été construit le pavillon A, qui deviendra ensuite le service de gynécologie, puis en 1942 la chirurgie de première catégorie que nous connaissons actuellement.

En 1952 ont été construit le pavillon B qui hébergeait la chirurgie au rez de chaussée et la médecine à l'étage.

En 1954 un nouveau bloc opératoire a été inauguré.

Le pavillon E a été construit en 1955. Il était destiné au service de psychiatrie et l'emplacement correspond à l'actuel ORL. En 1956 le pavillon D a vu le jour : Il hébergeait les contagieux. En 1958, les bâtiments de la Direction, du service social, l'ophtalmologie et l'ORL à l'entrée de l'hôpital voient le jour.

En 1970, sont construits les bâtiments de la chirurgie (1ère et 5e section), de l'ORL, de la buanderie, de la pédiatrie et du laboratoire.

En 1977, c'est la 6e section de chirurgie qui apparaît et en 1980, c'est le bâtiment de l'aiguillage. La pharmacie actuelle a été ouverte en 1985.

En 1988, a été construit le bâtiment de la stomatologie avec les consultations, les soins et la chirurgie maxillo-faciale.

En 1988-1989, la première section qui abritait les post-opérés est remplacée par un nouveau service : la réanimation. Les post-opérés sont transférés en deuxième section avec adjonction d'une salle de réveil.

En fin 1994 et 1996, ont été construits deux bâtiments : celui des consultations en urgence et celui du bloc intégrant le service de stérilisation centrale et la salle de réveil.

L'Hôpital a toujours été un centre de référence pour le pays. A sa mission de soins, se sont ajoutées de nouvelles missions d'éducation sanitaire, d'enseignement et de recherche.

En 1992, l'ordonnance n°92/011 du 06 avril transforme l'hôpital en un établissement public à caractère administratif (EPA) doté de la personnalité juridique et de l'autonomie financière, le décret 92-237/PM/PSP du 07 juillet 1992 porte approbation des statuts.

c) Organisation structurelle de l'Hôpital National de Niamey

Les services administratifs :

- la surveillance
- la direction
- le bureau des recettes
- le service de recouvrement et des statistiques

Les services hospitaliers

- L'aiguillage
- Le pavillon A
- Le pavillon Raymond Madras
- La pédiatrie A
- La pédiatrie B
- La médecine B avec 4 unités de soins : B1, B2, B3, B4

- Le pavillon E
- Le bloc opératoire
- Le service d'ophtalmologie
- Le service d'oto-rhino laryngologie (ORL)
- Le service de stomatologie
- La réanimation
- La salle de réveil
- Le PO
- Le service de chirurgie (urologie, chirurgie générale femmes et enfants, chirurgie générale homme, traumatologie orthopédie)

Les services médicaux techniques

- La pharmacie
- Le laboratoire de biologie
- Le service de kinésithérapie
- La radiologie
- La fibroscopie
- Le service d'hygiène et assainissement
- Le service social.

Les services généraux :

- La cuisine
- La buanderie
- Le magasin
- Le standard
- La morgue (47).

III.1.5 PRESENTATION DE L'HOPITAL DE REFERENCE

a) PRESENTATION GENERALE

Créé par Décret N°2016-392/PRN/MSP du 22 juillet 2016, l'Hôpital Général de Référence (HGR), est un Etablissement Public à caractère Administratif, régi par les dispositions de l'Ordonnance N°86-01 du 10 janvier 1986 portant régime général des Etablissements Publics, Sociétés d'Etat et Sociétés d'Economies Mixtes. A ce titre, il est doté de la personnalité morale et dispose d'un patrimoine propre ainsi que d'une autonomie financière.

b) MISSIONS DE L'HGR

Placé sous la tutelle technique du Ministère de la Santé Publique et celle financière de celui chargé des finances, l'Hôpital Général de Référence, est un Hôpital de 4^{ème} niveau de référence dont les missions essentielles sont entre autres :

- Assurer des soins et services de qualité aux populations nigériennes ;
- Participer à la recherche dans tous les domaines de la santé ;
- Servir de centre de référence aux autres formations sanitaires de 3^{ème} niveau du pays ;
- Dispenser des soins et services tertiaires aux malades externes et internes.

c) LES DEPARTEMENTS DE L'HGR

• Cinq départements:

- administratif,
- médecine et spécialités médicales,
- chirurgie et spécialités chirurgicales,
- d'anesthésie réanimation-urgence,
- appui médico- techniques;

Chaque département est subdivisé en services et unités.

PRESENTATION DU DEPARTEMENT ADMINISTRATIF

La Direction avec quatorze (14) services rattachés :

- Ressources Financières;
- Ressources Humaines;
- Ressources matérielles;
- Informatique;
- Epidémiologie;
- Social;
- Hygiène Hospitalière;

- Médecine du Travail;
- Communication/Documentation/Archives;
- Services annexes (cuisine, restauration-cafétéria, Buanderie, maintenance).

DEPARTEMENT DE MEDECINES ET SPECIALITES MEDICALES

Neuf (9) services:

- Cardiologie;
- Cardio-pédiatrie;
- Neurologie adulte;
- Neuro-pédiatrie;
- Hépto-gastro-entérologie;
- Rhumatologie;
- Gériatrie;
- Allergologie;
- Hospitalisation de jour.

DEPARTEMENT CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

Huit (8) services:

- Chirurgie Générale, Thoracique et Vasculaire, chirurgie endoscopique;
- Orthopédie (prothèses) ;
- Grands Brulés;
- Urologie andrologie (lithotripsie);
- Pole tête et cou :**
- Neurochirurgie adulte et pédiatrique;
- Stomatologie - chirurgie maxillo-faciale;
- Ophtalmologie;
- ORL et chirurgie cervico-faciale.

DEPARTEMENT ANESTHESIE REANIMATION URGENCES

Trois (3) services:

- Anesthésie;
- Urgences;
- Réanimation.

DEPARTEMENT APPUI MEDICO TECHNIQUE

Six (6) services:

- Imagerie;
- Biologie médicale;
- Service de médecine légale (Anatomie-Cytologie-pathologie et morgue);
- Pharmacies de stock et de cession;
- Rééducation fonctionnelle Kinésithérapie,
- Stérilisation centrale (46).

III.2 Type et période d'étude

Nous avons fait une étude observationnelle à visée descriptive de type transversale allant de 1^{er} février 2019 au 30 novembre 2019.

III.3 Population d'étude

Nous avons ciblé dans notre étude les prescripteurs de quatre centres sanitaire pour retrouver toutes les catégories socio-professionnelles de la santé. L'étude a porté sur le nombre de prescripteurs ayant renseignés et remis les fiches d'enquête .

III.3.1 Critères d'inclusion

Dans cette étude, sont inclus :

- Etre un agent de santé prescripteur autorisé par la législation
- Avoir accepté de participer (adhésion volontaire)

III.3.2 Critères de non inclusion

Ne sont pas inclus dans notre étude tous les prescripteurs ne répondant pas aux critères d'inclusion cités ci-dessus.

III.4 Collecte des données

Un questionnaire individuel a été établi pour le recueil des informations auprès des prescripteurs de chaque centre. Les fiches ont été remises aux prescripteurs et un temps de remplissage leur était imparti et on revenait chercher les fiches remplies.

III.5 Saisie et analyse des données

Les données recueillies sur les fiches d'enquête ont été saisies dans le logiciel Excel.

III.6 Aspect éthique

Nous avons reçu une autorisation de la direction hospitalière et le consentement éclairé des différents participants. La confidentialité des informations reçues a été garantie. Les données ont été recueillies en tout anonymat (sans mention de l'identité du prescripteur).

RESULTATS

V- RESULTATS

Notre étude a porté sur les prescripteurs dont les fiches ont pu être récupérées durant le temps imparti pour la collecte.

Tableau I: Répartition selon des prescripteurs les fiches récupérées ou pas

Fiches	Nombre	Pourcentage
Récupérées	122	45,5
Non récupérées	146	55,5
Total	268	100

Nous avons donné 268 fiches aux prescripteurs et collecté 122 fiches soit un taux de participation de 45,5%.

