



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N° 098

# Étude de la prescription des biomédicaments au niveau des services de médecine au CHU de Marrakech

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/01/2024 PAR

M. BELLEKBIR Adnane

Né le 03 Mars 1999 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Prescription - Prévalence - Biomédicaments - Biosimilaires - Services de médecine - CHU  
de Marrakech

## JURY

Mme. W. FADILI

Professeur de Néphrologie

PRÉSIDENTE

Mme. S. ZAOUI

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

M. I. TAZI

Professeur d'Hématologie clinique

Mme. M. ZAHLANE

Professeur de Médecine interne

JGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)



رَبِّ أَوْزِعْنِي  
أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ  
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ  
وَعَلَى وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ  
فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

# **Serment d'Hippocrate**

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, j'en engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je n'entraînerai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



# LISTE DES PROFESSEURS

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

:Pr. Badie Azzaman MEHADJI

:Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

:Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vicedoyenne à la Recherche et la Coopération

:Pr. Hanane RAISS

Vicedoyenne aux Affaires Pédagogiques

:Pr. Ghizlane DRAISS

Vicedoyen chargé de la Pharmacie

:Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

:Mr. Azzeddine ELHOUDAIGUI

**LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS-CHERCHEURS PERMANANT**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuropharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANER Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AITBENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANIN Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARFI Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophthalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURIN Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

15	MOUTAJRedouane	P.E.S	Parasitologie
----	----------------	-------	---------------

16	AMMARHaddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIRSaid	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOURMohammed	P.E.S	Hématologiebiologique
19	ELFEZZAZIRedouane	P.E.S	Chirurgiepédiatrique
20	YOUNOUSSaid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAIATBENOMARRidouan	P.E.S	Chirurgiegénérale
22	ASMOUKIHamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRADrissi	P.E.S	ChirurgieCardio-vasculaire
24	CHELLAKSaliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZIAbdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SABImane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANEHoussine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAHAbderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULADSAIADMohamed	P.E.S	Chirurgiepédiatrique
30	DAHAMIZakaria	P.E.S	Urologie
31	ELHATTAOUMustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRIAbdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI EIOuafiElAouni	P.E.S	Chirurgiepédiatrique
34	MAOULAININEFadlmrabihrabou	P.E.S	Pédiatrie(Néonatalogie)
35	MATRANEAboubakr	P.E.S	Médecinenucléaire
36	AITAMEURMustapha	P.E.S	Hématologiebiologique
37	AMINEMohamed	P.E.S	Epidémiologieclinique
38	ELADIBAhmedRhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDIFatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIFIDRISSIELGANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUSMonir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOUBrahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSINoura	P.E.S	Maladiesinfectieuses
44	NEJMIHicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUADInass	P.E.S	Néphrologie
46	ELHOUDZIJamila	P.E.S	Pédiatrie



47	FOURAIJKarima	P.E.S	Chirurgiepédiatrique
48	ARSALANELamiaie	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRAAbderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKIMohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISSMohammedAziz	P.E.S	Biophysique
52	ELOMRANIAbelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAAANabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANIMouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALALHicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALIIDRISSMariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANEMouna	P.E.S	Médecineinterne
58	BENJILALILaila	P.E.S	Médecineinterne
59	NARJISYoussef	P.E.S	Chirurgiegénérale
60	RABBANIKhalid	P.E.S	Chirurgiegénérale
61	HAJJIBtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	ELANSARINawal	P.E.S	Endocrinologieetmaladiesmétabolique
63	ABOUELHASSANTaoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANIZouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARIMehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIRNisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHAYassine	P.E.S	Chirurgieréparatriceetplastique
68	CHAFIKRachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHARSiMohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	ELHAOURYHanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARIImad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	ELBOUIHIMohamed	P.E.S	Stomatologieetchirurgiemaxillofaciale
73	LAKMICHIMohamedAmine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANEEMouhtadi	P.E.S	Chirurgiepédiatrique
75	HOCAROuafa	P.E.S	Dermatologie
76	ELKARIMISaloua	P.E.S	Cardiologie
77	ELBOUCHTIImane	P.E.S	Rhumatologie

78	AMROLamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANIMohammad	P.E.S	Médecineinterne
80	GHOUNDALEOmar	P.E.S	Urologie
81	QACIFHassan	P.E.S	Médecineinterne
82	BENDRISSLaila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFIDKamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOussyYoussef	P.E.S	Anésthésieréanimation
85	ELBARNIRachid	P.E.S	Chirurgiegénérale
86	KRIETMohamed	P.E.S	Ophthalmologie
87	BOUCHENTOUFRachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADIAbdeljalil	P.E.S	Stomatologieetchirurgiemaxillofaciale
89	BASRAOUIDounia	P.E.S	Radiologie
90	RAISHanane	P.E.S	AnatomiePathologique
91	BELKHOUAhlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUISanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGARYassine	P.E.S	Chirurgiethoracique
94	ELMGHARITABIBGhizlane	P.E.S	Endocrinologieetmaladiesmétaboliques
95	DRAISSGhizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	ELIDRISSISLITINENadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADANoureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOATAAicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAKYoussef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADIAmra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBAKhalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZIMohamedIllias	P.E.S	Hématologieclinique
103	ROCHDIYoussef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILIWafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALIImane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANEKawtar	P.E.S	Microbiologie-virologie
107	LOUHABNisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROUKaram	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

109	BASSIRAhlam	P.E.S	Gynécologieobstétrique
110	BOUKHANNILahcen	P.E.S	Gynécologieobstétrique
111	FAKHIRBouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMAMohamedAmine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMIAbdelhamid	P.E.S	Réanimationmédicale
114	ELKHAYARIMina	P.E.S	Réanimationmédicale
115	AISSAOUIYounes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRIHicham	P.E.S	Endocrinologieetmaladiesmétaboliques
117	ATMANEEIMehdi	P.E.S	Radiologie
118	ELAMRANIMoulayDriss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKARhizlane	P.E.S	Oncologiemédicale
120	ALJSoumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHASofia	P.E.S	Physiologie
122	ELHAOUATI Rachid	P.E.S	ChirurgieCardio-vasculaire
123	BENALIAbdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHATOUATIMohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGADOmar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURISaid	P.E.S	Médecineinterne
127	ZEMRAOUINadir	P.E.S	Néphrologie
128	ELKHADERAhmed	P.E.S	Chirurgiegénérale
129	LAKOUICHMIMohammed	P.E.S	Stomatologieetchirurgiemaxillofaciale
130	DAROUASSIYoussef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUNHARZIMIamine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRIAnass	P.E.S	Histologie-embyologiecytogénétique
133	SALAMATarik	P.E.S	Chirurgiepédiatrique
134	CHRAAMohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKIYoussef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AITBATAHARSalma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCHLatifa	P.E.S	Médecinecommunautaire(médecinepréventive,santépubliqueet hygiène)
138	BELBACHIRAnass	P.E.S	Anatomiepathologique

139	HAZMIRIFatimaEzzahra	P.E.S	Histologie-embyologiecytogénétique
140	ELKAMOUNIYoussef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINIIssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	ELMEZOUARIEIMostafa	P.E.S	Parasitologiemycologie
143	ABIRBadreddine	P.E.S	Stomatologieetchirurgiemaxillofaciale
144	GHAZIMirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE MoulayAbdelfettah	P.E.S	Chirurgiethoracique
146	LAHKIMMohammed	P.E.S	Chirurgiegénérale
147	MOUHSINEAbdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABIKhalid	P.E.S	Chirurgieréparatriceetplastique
149	NADERYoussef	PrAg	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKIRachid	PrAg	Anesthésie-réanimation
151	ARABIHafid	PrAg	Médecinephysiqueetreadaptationfonctionnelle
152	BELHADJAYoub	PrAg	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDAAbdelmajid	PrAg	Cardiologie
154	ARSALANEAdil	PrAg	Chirurgiethoracique
155	ABDELFETTAHYouness	PrAg	Rééducationetréhabilitationfonctionnelle
156	REBAHIHoussam	PrAg	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUIFatiha	PrAg	Pédiatrie
158	ZOUIZRAZahira	PrAg	ChirurgieCardio-vasculaire
159	SEBBANIMajda	PrAg	MédecineCommunautaire(Médecinepréventive,santépublique ethygiene
160	ABDOUAbdessamad	PrAg	ChirurgieCardio-vasculaire
161	HAMMOUNENabil	PrAg	Radiologie
162	ESSADIIsmaïl	PrAg	Oncologiemédicale
163	MESSAOUDIRedouane	PrAg	Ophtalmologie
164	ALJALILAbdelfattah	PrAg	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTIMahmoudAmine	PrAg	Psychiatrie
166	RHARRASSIIssam	PrAg	Anatomie-patologique
167	ASSERRAJIMohammed	PrAg	Néphrologie
168	JANAHHicham	PrAg	Pneumo-phtisiologie

169	NASSIMSABAHTaoufik	PrAg	Chirurgieréparatriceetplastique
170	ELBAZMeriem	PrAg	Pédiatrie
171	BELGHMAIDISarah	PrAg	Ophthalmologie
172	FENANEHicham	PrAg	Chirurgiethoracique
173	GEBRATILhoucine	PrHab	Chimie
174	FDILNaima	PrHab	Chimiedecoordinationbio-organique
175	LOQMANSouad	PrAss	Microbiologieettoxicologieenvironnementale
176	BAALLALHassan	PrAg	Neurochirurgie
177	BELFQUIHHatim	PrAg	Neurochirurgie
178	MILOUDIMouhcine	PrAg	Microbiologie-virologie
179	AKKARachid	PrAg	Gastro-entérologie
180	BABAHicham	PrAg	Chirurgiegénérale
181	MAOUJOUDOmar	PrAg	Néphrologie
182	SIRBOURachid	PrAg	Médecined'urgenceetdecatastrophe
183	ELFILALIOualid	PrAg	ChirurgieVasculairepériphérique
184	EL-AKHIRI Mohammed	PrAg	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJIFouad	PrAg	Urologie
186	OUMERZOUKJawad	PrAg	Neurologie
187	JALLALHamid	PrAg	Cardiologie
188	ZBITOUMohamedAnas	PrAg	Cardiologie
189	RAISSIAbderrahim	PrAg	Hématologieclinique
190	BELLASRISalah	PrAg	Radiologie
191	DAMIAbdallah	PrAss	MédecineLégale
192	AZIZZakaria	PrAss	Stomatologieetchirurgiemaxillofaciale
193	ELOUARDIYoussef	PrAg	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMIFatimaEzzahra	PrAg	Hématologieclinique
195	ELFAKIRIKarima	PrAss	Pédiatrie
196	NASSIHHouda	PrAg	Pédiatrie
197	LAHMINIWidad	PrAg	Pédiatrie
198	BENANTARLamia	PrAg	Neurochirurgie
199	ELFADLIMohammed	PrAg	OncologieméOdicale

200	AITERRAMIAdil	PrAg	Gastro-entérologie
201	CHETTATIMariam	PrAg	Néphrologie
202	SAYAGHSanae	PrAss	Hématologie
203	BOUTAKIOUTEBadr	PrAg	Radiologie
204	DOUIREKFouzia	PrAss	Anesthésie-réanimation
205	ELHAKKOUNIAwatif	PrAss	Parasitologiemycologie
206	BELARBIMarouane	PrAss	Néphrologie
207	AMINEAbdellah	PrAss	Cardiologie
208	CHETOUIAbdelkhalek	PrAss	Cardiologie
209	WARDAKarima	PrAss	Microbiologie
210	ELAMIRIMyAhmed	PrAss	ChimiedeCoordinationbio-organnique
211	CHAHBIZakaria	PrAss	Maladiesinfectieuses
212	MEFTAHAzzelarab	PrAss	Endocrinologieetmaladiesmétaboliques
213	ROUKHSIRedouane	PrAss	Radiologie
214	ELGAMRANIYounes	PrAss	Gastro-entérologie
215	ARROBAdil	PrAss	Chirurgieréparatriceetplastique
216	SALLAHIHicham	PrAss	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUNAbdessalam	PrAss	Anatomie
218	DARFAOUMouna	PrAss	Radiothérapie
219	EL-QADIRYRabiy	PrAss	Pédiatrie
220	ELJAMILIMohammed	PrAss	Cardiologie
221	HAMRIAsma	PrAss	ChirurgieGénérale
222	ELATIQUIOumkeltoum	PrAss	Chirurgieréparatriceetplastique
223	BENZALIMMeriam	PrAss	Radiologie
224	ABOULMAKARIMSiham	PrAss	Biochimie
225	LAMRANIHANCHIASmae	PrAss	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUIFarouk	PrAss	Neurochirurgie
227	ELKHASSOUIAmine	PrAss	Chirurgiepédiatrique
228	SBAAIMohammed	PrAss	Parasitologie-mycologie
229	FASSIFIHRIMohamedjawad	PrAss	Chirurgiegénérale
230	BENCHAFAIlias	PrAss	Oto-rhino-laryngologie

231	SLIOUIBadr	PrAss	Radiologie
232	ELJADIHamza	PrAss	Endocrinologieetmaladiesmétaboliques
233	AZAMIMohamedAmine	PrAss	Anatomiepathologique
234	YAHYAOUIHicham	PrAss	Hématologie
235	ABALLANajoua	PrAss	Chirurgiepédiatrique
236	MOUGUIAhmed	PrAss	Rhumatologie
237	SAHRAOUIHoussamEddine	PrAss	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSIBouchra	PrAss	Pédopsychiatrie
239	SBAIASma	PrAss	Informatique
240	HAZIMERaja	PrAss	Immunologie
241	CHEGGOURMouna	PrAss	Biochimie
242	RHEZALIManal	PrAss	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITABtissam	PrAss	Radiologie
244	MOULINESouhail	PrAss	Microbiologie-virologie
245	AZIZIMounia	PrAss	Néphrologie
246	BENYASSYoussef	PrAss	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDIAhmed	PrAss	Dermatologie
248	YANISSESiham	PrAss	Pharmaciegalénique
249	DOULHOUSNEHassan	PrAss	Radiologie
250	KHALLIKANESaid	PrAss	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEURYassir	PrAss	Médecinenucléaire
252	ZIRAOUIOualid	PrAss	Chimiéthérapeutique
253	IDALENEMalika	PrAss	Maladiesinfectieuses
254	LACHHABZineb	PrAss	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIBMaryem	PrAss	Dermatologie
256	AHBALATariq	PrAss	Chirurgiegénérale
257	LALAOUIAbdessamad	PrAss	Pédiatrie
258	ESSAFTIMeryem	PrAss	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDIHind	PrAss	Anatomiepathologique
260	FIKRIOussama	PrAss	Pneumo-phtisiologie
261	ELHAMDAOUIOmar	PrAss	Toxicologie

262	ELHAJAMI Ayoub	PrAss	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	PrAss	Traumato-orthopédie
264	RAFIS Sana	PrAss	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	PrAss	Pharmacologie
266	LAKHDARY Youssef	PrAss	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABIMajida	PrAss	Médecine du Travail
268	AITLHAJEI Houssaine	PrAss	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	PrAss	Chirurgie générale
270	ELMOUHAFID Faisal	PrAss	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023





# DÉDICACES



*J'aimerais avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*J'édie cette thèse...*

الله

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

*Sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas abouti*

### **À la mémoire de mon père Abdellatif BELLEKBIR**

*Le destin ne m'a pas laissé le temps de partager ce bonheur avec toi et de recevoir tes bénédictions infinies. Cependant, je sais que si tu étais parmi nous, tu aurais été heureux et fier. Tu demeures dans nos cœurs, et pour les nombreux moments partagés à tes côtés, je ne saurais jamais assez te remercier. Malgré une vie tumultueuse dédiée à veiller sur nous plutôt que sur ton propre bonheur, puisses-tu maintenant reposer en paix. Je prie le Tout-Puissant de lui accorder sa sainte miséricorde et de l'accueillir dans son vaste paradis.*

### **À ma très chère mère Zineb IDRISSE AYDI**

*Aucune dédicace ne saurait être assez délicate et assez sincère pour exprimer ce que tu mérites vraiment pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner. J'écris ces mots à la plus merveilleuse maman de toutes les mamans du Monde ton amour inconditionné et tes prières sont celles qui m'ont permis d'atteindre ce jour-là, tes encouragements étaient toujours une source de motivation pour moi pour que je puisse continuer ce long chemin d'études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Allah, le Tout-Puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

**À mes très chers frères Moncef et Othmane**

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Je vous souhaite le meilleur pour votre vie, je vous donne ma parole d'honneur d'être toujours là à vos côtés et de vous soutenir en toutes circonstances.*

**À ma très chère sœur Amina**

*Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard ma sœur. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Puisse Dieu le Tout-Puissant exaucer tous tes vœux.*

**À ma chère grand-mère Khadija Benmakhlouf**

*En témoignage de mon affection, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu, le tout-puissant te protège et te garde, et que ce travail t'apporte l'estime et la gratitude que je porte à ton égard.*

### **À mon beau-frère Othman Affan**

*Je te suis reconnaissant d'être toujours présent pour nous, de me prodiguer tes précieux conseils et ton soutien constant, ainsi que de m'encourager sans relâche à atteindre mes objectifs. Merci infiniment*

### **À mon neveu Nouh Affan**

*A notre petit qui fait la joie de nos cœurs, tu es un trésor inestimable. Je te dédie ce travail mon petit prince en guise du très grand amour que je porte pour toi. Je prie Dieu le Tout-Puissant de te protéger, t'accorder santé, un infini bonheur et une longue vie et de te procurer toutes les belles choses qui rendent la vie merveilleuse. J'espère que tu réaliseras un jour tous tes rêves et qu'on soit tous très fiers de toi. Que ce travail traduise ma gratitude et mon grand amour envers toi. Que la bonté de Dieu illumine ton chemin, je te souhaite tout le bonheur du monde.*