1) Structure sanitaire

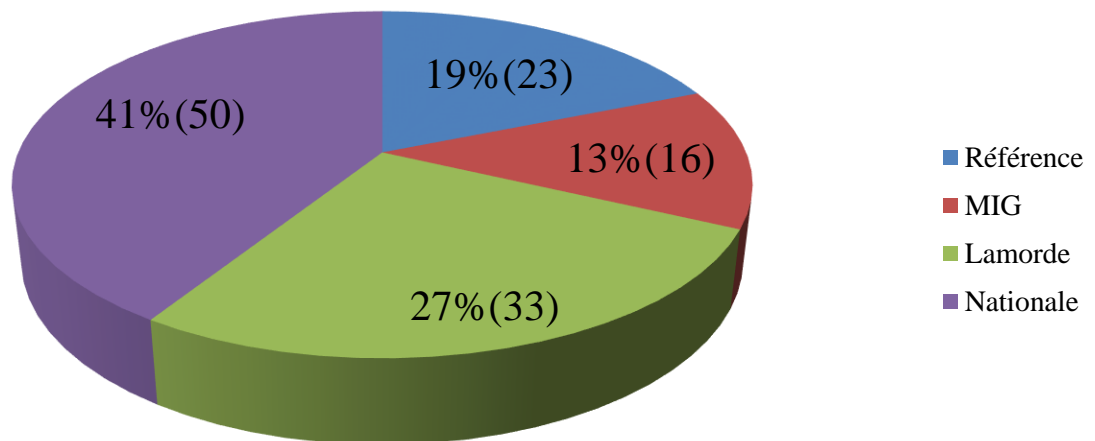


Figure N°1 : répartition des prescripteurs par hôpital

L'hôpital General de référence représente 41% des prescripteurs.

2) Sexe

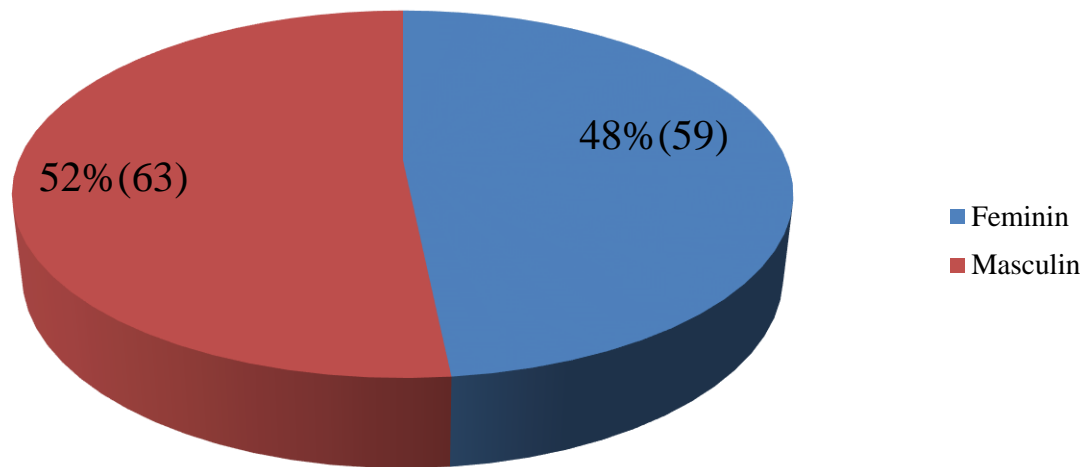


Figure N°2 : répartition selon le sexe des prescripteurs

Les hommes représentent 52% et les femmes 48% soit un ratio homme /femme de 1,08.

3) Grade du prescripteur

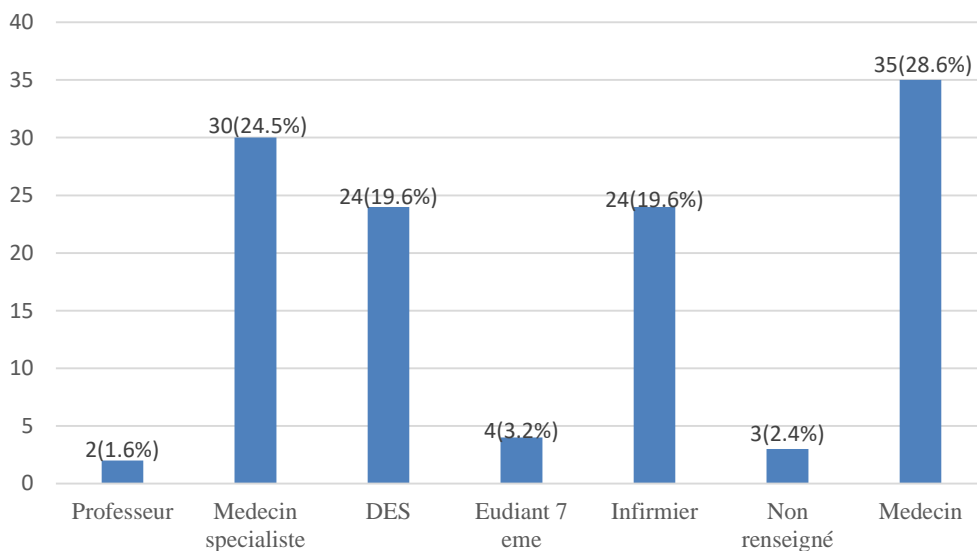


Figure N°3: répartition selon le grade des prescripteurs
Les médecins généralistes représentent 29,4% des prescripteurs. Par ailleurs trois n'ont pas déclaré.

4) Année de thèse

Tableau II: répartition des prescripteurs selon les années de thèse

Année de thèse	Nombre	Pourcentage
1986-1999	12	10
2000-2019	92	75
Non renseigné	18	15
Total	122	100

Les prescripteurs ayant soutenu ou fait leur mémoire dans l'intervalle 2000-2019 représentent 75%.

5) Année de service

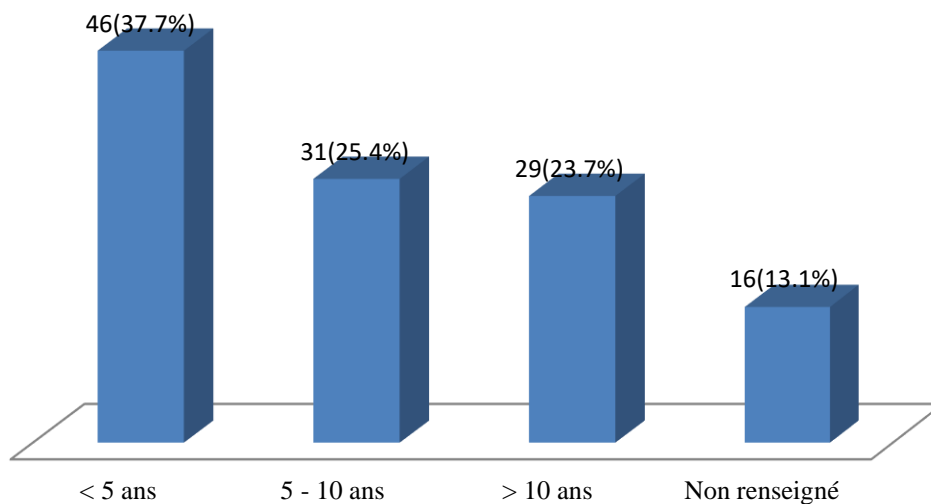


Figure N°4 : répartition des prescripteurs selon le nombre d'année de service.

Les prescripteurs qui ont une expérience de moins de 5 ans représentent 37,7%.

6) Responsable d'enseignement

Tableau III: répartition des prescripteurs selon s'ils enseignent ou pas.

Responsable d'enseignement	Nombre	Pourcentage
Non	105	86
Oui	10	8
Non renseigné	7	6
total	122	100

Parmi les prescripteurs 8,1% enseignent

7) Service

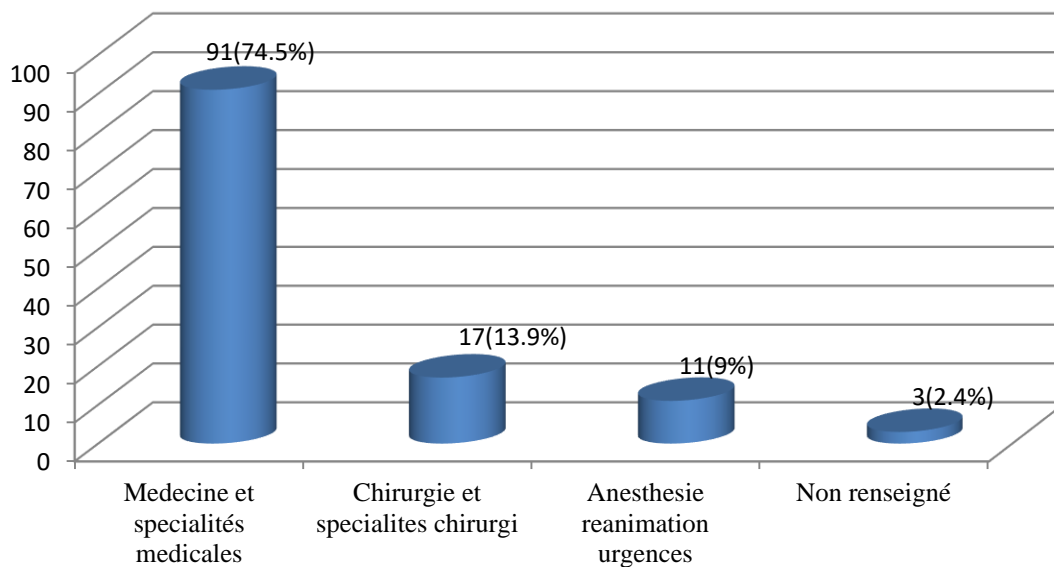


Figure N°5 : répartition des prescripteurs par service

La médecine et spécialités médicales représentent 74,5% des services lors de l'étude.

8) Définition de l'autorisation de mise sur le marché

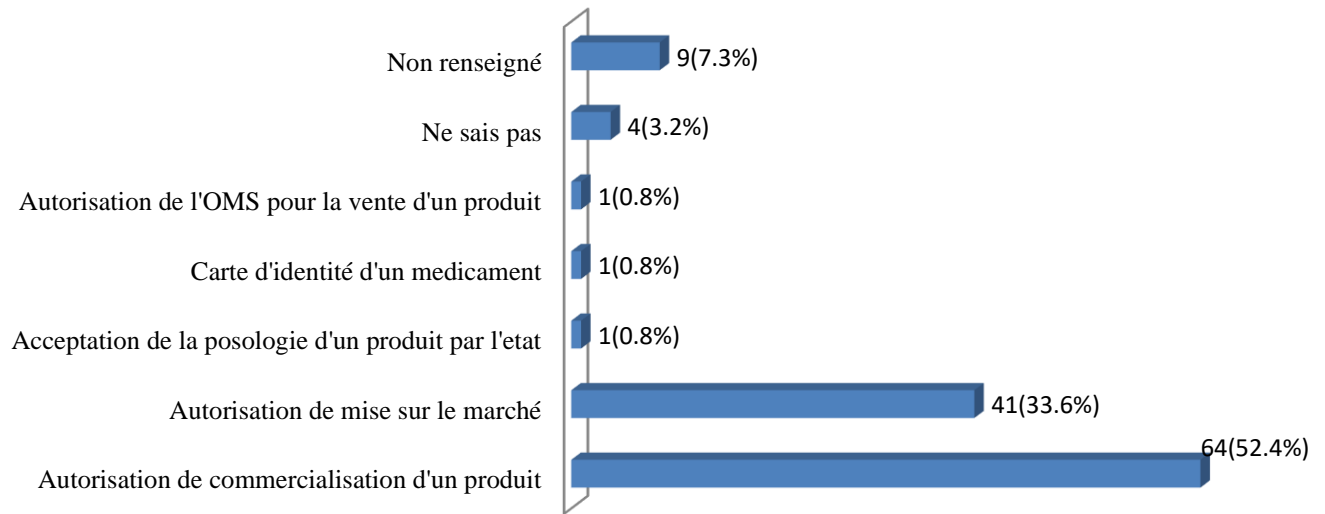


Figure N°6 : répartition des prescripteurs selon la définition de l'AMM

L'autorisation de commercialisation représente 52,4% des réponses et 7,3% n'ont pas renseigné sur les fiches.

9) Rôle

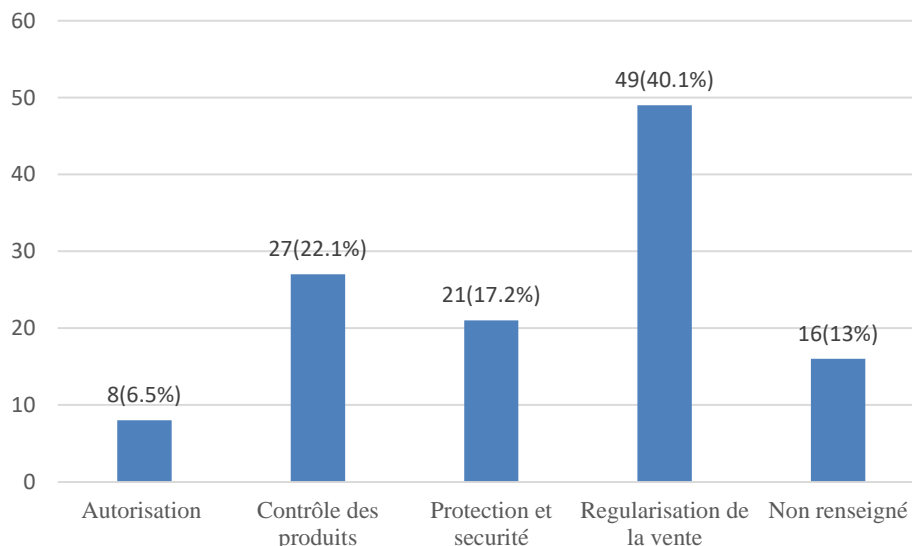


Figure N° 7 : répartition des prescripteurs selon le rôle de l'AMM.

La régularisation de la vente représente 40,1 % des réponses.

10) Limites

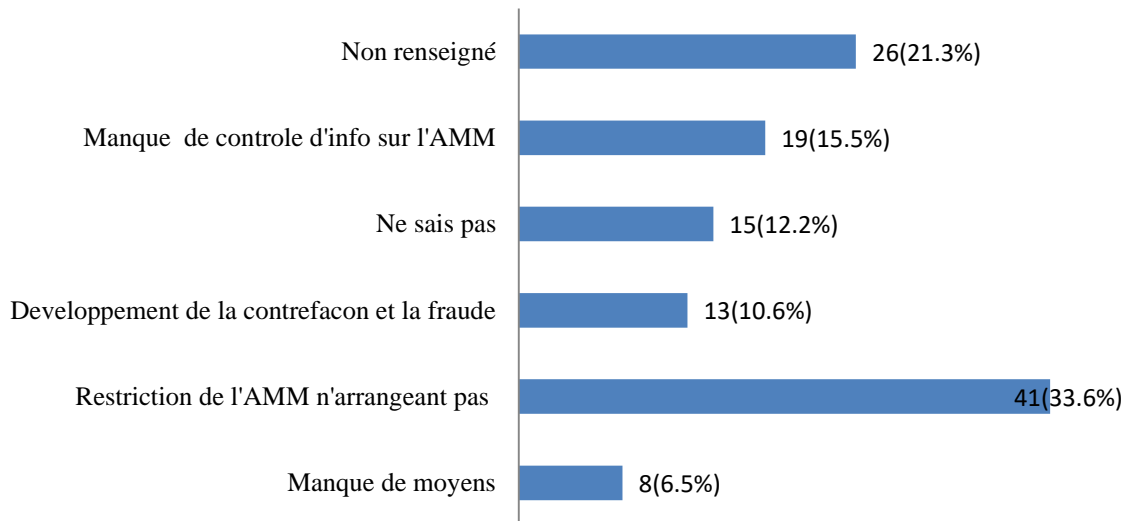


Figure N°8 : répartition des prescripteurs selon la connaissance sur les limites de l'AMM

33,6% des prescripteurs ont donné comme limites la restriction de l'AMM.

11) Mise à jour

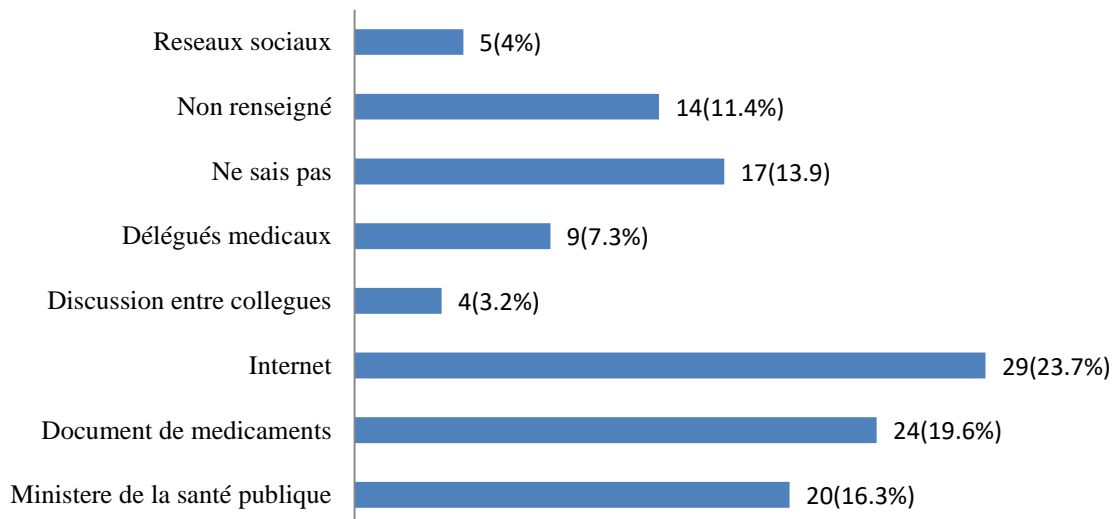


Figure N° 9 : répartition des prescripteurs selon les sources de mise à jour de l'AMM

Les prescripteurs qui utilisent l'internet pour se mettre à jour sur l'AMM représentent 23,7%.