### **À mes très chers cousins**

*Ce qui nous unit est un lien de fraternité plus que tout, merci pour votre soutien, votre présence et votre amour inconditionnel. Malgré la grande distance qui nous sépare, on a toujours été très proches et on a vécu beaucoup de beaux souvenirs, que je n'oublierai jamais et que je pourrai énumérer tellement, ils sont nombreux, et cela depuis notre plus jeune âge. Je vous souhaite tout le bonheur et le succès du monde.*

**À Younes, Yasmine et Hassan**

*Vous étiez toujours présents pour me soutenir, vous m'avez beaucoup aidé, je vous en serai toujours reconnaissant. J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille. Je vous souhaite une vie pleine d'amour. Je vous aime et je vous dédie ce modeste travail.*

**À mes très chers amis**

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite dans la vie. Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour.*

**À Dr. Amal HABCHANE, résidente au service de pharmacologie clinique**

*Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu m'accompagner dans ce travail. Je vous souhaite une vie pleine de prospérité et de bonheur.*

**À tous les patients**

*Que Dieu nous aide à apaiser vos souffrances.*



# REMERCIEMENTS



**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :**  
**PR. ZAOUI SANAA**  
**PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**  
**CHEF DE SERVICE DE PHARMACO-TOXICOLOGIE AU CHU**  
**MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Nous avons eu le plus grand plaisir et le privilège de travailler sous votre direction. Si ce travail a pu être réalisé aujourd'hui, c'est grâce à votre précieuse collaboration. Vous avez toujours été disponible pour répondre à mes questions. Sans votre soutien et vos conseils constants, il m'aurait été impossible de réaliser ce travail. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, votre dévouement et amour pour ce métier, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent une grande admiration et nous servent d'exemple. Ce fut très agréable de travailler avec vous. Veuillez accepter, chère Maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.*

**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE :**

**PR. FADILI WAFAA**

**PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR AU SERVICE  
DE NEPHROLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*C'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez de présider ma thèse et de siéger au sein de cet honorable jury. Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que votre sens du devoir et vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Nous vous remercions pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour leur apporter une formation de qualité et leur transmettre comment la médecine est une discipline noble et passionnante. Veuillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :**

**PR. TAZI MOHAMED ILIAS**

**PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR**

**CHEF DE SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE AU CHU**

**MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Nous sommes pleinement conscients de votre renommée en tant que personne hautement compétente dans votre domaine, et nous reconnaissons également que vous êtes une personne d'une profonde humanité, largement respectée par tous ceux qui ont eu la chance de travailler avec vous ou de bénéficier de vos connaissances. À travers ce modeste travail veuillez agréer, Cher Maître, l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :**

**PR. ZAHLANE MOUNA**

**PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR AU SERVICE  
DE MÉDECINE INTERNE AU CHU MOHAMMED VI DE  
MARRAKECH**

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous avez accordé en acceptant de juger notre travail de thèse, en dépit de vos engagements. Nous avons eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Ce modeste travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*



# TABLEAUX & FIGURES

## Liste des tableaux

**Tableau I** : Répartition des malades selon leur lieu de résidence

**Tableau II** : Répartition des patients selon leurs services d'hospitalisation

**Tableau III** : Répartition des malades selon leur motif d'hospitalisation

**Tableau IV** : Répartition des médicaments selon la forme galénique

**Tableau V** : Répartition des médicaments selon la voie d'administration

**Tableau VI** : Répartition selon le non commercial et la DCI des biomédicaments prescrits

**Tableau VII** : Différence entre les médicaments chimiques dits à petites molécules et les biomédicaments

**Tableau VIII** : Brevets d'expiration des principaux médicaments biologiques autorisés dans l'UE

**Tableau IX** : Récapitulatif des différences entre le générique et le biosimilaire

**Tableau X** : Comparaison entre le chiffre d'affaires total des bioréférents et des biosimilaires

**Tableau XI** : Evolution du chiffre d'affaires des médicaments dans le marché mondial

**Tableau XII** : à l'échelle mondiale, les 20 médicaments avec le plus gros chiffre d'affaires (CA en \$bn, 2020)

**Tableau XIII** : les 10 médicaments hospitaliers avec le montant remboursé le plus important étaient des biomédicaments

**Tableau XIV** : Produits biosimilaires autorisés dans l'UE (février 2022)

**Tableau XV** : Liste des médicaments biologiques disponibles au Maroc et leur prise en charge par le système d'assurance maladie

## Liste des figures

**Figure 1** : Répartition des patients selon les tranches d'âge

**Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe

**Figure 3** : Répartition des patients selon le niveau d'études

**Figure 4** : Répartition des patients selon le statut marital

**Figure 5** : Répartition des patients selon l'origine géographique

**Figure 6** : Répartition des patients selon la présence ou non de profession

**Figure 7** : Répartition des patients selon le type de couverture médicale

**Figure 8** : Répartition des patients selon la présence ou non d'ATCDs

**Figure 9** : Répartition des patients selon la durée d'évolution de leur pathologie

**Figure 10** : Répartition des patients selon le mode d'évolution de la pathologie

**Figure 11** : Répartition selon le type de médicaments prescrits

**Figure 12** : Répartition des services selon la prescription des médicaments chimiques et des biomédicaments

**Figure 13** : Répartition des biomédicaments prescrits selon la classe thérapeutique

**Figure 14** : Répartition des biomédicaments selon les services de prescription

**Figure 15** : Répartition des biomédicaments selon la fréquence des prises

**Figure 16** : Répartition des biomédicaments prescrits selon leurs indications

**Figure 17** : Production de protéines recombinantes

**Figure 18** : Facteurs influençant l'immunogénicité des biothérapies

**Figure 19** : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire

**Figure 20** : Économies grâce aux biosimilaires aux Etats-Unis, en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne

**Figure 21** :Biosimilaires en cours de développement selon les aires thérapeutiques en décembre 2018

**Figure 22** :Répartition du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique par aires thérapeutiques et par régions dumonde, en2020enmilliardsde\$



## ABRÉVIATIONS



## Liste des abréviations

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**BPCI Act** : Biologics Price Competition and Innovation Act

**CA** : Chiffre d'affaires

**CESB** : Comité d'experts de la standardisation biologique

**CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use

**DCI** : dénomination commune Internationale

**EMA** : European Medicines Agency

**EUS** : European Union Five (France, Germany, Italy, Spain, United Kingdom)

**FDA** : Food and Drug Administration

**IMS** : Intercontinental Marketing Health Services

**MICI** : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**OMC** : Organisation Mondiale du Commerce

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**RCP** : résumé des caractéristiques du produit

**UCD** : Unité Commune de Dispensation

**UE** : Union Européenne



PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>3</b>
I.    Cadre d'étude .....	4
II.   Type de l'étude .....	4
III.  Population de l'étude .....	4
1. Critères d'inclusion .....	4
2. Critères d'exclusion .....	5
IV.  Méthodologie .....	5
V.   Analyse statistique des données .....	6
VI.  Considérations éthiques .....	6
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>7</b>
I.    Données sociodémographiques .....	8
1. Age .....	8
2. Sexe .....	9
3. Niveau d'études .....	10
4. Statut marital .....	11
5. Origine géographiqhique .....	12
6. Répartition géographique .....	13
7. Profession .....	14
8. Couverture sociale .....	15
II.   Données cliniques .....	16
1. Service d'hospitalisation .....	16
2. ATCDs .....	17
3. Motif d'hospitalisation .....	18
4. Durée d'évolution de leur pathologie .....	19
5. Mode d'évolution .....	20
III.  Médicaments .....	21
1. Type de médicaments .....	21
2. Forme galénique .....	22
3. Voie d'administration .....	23
4. Médicaments chimiques et biomédicaments par service .....	24
5. Classe thérapeutique .....	25

6. Nom commercial et DCI des biomédicaments prescrits.....	26
7. Répartition des biomédicaments selon les services de prescription .....	27
8. Répartition des biomédicaments prescrits selon la forme galénique et la voie d'administration.....	28
9. Répartition des biomédicaments selon la fréquence des prises.....	28
10. Répartition des biomédicaments prescrits selon leurs indications.....	29
11. Remboursement des biomédicaments.....	29
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>30</b>
I. Médicaments biologiques .....	31
1. Définitions .....	31
2. Différences entre médicament chimique et biologique.....	32
3. Fabrication des biomédicaments.....	34
4. Système immunitaire et biomédicaments .....	36
5. Cadre réglementaire général du biomédicament.....	37
II. Les biosimilaires .....	40
1. Concept de biosimilarité .....	40
2. Différence entre biosimilaire et générique.....	40
3. Aspects réglementaires des biosimilaires : condition des AMM.....	42
4. Caractéristiques des biosimilaires .....	43
5. Interchangeabilité entre biosimilaires et princeps .....	45
6. Expansion économique des biosimilaires.....	46
III. Etat des lieux sur les biomédicaments et biosimilaires .....	48
1. Les biomédicaments dominant le marché mondial des médicaments .....	48
2. Les biosimilaires commercialisés dans l'UE .....	52
3. Aires thérapeutiques ciblées.....	55
4. Etat des lieux au Maroc .....	57
IV. Discussion des résultats .....	59
1. Attitudes de la prescription des biosimilaires .....	60
2. Lacunes dans la connaissance des biosimilaires .....	61
3. Préoccupations cliniques.....	63
4. Programmes de formation sur les biosimilaires destinés aux prestataires de soins .....	65
V. Limites de l'étude .....	66
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>69</b>

RÉSUMÉS .....	71
ANNEXE.....	75
BIBLIOGRAPHIE.....	78



# INTRODUCTION

Les médicaments biologiques et les biosimilaires ont révolutionné le traitement et le pronostic de nombreuses maladies chroniques, notamment le cancer, le diabète, les maladies auto-immunes et les maladies rares. [1,2]

Ces médicaments sont produits grâce à un processus biotechnologique utilisant des sources biologiques telles que des protéines et des cellules, en contraste avec les médicaments chimiques qui sont synthétisés à partir de réactions chimiques, présentant ainsi des structures moléculaires relativement simple. [1]

La production des médicaments biologiques et des biosimilaires s'avère souvent plus coûteuse que celle des médicaments conventionnels, en raison de la complexité de leur processus de fabrication et de la nécessité de maintenir des conditions de production strictes.

Les biomédicaments se retrouvent dans différentes catégories de médicaments, comme les vaccins, les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux. Ils incluent aussi des thérapies innovantes comme la thérapie génique, la thérapie cellulaire et la thérapie tissulaire.

En plus de leurs succès thérapeutiques, les biomédicaments jouent un rôle clé dans la croissance économique, contribuant à un marché estimé à environ 400 milliards d'euros en 2021, soit environ 33% du marché pharmaceutique mondial évalué à 1209 milliards d'euros. [3]

Au Maroc, le marché des médicaments biologiques et des biosimilaires est également en pleine croissance, avec une forte demande pour les médicaments destinés à traiter les maladies chroniques. Cependant, la prescription de ces médicaments reste limitée en raison de leur coût élevé par rapport aux médicaments conventionnels. [4]

L'objectif principal de ce travail est de préciser la prévalence de la prescription des biomédicaments dans les services de médecine au CHU Mohammed VI de Marrakech.



# MATÉRIELS & MÉTHODES



## **I. Cadre d'étude :**

Notre étude a été réalisée dans les services de médecine du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les services concernés par l'étude sont : Hématologie Clinique, Oncologie Médicale, Gastro-entérologie, Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Dermatologie, Néphrologie, Rhumatologie, Cardiologie, Neurologie, Médecine Interne, Maladies Infectieuses, Psychiatrie et Pneumologie

## **II. Type de l'étude :**

Nous avons mené une étude transversale à visée descriptive dans les services de médecine du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 7 mois allant de Novembre 2022 jusqu'à Mai 2023.

## **III. Population de l'étude :**

L'étude a porté sur les prescriptions délivrées aux patients hospitalisés dans les services de médecine du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **1-Critères d'inclusion :**

---

---

Ont été inclus dans cette étude :

-Les prescriptions émises contenant au moins un médicament.

## **2- Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude :

-Les fiches de prescription non remplies d'une manière adéquate ou non complètes.

-Les ordonnances ne contenant que des dispositifs médicaux ou bien que des mesures hygiéno-diététiques.

## **IV. Méthodologie :**

Après avoir eu l'autorisation d'enquête auprès des chefs de service, le recueil des données a été fait à partir des fiches de prescription et des ordonnances émises par les médecins prescripteurs, et des dossiers médicaux des patients hospitalisés dans les services de médecine du CHU Mohammed VI de Marrakech, à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe) comportant 2 rubriques :

-La première rubrique renseigne sur les éléments :

- **Sociodémographiques** tels que l'âge, le sexe, le niveau d'étude, le statut marital, l'origine, le lieu de résidence, la profession et la couverture sociale.
- **Cliniques** comprenant le motif d'hospitalisation, les antécédents, la durée d'évolution de la pathologie et l'évolution sous traitement.

-La deuxième rubrique détaille les données de la prescription médicale, incluant le nombre de médicaments prescrits, la DCI, la forme galénique, la dose unitaire, la voie d'administration, la fréquence des prises, le moment de la prise et la durée du traitement.

## **V. Analyse statistique des données :**

Nous avons utilisé le logiciel Microsoft Excel version 2016 pour la confection de la base des données, pour le traitement des données et pour l'élaboration des graphiques. La saisie des textes a été faite sur le logiciel Word version 2016.

## **VI. Considérations éthiques :**

-Le consentement des patients pour participer à l'étude a été obtenu après l'explication de cette dernière et ses objectifs.

-Le recueil des données a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthique relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

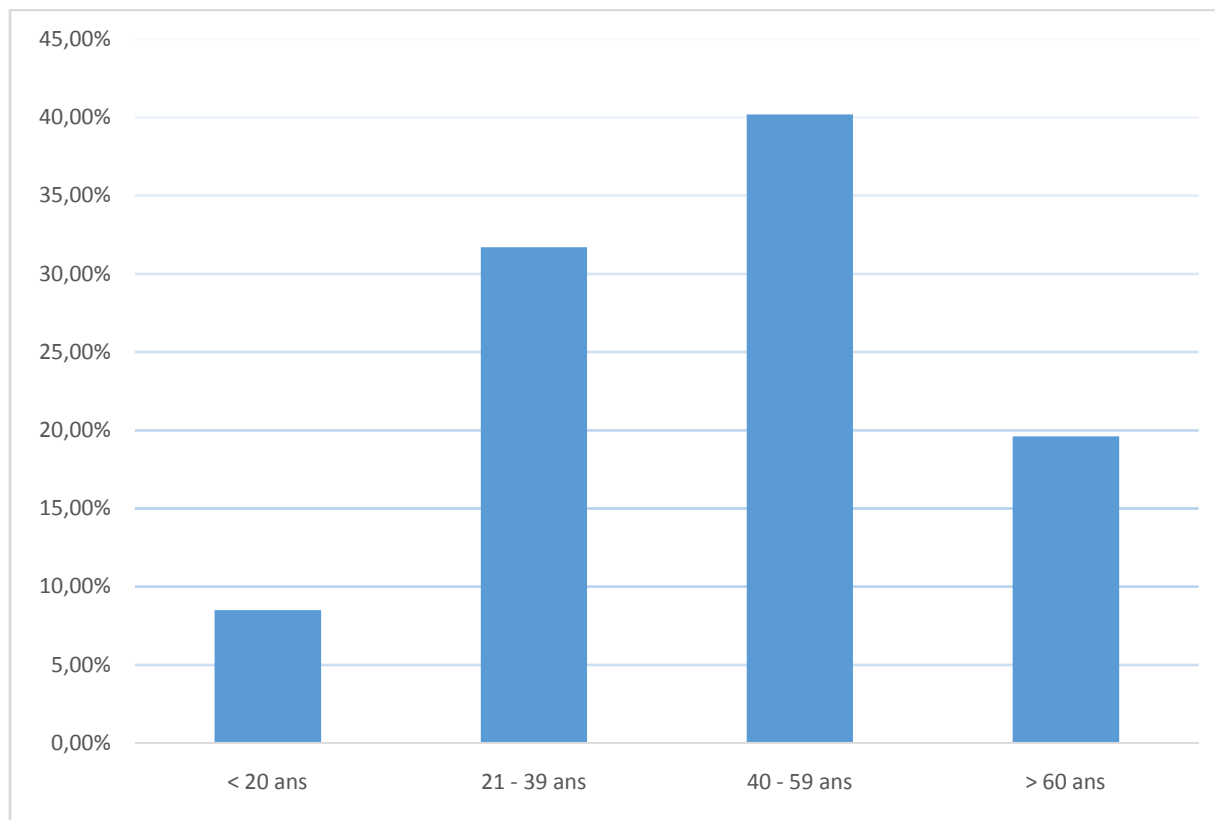


# RÉSULTATS

## I. Données Sociodémographiques :

### 1. Age:

L'âge moyen de nos patients était de 44 ans avec des extrêmes allant de 3 à 87 ans. Un maximum de fréquence était observé dans la tranche d'âge comprise entre 40 et 59 ans (40,2%).(Figure 1)