11) Les règles de l'AMM

Tableau IV : répartition des prescripteurs selon les règles de l'AMM

Règles	Nombre	Pourcentage
Bonnes	45	37%
Bonnes avec réserves	12	10%
Ne sais pas	36	29%
Trop restrictif	5	4%
Non renseigné	24	20%
Total	122	100

Les prescripteurs ayant répondu que les règles AMM sont bonnes représentent 37% et ceux qui ont répondu ne pas savoir représentent 29%.

12) Les dossiers constitutifs de l'AMM

Tableau V: répartition des prescripteurs selon les dossiers constitutifs de l'AMM

Dossiers	nombre	pourcentage
Bonnes	24	20
Ne sais pas	47	38
Avec des manquements	21	17
Non renseigné	30	25
Total	122	100

Les prescripteurs ayant répondu ne pas savoir représentent 38%.

13) Définitions d'une PHAMM

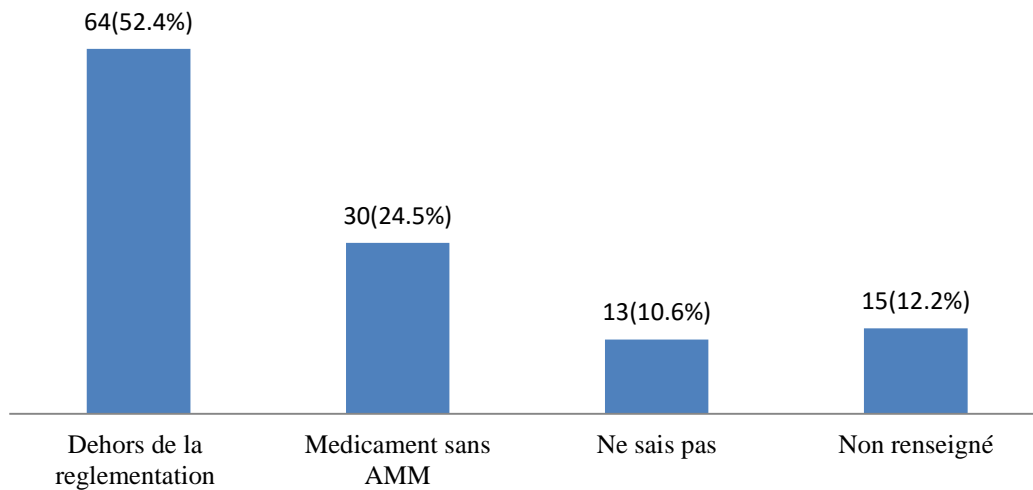


Figure N°10 : répartition des prescripteurs selon la définition d'une PHAMM

Pour 52,4% des prescripteurs, une PHAMM est une prescription hors de la réglementation et pour 24,5% c'est une prescription de médicament sans AMM.

14) Les classes pharmaceutiques

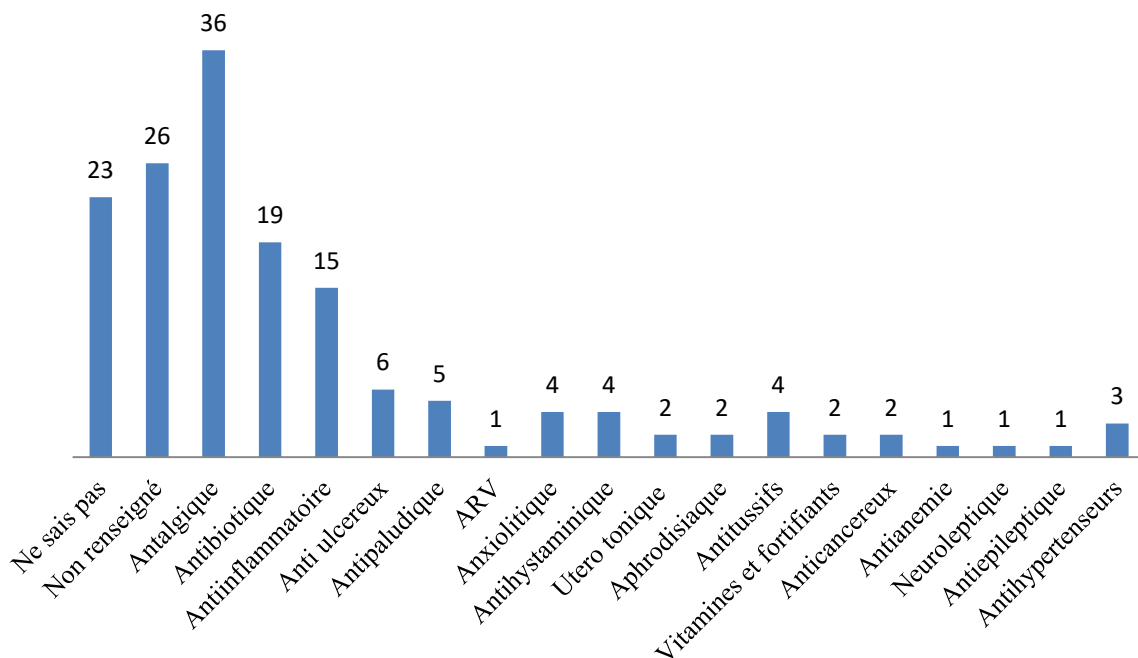


Figure N° 11 : répartition des prescriptions selon la classe pharmaceutique

Les analgiques sont les plus prescrits suivis des antibiotiques soit 22,9%.

15) Légalité de la PHAMM

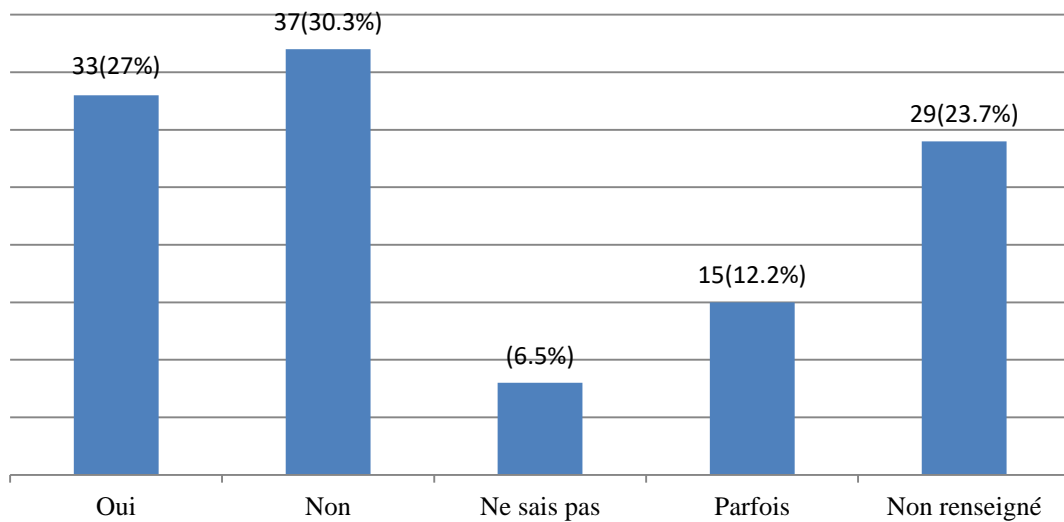


Figure N°12 : répartition des prescripteurs selon la légalité ou non de l'AMM

Les prescripteurs ayant répondu « non » représentent la grande partie.

16) Risques

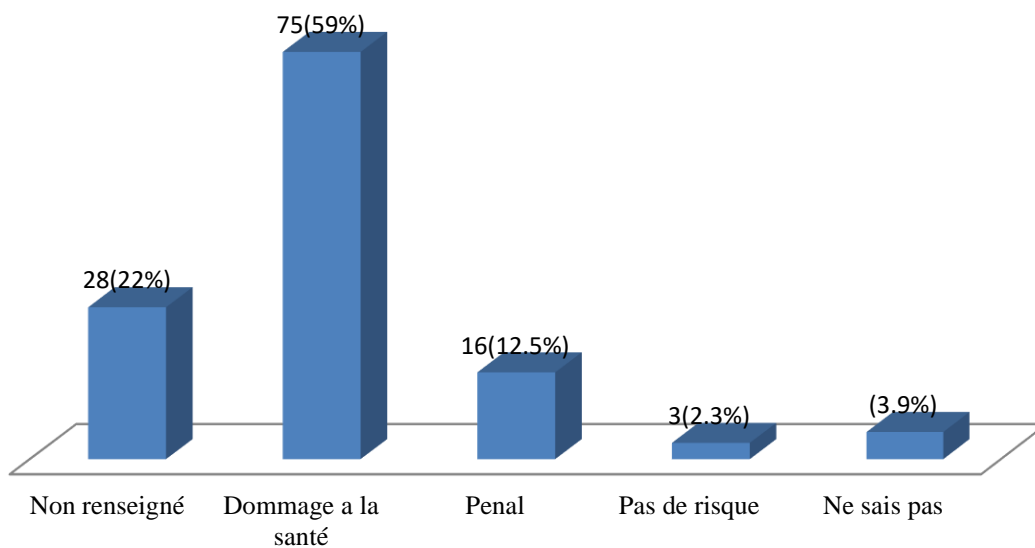


Figure N°13 : répartition des prescripteurs selon les risques encourus dans une PHAMM

Sur toutes les réponses données, causer un dommage à la santé représente 59%, le risque pénal 12,5% et 22% n'ont pas renseigné.

17) Raison de la PHAMM

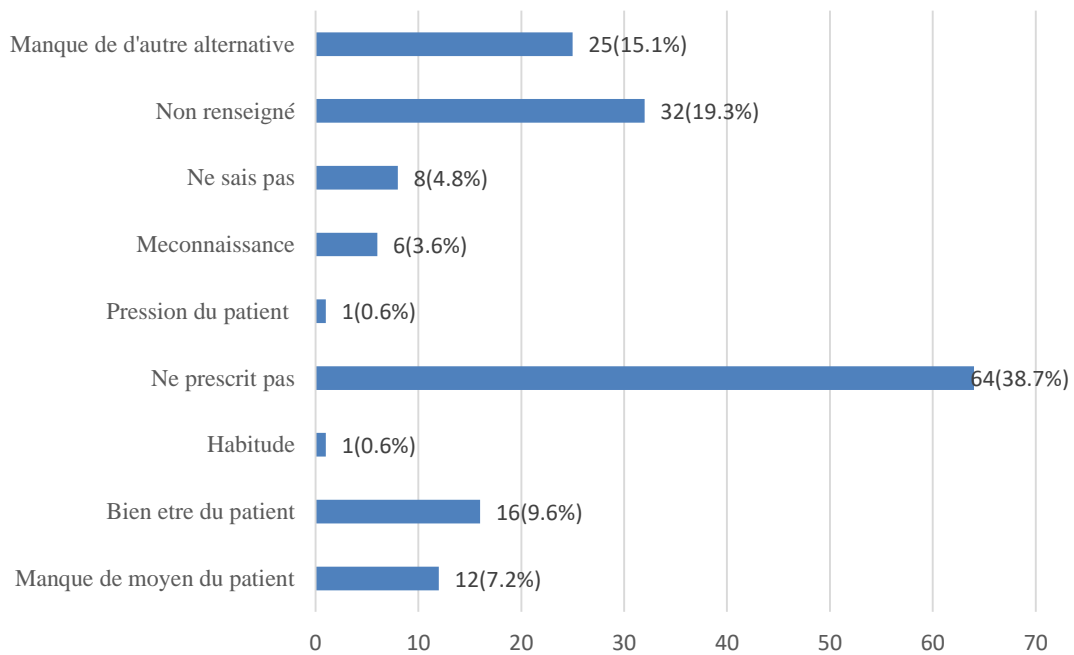


Figure N°14 : répartition des prescripteurs selon la raison de la PHAMM. Les prescripteurs ayant répondu ne pas prescrire représentent 38,7% et ceux qui n'ont pas renseigné 19,3%.

18) Gestion des complications

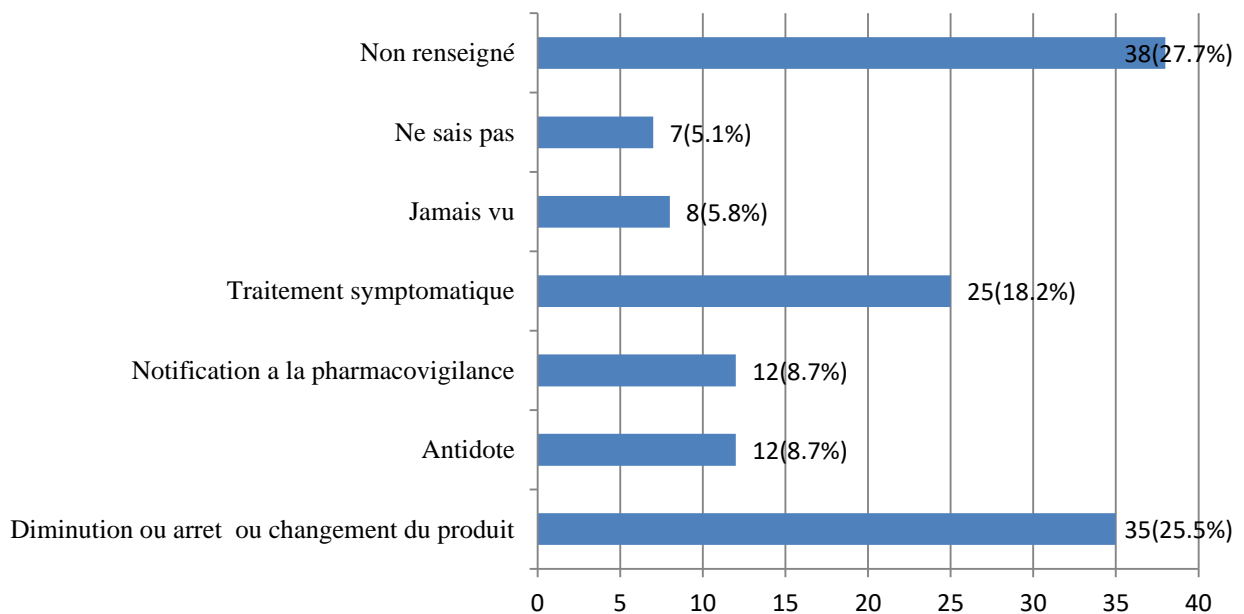


Figure N° 15 : répartition des prescripteurs selon la gestion des complications. Les prescripteurs qui n'ont pas renseigné représentent 27,7%, ceux qui diminuent, arrêtent ou changent le produit représentent 25,5%.

19) Réévaluation des patients

Tableau VI: répartition des prescripteurs selon la réévaluation des patients

Réévaluation	Nombre	Pourcentage
Ne sais pas	38	31
Non renseigné	37	30
Oui	28	23
Non	19	16
Total	122	100

Les prescripteurs qui ont répondu « oui » à une réévaluation des patients représentent 23%.