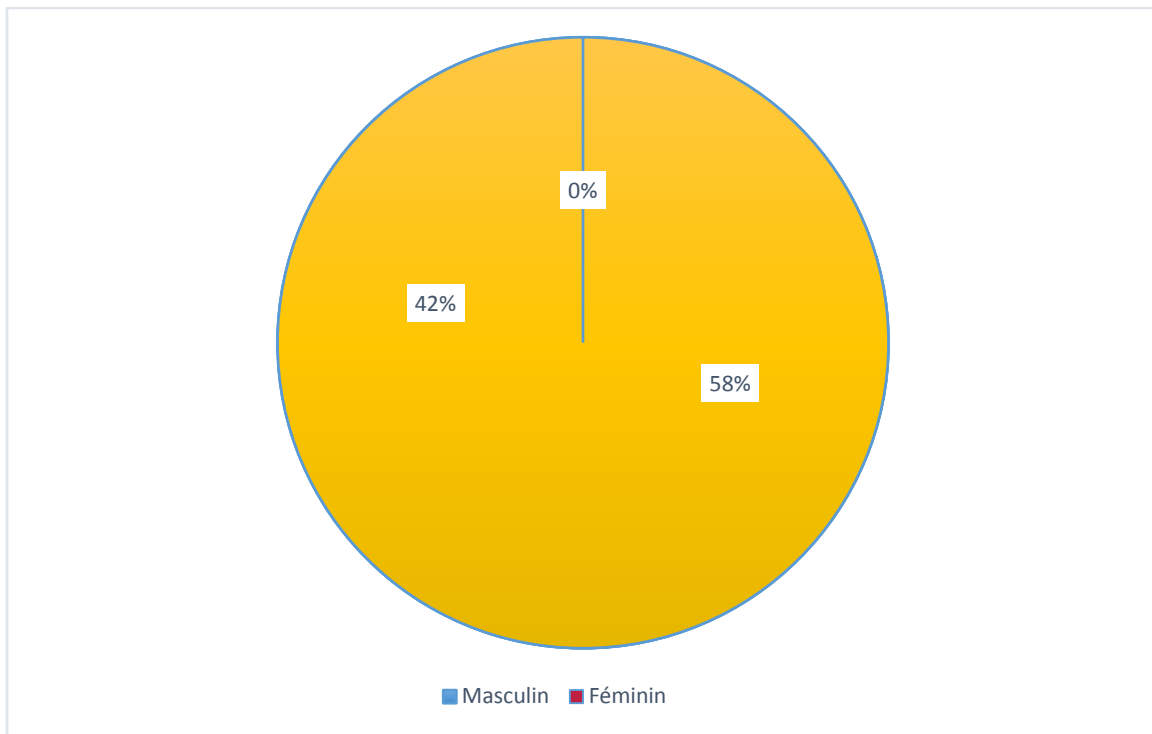


**Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

## **2. Sexe :**

Les patients dans notre étude se répartissaient en 132 hommes (58%) et 92 femmes (42%).

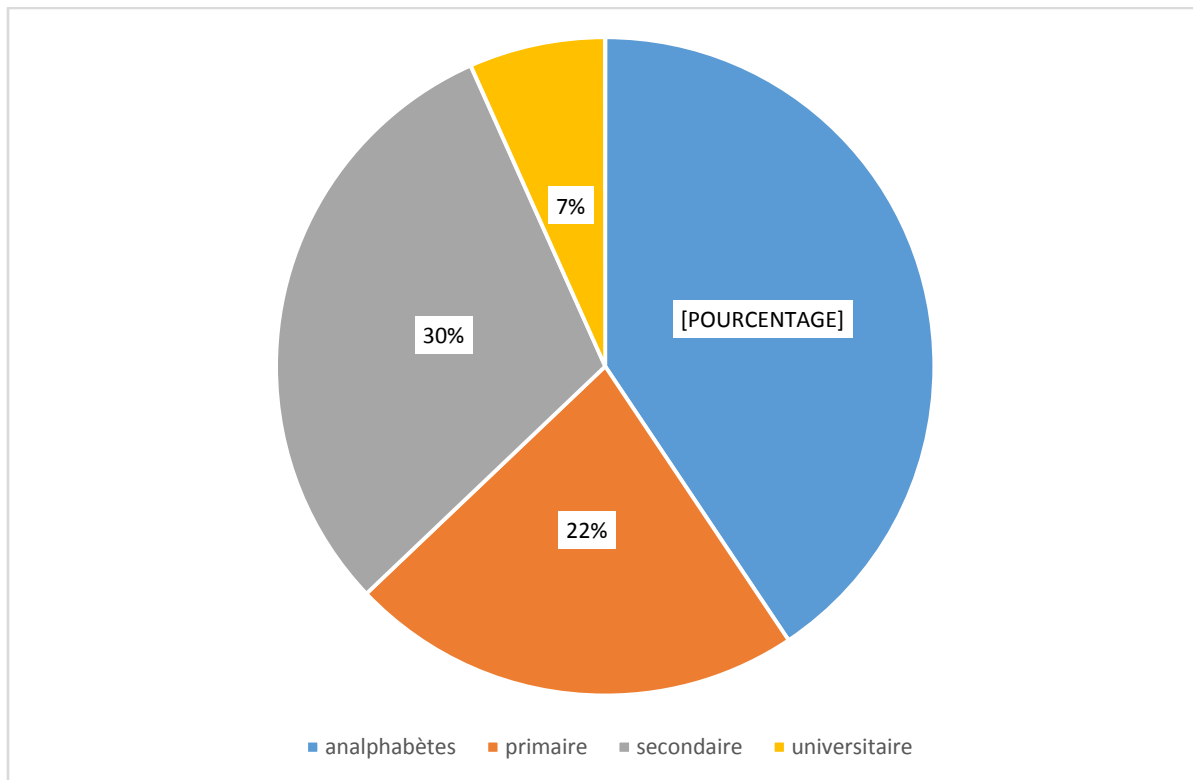
Le sexe ratio était de 1,43.(Figure 2)



**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

### **3. Niveau d'études:**

La majorité des patients étaient analphabètes (41%), 30% avaient un niveau secondaire, 22% avaient un niveau primaire et 7% avaient un niveau universitaire. (Figure 3)

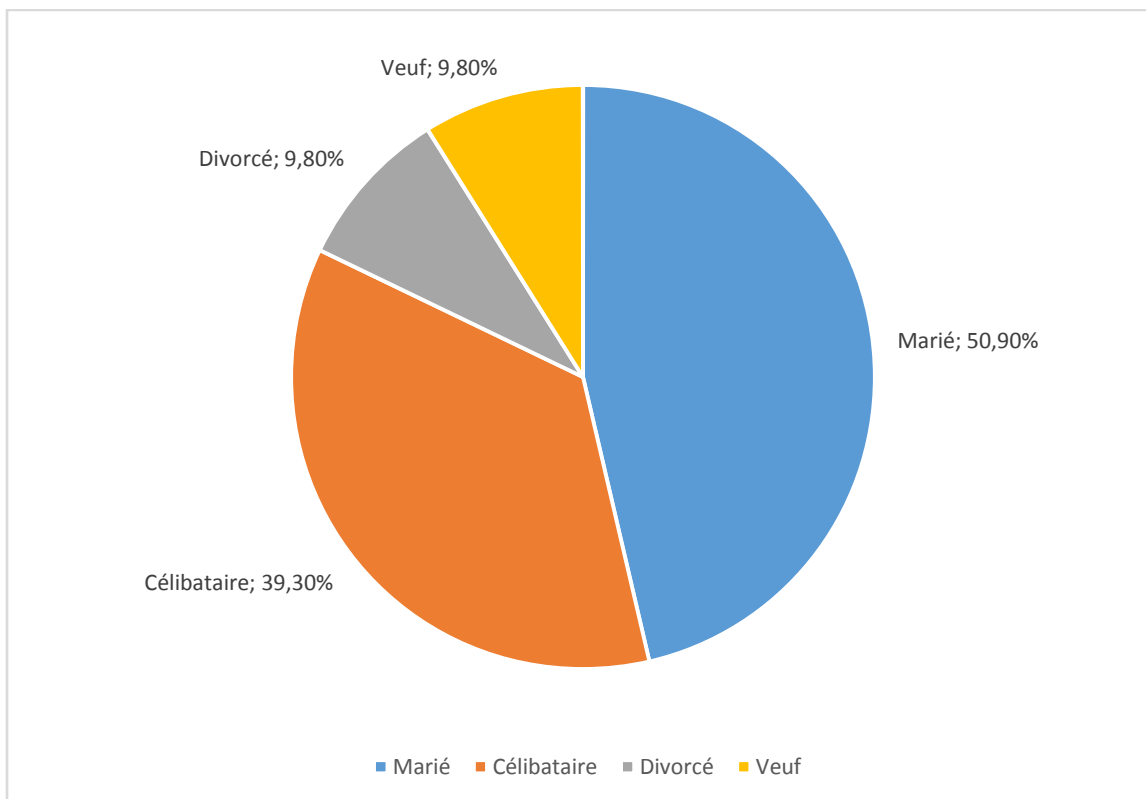


**Figure 3 : Répartition des patients selon le niveau d'études**

#### **4. Statut marital :**

Dans notre étude, 50.9% des patients étaient mariés, 39.3 % étaient célibataires. (Figure 4)