20) Justification de la pratique

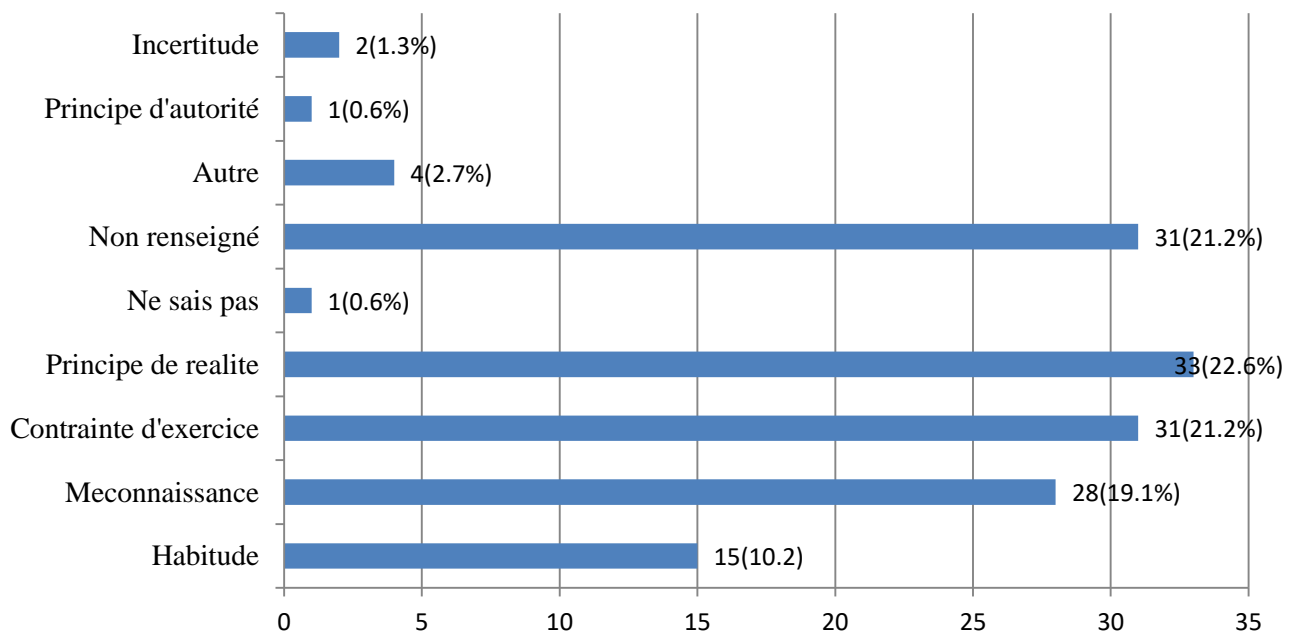


Figure N° 16 : répartition des prescriptions selon la justification de la pratique.

Le principe de réalité représente 22,6% des réponses données par les prescripteurs.

21) La question de vérification

Tableau VII : répartition des prescripteurs selon la question de vérification.

Piège	Nombre	Pourcentage
Oui	39	32
Pas sur la fiche	75	61
Non	4	3
Ne sais pas	2	2
Non renseigné	2	2
TOTAL	122	100

Les prescripteurs qui ont répondu « oui » représentaient 83%.

DISCUSSION

VI- DISCUSSION

Notre étude avait pour limites le choix des sites et la non exhaustivité de l'enquête dans les différentes structures sanitaires. La fiche d'enquête n'était pas standard, elle a subi des modifications compte tenu de nos objectifs fixés. Nous pouvons le biais de sélection, le biais d'échantillonnage, le biais d'information et le biais d'interprétation, comme les biais de notre étude.

VI.2 Discussion des Résultats

Lors de l'étude, 122 prescripteurs ont rempli les fiches sur 268 remises ce qui est significatif vu la complexité des questionnaires et du sujet. Tout d'abord, l'identification de l'ensemble des articles concernant les prescriptions hors AMM est limitée par le choix des mots-clés, Jean Michelle Débarre a aussi fait cas de cette difficulté dans sa thèse (48).

Discussion des résultats par objectifs fixés :

✓ Cadre socio-professionnel des prescripteurs

La majorité des prescripteurs sont de sexe masculin soit 52% dans une population prédominée des femmes. Les médecins généralistes représentent la grande partie des prescripteurs, nous pouvons justifier cet résultat par l'omniprésence des généralistes dans tous les services donc plus en contacts avec les malades, Philippe Saby dans sa thèse dans la recherche de la raison des prescriptions hors AMM s'est adressé à 13 médecins généralistes de même que Stevenson FA « Il est important de noter que 70% des prescriptions d'antipsychotiques pour les enfants et les adolescents étaient réalisées par les médecins généralistes ». On peut tirer de notre étude la prescription des médicaments par les infirmiers, les techniciens mais respectent ils leur marge prescriptive ? Nous notons une prescription des médicaments par presque tous les agents de santé qu'ils se déclarent ou pas lors de l'étude certains refusaient les fiches sans raison valable, nous nous demandons si ce refus est lié à la non maîtrise du sujet, à la mise en cause de son travail ou autre raison ; vu que c'est une étude d'obtention d'une idée générale cela nous donne une réponse également. L'expérience professionnelle étant un facteur important dans tout travail, nous remarquons que la majorité des prescripteurs à une expérience de moins de cinq ans représentant un avantage au moment où la science est en pleine évolution. Peu de prescripteurs sont responsables d'enseignement, nous pouvons dire que cette minorité a un impact sur les prescriptions vu que la formation est très importante dans la santé (21) (49).

✓ Connaissances sur l'AMM

La plupart des prescripteurs interrogés définissent l'AMM pour ce qu'elle est, un cadre sécurisant. Ils qualifient souvent ce cadre de sécurisant pour le patient et pour le prescripteur puisqu'elle limite ainsi la prise de risque dans la prescription et évite des complications et des effets secondaires qui pourraient lui être reprochables.

Certains prescripteurs ne savaient pas dans un premier temps la signification du sigle AMM, il a fallu leur guider afin d'avoir des éléments de réponse. Une partie des prescripteurs interrogés mettent l'accent sur l'aspect commercial soit 52,4%. Ils sont conscients du nombre grandissant des molécules mises sur le marché mais ne semblent pas connaître en détails les différentes procédures d'obtention des AMM et trouvent que ce sont les mêmes produits sans innovations. Une étude canadienne (...) faite entre 1990-2003 sur 1147 nouveaux médicaments, 68 (5.9%) remplissaient les critères d'un nouveau médicament les autres qualifiés de « me too » n'apportaient pas de substantielle amélioration par rapport aux médicaments existants. On peut alors dire que l'industrie pharmaceutique a un rôle à jouer car elle est le promoteur du médicament. Le développement des molécules dans les maladies rares ou la réalisation d'études, longues et coûteuse pour l'obtention de nouvelle AMM pour les industries pharmaceutiques.

Les prescripteurs émettent des réserves à l'égard du système AMM en soulignant sa complexité, sa durée d'exécution, son manque de moyens et de personnes qualifiées sont peut-être l'écho d'une critique, ces différents aspects ont été évoqués par Saby Philippe et Schlier Marjorie dans leurs études (21) (50).

L'internet demeure l'outil d'information le plus utilisés par les prescripteurs pour se mettre à jour sur les médicaments et l'AMM mais pouvons-nous nous fier à cette source d'information puisque la fiabilité n'est pas évidente, d'autres sources comme les livres, les réseaux sociaux et le Ministère de la Santé Publique qui selon les réponses des prescripteurs prennent un peu du temps pour parvenir des informations aux services sanitaires. Les réseaux sociaux à ce jour sont une source de divulgation d'information la plus rapide. On peut alors parler d'une sous information ou des difficultés de se mettre à jour par les prescripteurs, Schlier Marjorie a également soulevé cette remarque en disant « Les médecins sont responsables de la réactualisation de leurs connaissances

Ils sont confrontés à la difficulté de prendre le temps d'accéder aux informations... » (50).

✓ Concernant les PHAMM

La majorité des définitions d'une PHAMM sont conformes à ce qu'elle représente, un écart de la prescription par rapports aux indications, à la durée de traitement, à la posologie et à la voie d'administration mais l'accent a été mis sur l'indication. La modification d'un de ces paramètres est qualifiée de prescription hors AMM mais nous notons dans notre étude seul le paramètre indication est considéré par les certains prescripteurs interrogés soit 52,4% et d'autre à une prescription sans AMM 24,5%.

Les prescripteurs interrogés assimilent la prescription hors AMM à une hors recommandation officielle ce qui représente une confusion puisque l'AMM n'est pas une recommandation. Certains trouvent une PHAMM légale et d'autres non légales, l'appréhension diffère par prescripteur. Michel Débarre démontre que la prescription de médicament hors AMM est légitime quand elle s'appuie sur les connaissances médicales acquises ou validées au moment de la proposition de soins nous pouvons dire que la PHAMM est légale et illégale selon les circonstances de sa prescription. Les risques évoqués sont d'abord ceux encourus par le patient puis viennent les risques d'ordres juridiques et déontologiques. Les médecins pensent sans doute que les patients sont conscients de l'aléa thérapeutique se cachant derrière chaque traitement, sans pour autant savoir s'il s'agit d'une prescription hors AMM. La plupart des patients ignorent d'ailleurs probablement ce que cela signifie même si le prescripteur a une liberté de prescription. Certains ont mentionné la prise en charge des complications mais certaines peuvent être fatales au malade. Dans la volonté de soulager le patient comme le disent beaucoup de prescripteurs interrogés peuvent causer des dommages sur la santé du patient que ce soit à court ou long terme (48).