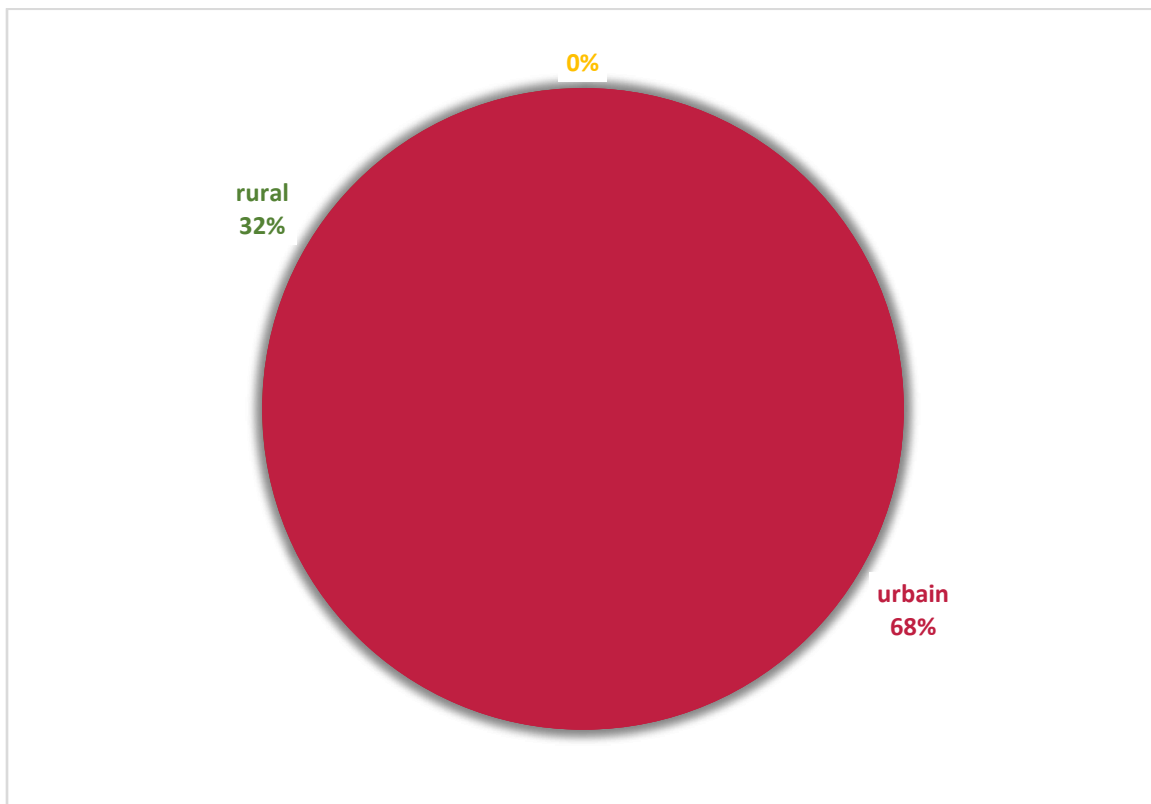




**Figure 4 : Répartition des patients selon le statut marital**

### **5. Origine géographique :**

Dans cette étude, il y avait une prédominance des patients issus du milieu urbain avec un pourcentage de 68 %. (Figure 5)



**Figure 5 : Répartition des patients selon l'origine géographique**

## **6. Répartition géographique :**

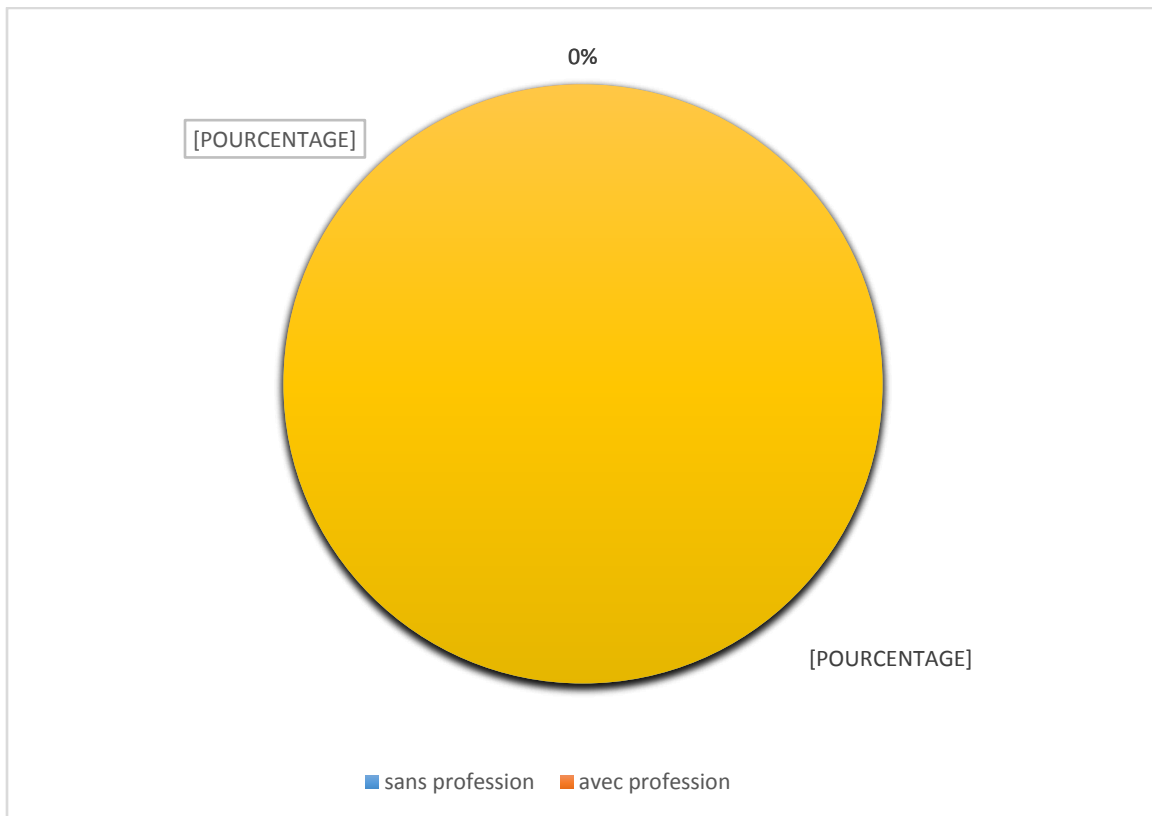
La majorité des patients résidaient dans la ville de Marrakech, représentant ainsi un pourcentage de 42.9 % (Tableau I).

**Tableau I : Répartition des malades selon leur lieu de résidence**

Région	Nombre de patients	Pourcentage
Marrakech	96	42.9 %
El Kelâa des Sraghna	16	7.1 %
Safi	13	5.8 %
Ouarzazate	7	3.1 %
Tamensourt	6	2.7 %
Zagora	6	2.7 %
Azilal	5	2.2 %
Essaouira	4	1.8 %
Tahenaout	4	1.8 %
Amezmiz	4	1.8 %
Beni Mellal	3	1.3 %
Dakhla	3	1.3 %
Chichaoua	3	1.3 %
Tameslouht	2	0.9 %
Settat	2	0.9 %
Autres	50	22.3 %
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>100</b>

## **7. Profession:**

Dans notre étude, 76% des patients étaient sans profession. (Figure 6)