Certains prescripteurs interrogés parlent de seule alternative, de méconnaissance et d'empirisme comme raison de cette pratique, d'autre le font sans même le savoir puisqu'on a introduit une question qui nous rapportait cette information, Philippe Saby dans son étude a trouvé l'habitude comme première justification de cette prescription hors AMM de même que Feron et Al qui parlent d'un aspect routinier. Le manque d'information reste un problème majeur dans la prescription (21) (25).

Certaines maladies manquent de médicaments et par conséquent le prescripteur se réfère à ses expériences d'une part de d'autre part des médicaments efficaces sur certaines pathologies mais n'ont pas une AMM, nous pouvons confirmer une fois encore la responsabilité des laboratoires qui trouvent l'extension d'AMM

coûteuse. Ophélie BONNEAUX en a parlé dans sa thèse sur l'enjeu des essais clinique pédiatrique, les patients qui ont un trouble psychiatrique sont souvent exclus des essais cliniques (51) (52).

✓ Difficultés rencontrées par les prescripteurs

Les prescripteurs ont chacun fait part de ses difficultés mais on note un partage de responsabilité à tous les niveaux. Certains parlent de principe de réalité soit 22,6% de contrainte d'exercice 21,2%, de manque de moyen du patient de manque d'infrastructures adéquates par les structures sanitaires. Saby Philippe a fait cas de ces difficultés dans son étude en ajoutant être parfois la seule alternative (21).

✓ Les classes pharmaceutiques

Toutes les classes pharmaceutiques ont été citées dans cette étude, nous notons une prépondérance au niveau des antalgiques soit 22,9%, des antibiotiques et anti-inflammatoires ce qui est tout à fait normal puisque ce sont les classes de médicaments les plus utilisées au monde. L'étude de SCHLIER Marjorie a fait cas du Kardégic utilisé en cardiologie. Le facteur déterminant dans ces classes est souvent l'indication par l'exemple l'usage du tramadol en urologie ou des benzodiazépines en neurologie, au niveau de la maternité l'usage des antiacides et des utéro-tonique, la posologie est un facteur surtout dans le traitement de la douleur sa modification est fréquente de même pour les antibiotiques. En l'instar des autres classes les psychotropes aussi sont beaucoup utilisés, Fordellone Aurélie a affirmé dans sa thèse que 67,1% des psychotropes sont hors AMM et 69,6% des prescriptions antipsychotiques sont hors AMM (50) (53).

CONCLUSION

VII- CONCLUSION

Au terme de notre étude nous pouvons dire que les prescripteurs ont des connaissances restreintes et manquent d'information sur l'AMM causés pour beaucoup de raisons intrinsèques comme extrinsèques. La population qui reçoit la thérapeutique ne correspond pas à la population étudiée lors des essais cliniques. La difficulté est d'allier science, conscience et éthique aux réalités de la pratique quotidienne et à l'intérêt premier du patient. Le praticien garde face à son patient, aux données actuelles de la science, une liberté et une responsabilité. Ainsi les efforts restent à faire pour une amélioration des prescriptions voire de la santé publique.

RECOMMANDATIONS

VIII- LES RECOMMANDATIONS

- **A la direction de la pharmacie et du médicament :**
 - ✓ Organiser des séances et échanges entre les praticiens sur les prescriptions hors AMM
 - ✓ Organiser des séances de formation sur les médicaments
 - ✓ Mettre en place une plate-forme où tous les prescripteurs peuvent avoir des informations à temps
 - ✓ Revoir le coût de certains produits par rapport au niveau de vie globale de la population

- **Aux praticiens hospitaliers :**
 - ✓ Prendre le soin de respecter le résumé des caractéristiques du produit
 - ✓ Organiser chaque année dans chaque domaine médical des rencontres afin de partager de nouvelles expériences orientés vers l'information du produit.

- **Au corps enseignant :**
 - ✓ Insister sur l'importance de l'AMM pour les agents de santé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

IX- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Définition du médicament.** Consulté le 28 novembre 2019. En ligne: <http://www.pharma.gdd.com>.
2. **NIAMBELE Aicha Ly.** Rôle des établissements grossistes privés dans la mise en œuvre de la politique pharmaceutique nationale du Mali. Thèse de pharmacie, Bamako, FMPOS, 2008, N°35. 86p.
3. **Aurore BLIN.** Prescription médicamenteuse hors AMM pendant la grossesse chez les femmes incluses dans la cohorte Néhavi. Thèse d'exercice. France : Université Limoges; 2017. 17p.
4. **Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS.** Off-label prescribing among office-based physicians. Arch intern Med. 2006; 166(9): 1021-1026.
5. **British thoracic society scottish intercollegiate guidelines network .** British guideline on the management of asthma. Thorax 2008 May ;6 suppl 4 :iv1-121.doi:10.1136/thx. 2008. 097741.
6. **VonnezJL.**La Suisse s'inquiète de la prescription « off-label » en pédiatrie. Med Hyg 2003 ; 61: 316.
7. **Falabregues A, Dau M, Pourroy B, Gauthier-Villano L, Pisano P, Rathelot P et al .**pertinence of off-label prescriptions of innovating and expensive drugs in a university hospital therapie 2015; 70(10); 982-990.
8. **Treves R.** Les prescriptions hors AMM en rhumatologie. La lettre du rhumatologue 2017 ; 433: 22-39.
9. **Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V.** Off-label Drug use in psychiatry outpatient department: A prospective study of a tertiary care teaching hospital. J Basic Clin Pharm.2015; 6(2)45-49.
10. **Palmaro A , Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S et al.** Off-label prescribing in pediatric out patients Pediatrics . 2015; 135(1): 49-58.
11. **Jackson SH, Jansen PA, Mangonie AA.** Off-label prescribing in older patients. Drug Aging. 2012; 29(6) 427-434.

12. Médicament-ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Visité le 13 /06/2019. En ligne : [http : //ansm.santé.fr](http://ansm.santé.fr)

13. **Robertson JA** . Law, science, and innovation : introduction to the symposium. J Law Med Ethics. 2010 Summer;38(2):175-90.

14. Site Avenir de la santé. Visité le 12/05/2019. En ligne : <http://www.gsk.fr>

15. Les synthèses APM: toujours à jour sur la politique de santé. Visité le 12/05/2019. En ligne : <http://www.apmnews.com>.

16. **Céline B**. Organisation du suivi des prescriptions hors AMM en cancérologie : illustration par une analyse des prescriptions de six biothérapies en région Haute-Normandie et comparaison France/Europe. Thèse de pharmacie. France : Université de Rouen .2014. 14p.

17. **Saby P**. Prescription hors AMM en Médecine Générale
Etude qualitative auprès de 13 médecins généralistes exerçant en Île-de-France.
Thèse de médecine. France : Université Paris Diderot. 2013. 18p.

18. **Urfalino P**. L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. La Revue Française des Affaires Sociales, numéro 4 Octobre-décembre 2001, p85-90.

19. **MALI MEDICAL**. Article original Règlement N°06/2010 dans les états de l'UMOA ...consulté le 29 octobre 2019.

20. **McGettigan P, Golden J, Fryer J, Chan R, Feely J**. Prescribers prefer people: The sources of information used by doctors for prescribing suggest that the medium is more important than the message. Br J ClinPharmacol 2001; 51: 184-89.

21. **Feron JM, Legrand D, Pestiaux D, Tulkens P**. Prescription d'ATB en médecine générale en Belgique et en France : entre déterminants collectifs et responsabilité individuelle. Pathologie Biologie 2009 Volume 578 issue 1 : 61-64

22. **GABORIEAU**. Alcool, baclofène et prescription hors AMM
Une étude qualitative du choix de prescription des médecins généralistes. These de medecine, Paris 2013. 40-72.

23. **Kung J and coll.** « Failure of clinical practice guidelines to meet institute of Medicine standard » Arch Intern Med 2012; 172(21): 1628-1633.
24. **Fourrier A, Molimard M, Moore N, Bégau B.** Des essais cliniques aux études observationnelles. La Lettre du Pharmacologue 2000; 14 (8): 169-71.
25. **Ray WA, Griffin MR, Avorn J.** Evaluating drugs after their approval for clinical use. N Eng J Med 1993; 329: 2029-32.
26. **URPS Limousin.** Bulletin d'information du Centre régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments de Limoges N°68, mars 2010. Consulté le 20 juillet 2019. En ligne : <http://urspmedecineslimoges.org>.
27. Commission européenne. Les maladies rares: un défi pour l'Europe. Consulté le 27 juin 2019. En ligne : <http://ec.europa.eu/health.org>.
28. **Kotwall CA, Mahoney LJ, Myers RE, Decoste L.** Reasons for non-entry in randomized clinical trials for breast cancer: a single institutional study. J Surg Oncol 1992; 50: 125-9.
29. **Turner S, Gill A, Hewitt B, Choonara I.** Use of off-label and unlicensed drugs in pediatric intensive care unit. Lancet 1996; 3: 137-44.
30. **Berdeu D, Hervé C, Fourcade J.** Essais thérapeutiques chez le sujet âgé: particularités éthiques et méthodologiques. Rev Méd Interne 2000; 21: 614-22.
31. **Cohen PJ.** Off-label use of prescription drugs : legal, clinical and policy considerations. Eur J Anaesthesiol 1997 ; 14 : 157-8
32. Rapport d'information de l'Assemblée Nationale N°848, 2008. Catherine Lemorton. (Et son Annexe 6 : Communication de la Cour des Comptes concernant la consommation et la prescription des médicaments
33. **Picard D, Carvalho C, Bonnavia L, Louin V, Josset Ph, Lauret P et al.** Evaluations des prescriptions hors AMM en Dermatologie. Ann Dermatol Venerreol 2003; 130: 507-10.

34. **McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I.** Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
35. **Geffroy-Plasqui M.** La prescription hors autorisation de mise sur le marché en médecine générale. *Exercer* 2012; 100: 44-5.
36. **Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot MF, Robaday S, Hervé F et al.** Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Med Int* 2007; 28: 86-93.
37. **Levy-Neumand O, Francois C, Bruno B, Aurelie D, Xavier R.** Proton pump inhibitors in general medicine. Comparison of routine practices with marketing authorization. *Gastroenterol clin et biol* 2007; 31 78-83.
38. **Szeinbach SL, Williams B, Muntendam P, Oconnor RD.** Identification of allergic disease among users of antihistamines. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10: 234-8.
39. **Carré –Auger E, Charpiat B.** Les prescriptions hors AMM: revue de la littérature. *Journal de Pharmacie Clinique* 1998; 17: 187-94.
40. **Chew LD, Oyoung TS, Hazlet TK, Bradley KA, Maynard C, Lessler DS.** A physician survey of the effect of drug sample availability on physicians' behavior. *Journal of General Internal Medicine.* 2000 jul; 15 (7): 478-83.
41. **Avorn, Chen M, Hartley R.** Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *The American Journal of Medicine.* Volume 73, Issue 1; 1982: 4-8.
42. **Boissel JP, Gallois P.** Fixer les objectifs thérapeutiques pour optimiser la démarche de prescription. *Médecine.* Février 2009.72-6.
43. **Masquelier Ph.** Des recommandations professionnelles peu recommandables. *Formindep.* Mars 2009 consulté le 12 juin 2019.
44. **La population du Niger.** Visité le 2 novembre 2019. En ligne : <http://www.infos.niger.com>.

45. **Idrissa HA.** Les médicaments de la rue à Niamey : Modalités de vente et contrôle de qualité de quelques médicaments anti infectieux. Thèse pharm. Bamako 2005. 18p.
46. **Agenda de la République du Niger.** (2004). SCPME SA, Courbevoie France.
47. Présentation de l'Hôpital Nationale de Niamey. Visité le 16 /06/2019. En ligne : <http://www.msp.net>.
48. **Debarre JM.** Prescription de médicament hors autorisation de mise sur le marché : fondements, limites, nécessités et responsabilités. These de droit, Rennes, 2016 . 1 Volume 535p.
49. **Gareri P, De Fazio P, Manfredi VGL, De Sarro G.** Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia.J ClinPsychopharmacol. 2014 Feb; 34(1): 109–23.
50. **SCHLIER M.** Pourquoi les médecins généralistes prescrivent-ils hors Étude qualitative évaluant la prescription du Kardégic® hors AMM auprès de médecins généralistes et discussion autour de la discordance entre AMM et recommandations. Thèse médecine N° 30, Strasbourg, 2013. 104-28.
51. **BONNEAUX O.** Les essais cliniques en pédiatrie, un enjeu majeur pour le développement des médicaments pédiatriques dans l'union Européenne. Thèse de Pharmacie, Nancy, 2010. 17-41.
52. **Louise C.** Prescription hors AMM des antipsychotiques chez l'enfant, l'adulte et la personne âgée : état des lieux des pratiques à travers une revue systématique de la littérature. Thèse médecine, Lille, 2015. 50-58.
53. **FORDELLONE A.** Les prescriptions hors-AMM des psychotropes en pédopsychiatrie : Etat des lieux au Centre Hospitalier Le Vinatier en 2013. Thèse de Pharmacie, Lyon, 2014. 17-41.

ANNEXES

X- ANNEXE

1. FICHE D'ENQUETE

ANONYMAT

CADRE SOCIO-PROFESSIONNELLE

- ✓ Sexe
- ✓ Année de thèse ou mémoire
- ✓ Mode d'exercice.....
- ✓ Responsable d'enseignement
- ✓ Catégorie.....
- ✓ Service.....
- ✓ Nombre d'année de service.....
- ✓ Titre.....

AMM (autorisation de mise sur marché)

- ❖ Quelle est votre définition
- ❖ Quel est son rôle selon vous
- ❖ Quels sont ses avantages
- ❖ Quelles sont ses limites
- ❖ Ou prenez-vous ses mises à jour
- ❖ Que pensez-vous de ses règles
- ❖ Que pensez-vous des études de dossiers AMM

HORS AMM

- Définissez nous une prescription hors AMM selon vous
- Quelles classes pharmaceutiques sont concernées
- Caractère de la prescription hors AMM
- Quels sont les risques encourus
- D'une manière générale pourquoi prescrivez-vous hors AMM
- Comment établissez-vous la prescription hors AMM
- Quels bénéfices peuvent-elles avoir
- Existe-t-il une réévaluation particulière après traitement hors AMM
- En cas de complications que faites-vous
- Quelles sont vos justifications de cette pratique
Méconnaissance..... principe de réalité..... Habitudes.... principe d'autorité..... Incertitude..... contrainte d'exercice.....Autres.....
- La prescription hors AMM va-t-elle en l'encontre d'une prescription médicale
- Les difficultés rencontrées

Influence du patient.....Le marché..... Information et les sources.....Certain empirisme.....Défiance vis-à-vis des pratiquesDéfiance vis-à-vis des études. Autres.....

- Quels principes préconisez-vous pour une prescription sécurisée
- Modifiez-vous la posologie, la durée de traitement, la voie d'administration ou l'indication thérapeutique d'un médicament dans l'intérêt du patient

2. FICHE SIGNALETIQUE

Nom : AGBEMADON

Prénoms : Yaovi

Titre de la thèse : connaissances, attitudes et pratiques des prescripteurs sur les médicaments hors AMM dans quatre structures sanitaires.

Année académique : 2019-2020

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Togo

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako

Secteurs d'intérêt : législation, Santé publique.

E-mail : yaoyaoyao499@gmail.com

Résumé :

La présente étude avait pour but d'avoir un aperçu global sur les PHAMM au Niger, et pour ce fait il a fallu d'abord avoir les idées sur l'appréhension générale sur l'AMM. Elles sont définies par l'usage d'un médicament en dehors de son indication, de la durée de traitement, de la posologie ou de la voie d'administration. Pour ce fait nous avons choisi comme site d'étude les quatre grands hôpitaux de Niamey pour la diversité des prescripteurs.

Nous nous sommes attachés à recueillir des opinions des prescripteurs et à en dégager les contraintes. Nous avons contacté 122 prescripteurs dans les quatre hôpitaux ciblés et avons pu toucher presque tous les acteurs du domaine de la santé qui prescrivent les médicaments en leur soumettant une série de questions ouvertes sur des fiches d'enquête puis avons pris le soin de regrouper des réponses convergentes et de les saisir et analyser par le logiciel Excel.

Parmi les prescripteurs interrogés, 33.6% ont trouvé l'AMM restrictive parce qu'elles ne sont pas parfois bénéfiques pour les malades, 24.5% confondent une prescription de médicament sans AMM avec hors AMM. Le principe de réalité reste la justification prépondérante de cette pratique. Des efforts restent à faire par différents acteurs pour l'amélioration du système sanitaire.

Mots clés : prescription-médicaments- hors AMM.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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 dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine.

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
Que les hommes m'accordent leurs estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure