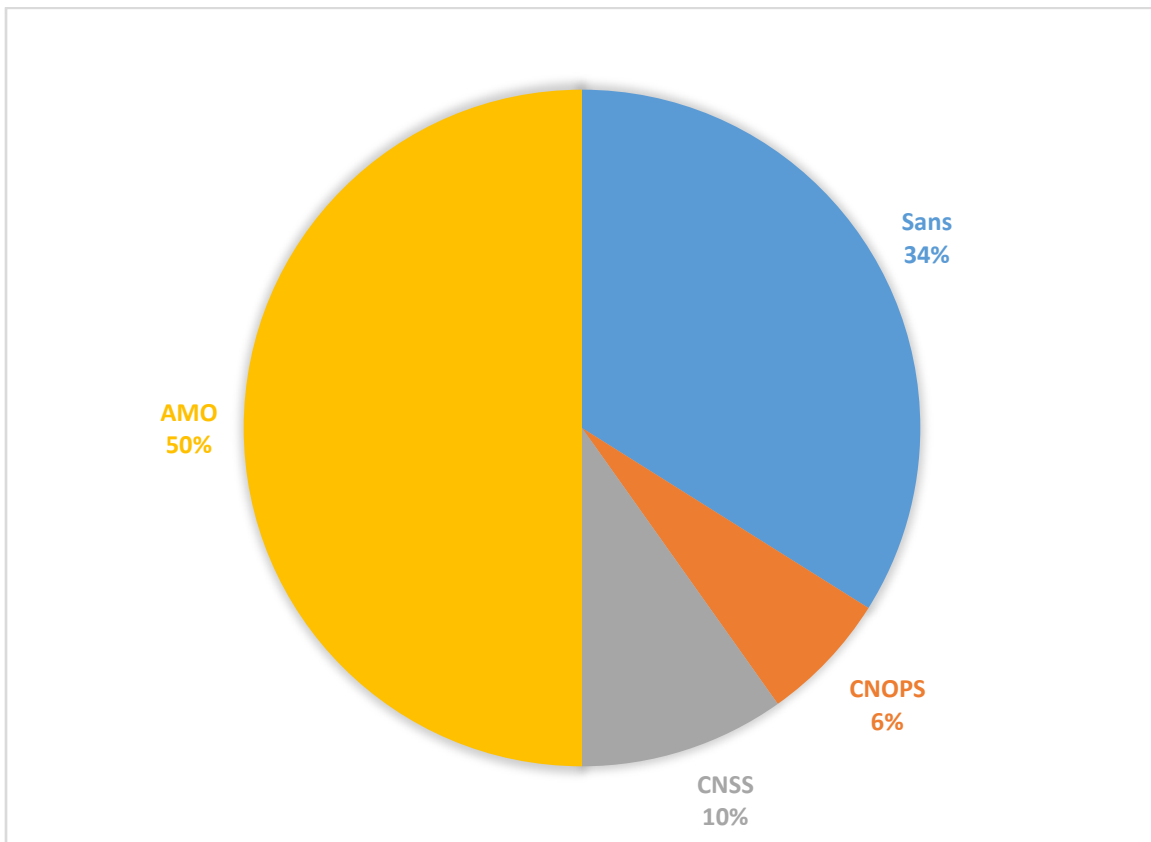


**Figure 6 : Répartition des patients selon la présence ou non de profession**

## **8. Couverture sociale :**

Dans cette étude, 66% des patients bénéficiaient d'une couverture médicale.

Cinquante pour cent des patients de l'étude avaient une couverture médicale de type Assurance Maladie Obligatoire. (Figure7)



**Figure 7 : Répartition des patients selon le type de couverture médicale**

## II. Données Cliniques:

## 1. Service d'hospitalisation :

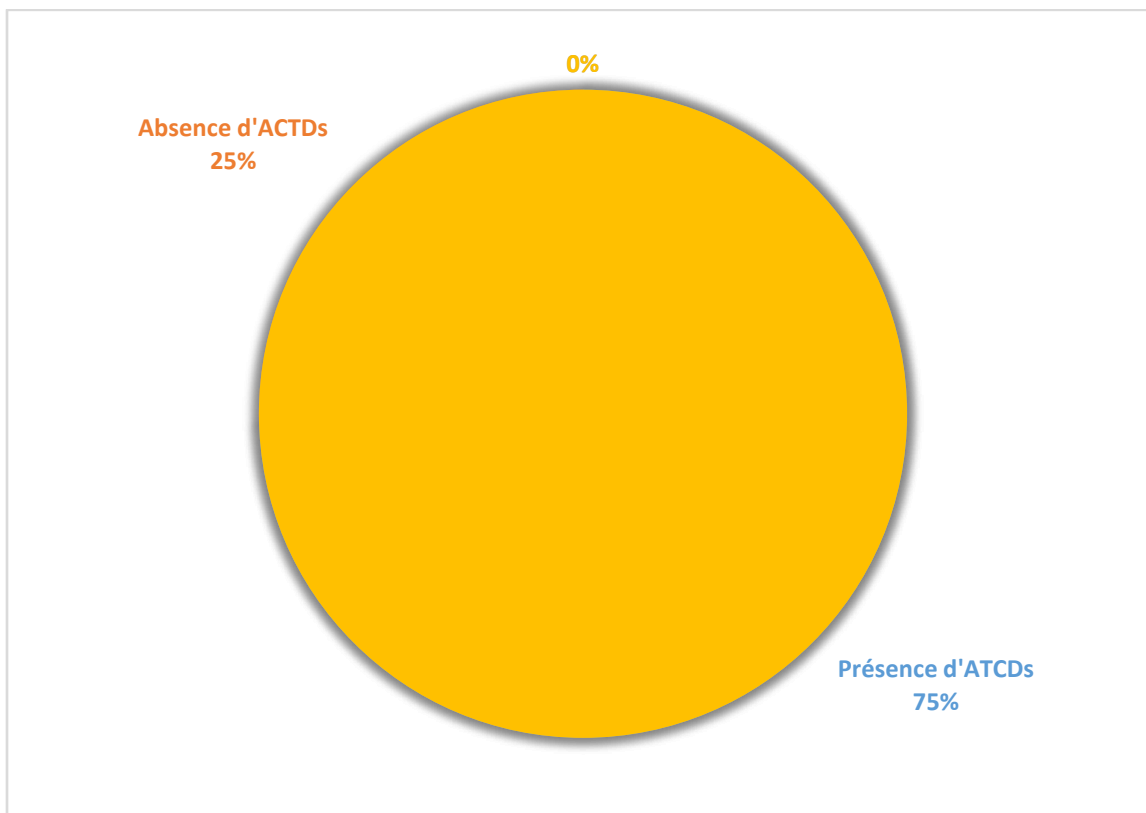
Dans notre étude, 79 patients étaient hospitalisés dans le service de psychiatrie représentant ainsi un pourcentage de 35.3%, le reste des patients est réparti sur les différents services représentés dans le tableau ci-dessous. (Tableau II)

**Tableau II : Répartition des patients selon leurs services d'hospitalisation**

Service d'hospitalisation	Nombre de patients	Fréquence en pourcentage
Psychiatrie	79	35.3%
Médecine Interne	18	8%
Cardiologie	16	7.1%
Dermatologie	15	6.7%
Rhumatologie	14	6.3%
Gastro-entérologie	13	5.8%
Neurologie	13	5.8%
Maladies Infectieuses	11	4.9%
Hématologie Clinique	10	4.5%
Oncologie Médicale	10	4.5%
Néphrologie	9	4%
Endocrinologie	8	3.6%
Pneumologie	8	3.6%
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>100%</b>

## 2. ATCDs :

Pour la présente étude, les données collectées à partir des dossiers médicaux ont révélé que 167 patients avaient des antécédents de pathologies chroniques (diabète, hypothyroïdie, HTA, anémie...), tandis que 57 patients n'avaient pas d'antécédents médicaux. (Figure 8)



**Figure 8 : Répartition des patients selon la présence ou non d'ATCDs**

### **3. Motif d'hospitalisation :**

Notre étude a révélé que 35,3 % des patients ont été hospitalisés pour une pathologie psychiatrique, tandis que le reste des patients ont été hospitalisés pour différents motifs.(Tableau III)

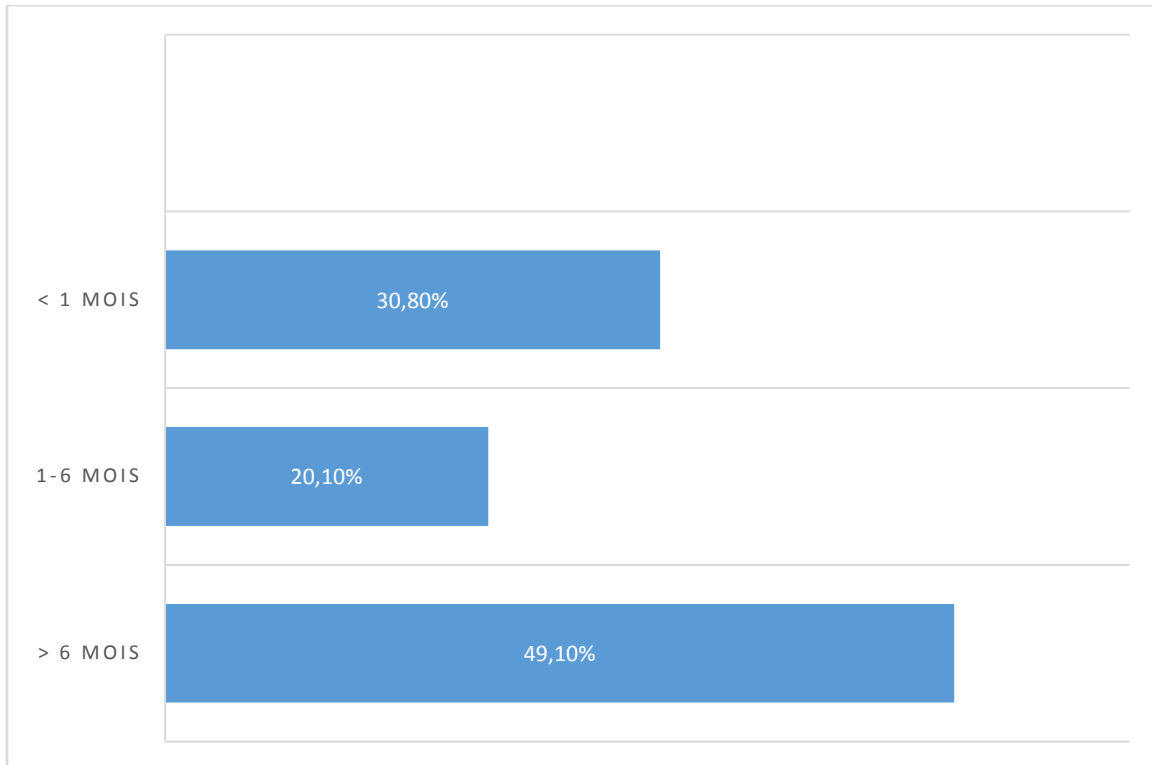
**Tableau III : Répartition des malades selon leur motif d'hospitalisation**

Motif d'hospitalisation	Nombre de patients	Fréquence en pourcentage
Pathologie psychiatrique	79	35.3%
Pathologie infectieuse	17	7.6%
Pathologiesystémique	16	7.1%
Cardiopathie	16	7.1%
Pathologie rhumatismale	14	6.2%
Gastro-entéropathie et hépatopathie	13	5.8%
Pathologie neurologique	13	5.8%
Maladie hématologique	10	4.5%
Cancer	10	4.5%
Néphropathie	9	4%
Pathologie dermatologique	8	3.6%
Pathologie endocrinienne	8	3.6%
Pneumopathie	8	3.6%
Pathologie vasculaire	3	1.3%
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>100%</b>

#### **4. Durée d'évolution de leur pathologie :**



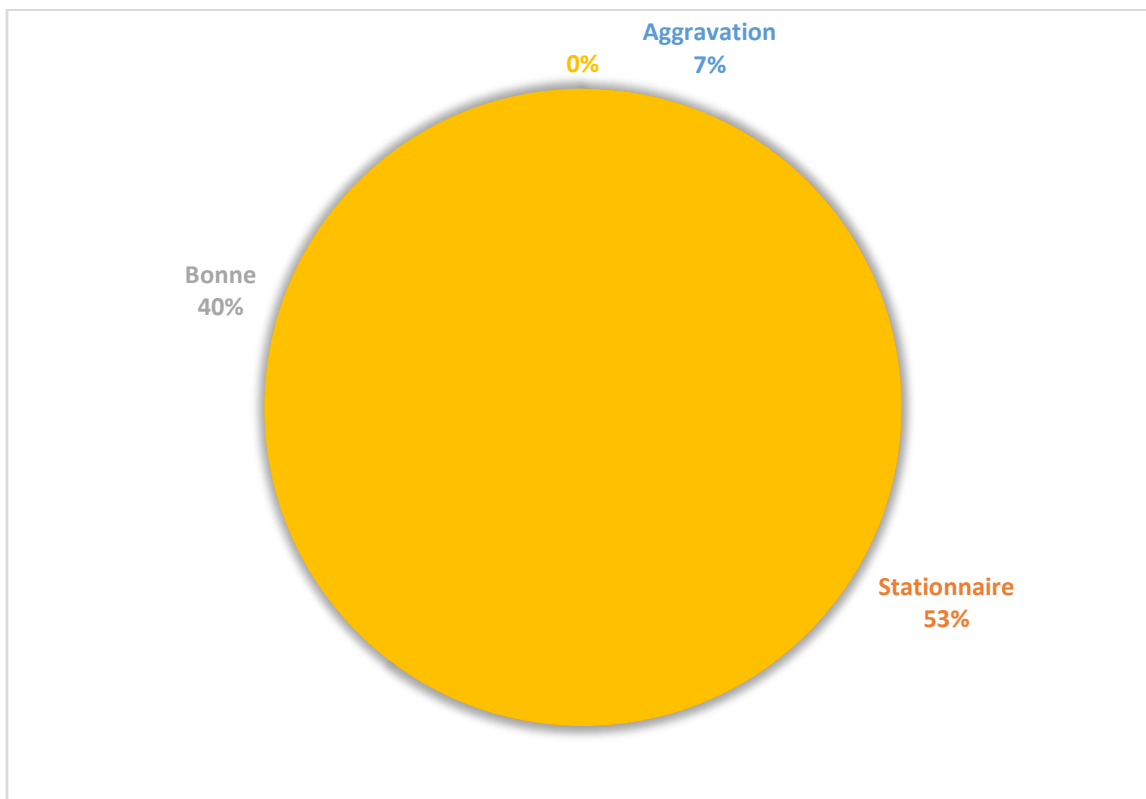
Notre étude a montré que la majorité des patients présentait une durée d'évolution de leur pathologie de plus de 6 mois. (Figure 9)



**Figure 9 : Répartition des patients selon la durée d'évolution de leur pathologie**

## **5. Mode d'évolution :**

L'évolution stationnaire sous traitement médical a été notée chez 119 patients soit dans 53% des cas. Chez 7% des patients soit un effectif de 16 patients, l'évolution a été mauvaise malgré un traitement médical. (Figure 10)

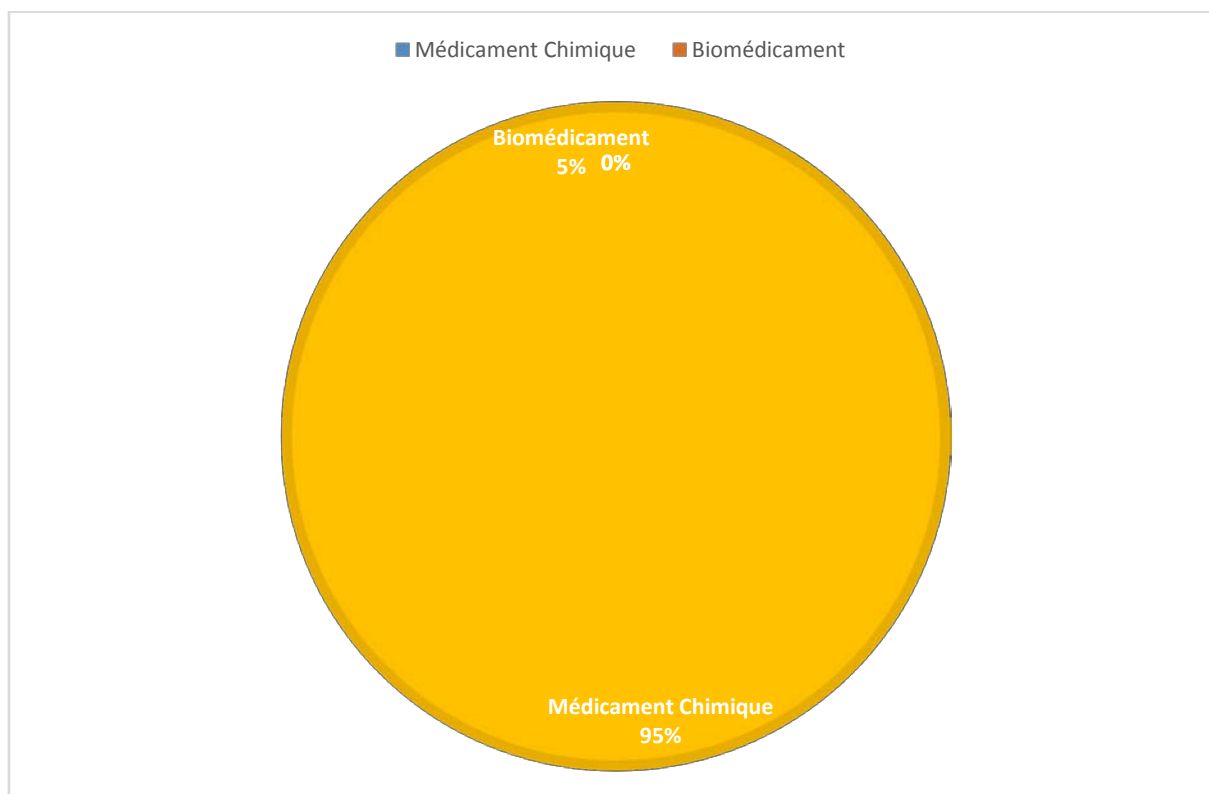


**Figure 10 : Répartition des patients selon le mode d'évolution de la pathologie**

### **III. Médicaments :**

## 1. Type de Médicaments :

Notre enquête a révélé que la majorité des médicaments prescrits sont des médicaments chimiques avec un nombre de 940 médicaments soit 95%, contre 49 biomédicaments prescrits avec un pourcentage de 5%. (Figure 11)



**Figure 11 : Répartition selon le type de médicaments prescrits**

## 2. Forme galénique:

---

Dans ce tableau ci-dessous, on constate que les comprimés et les produits injectables sont les formes galéniques les plus prescrites, et ceci dans 53.8% et 32.1% des cas respectivement. (Tableau IV)

**Tableau IV : Répartition des médicaments selon la forme galénique**

Forme galénique	Effectifs	Pourcentage
Comprimé	532	53.8%
Produit injectable	317	32.1%
Suspension buvable	46	4.7%
Gélule	33	3.3%
Sachet	18	1.8%
Collyre	14	1.4%
Suspension inhalé	13	1.3%
Crème	10	1%
Gel	3	0.3%
Pommade	2	0.2%
Suppositoire	1	0.1%
<b>TOTAL</b>	<b>989</b>	<b>100</b>

### **3. Voie d'administration :**

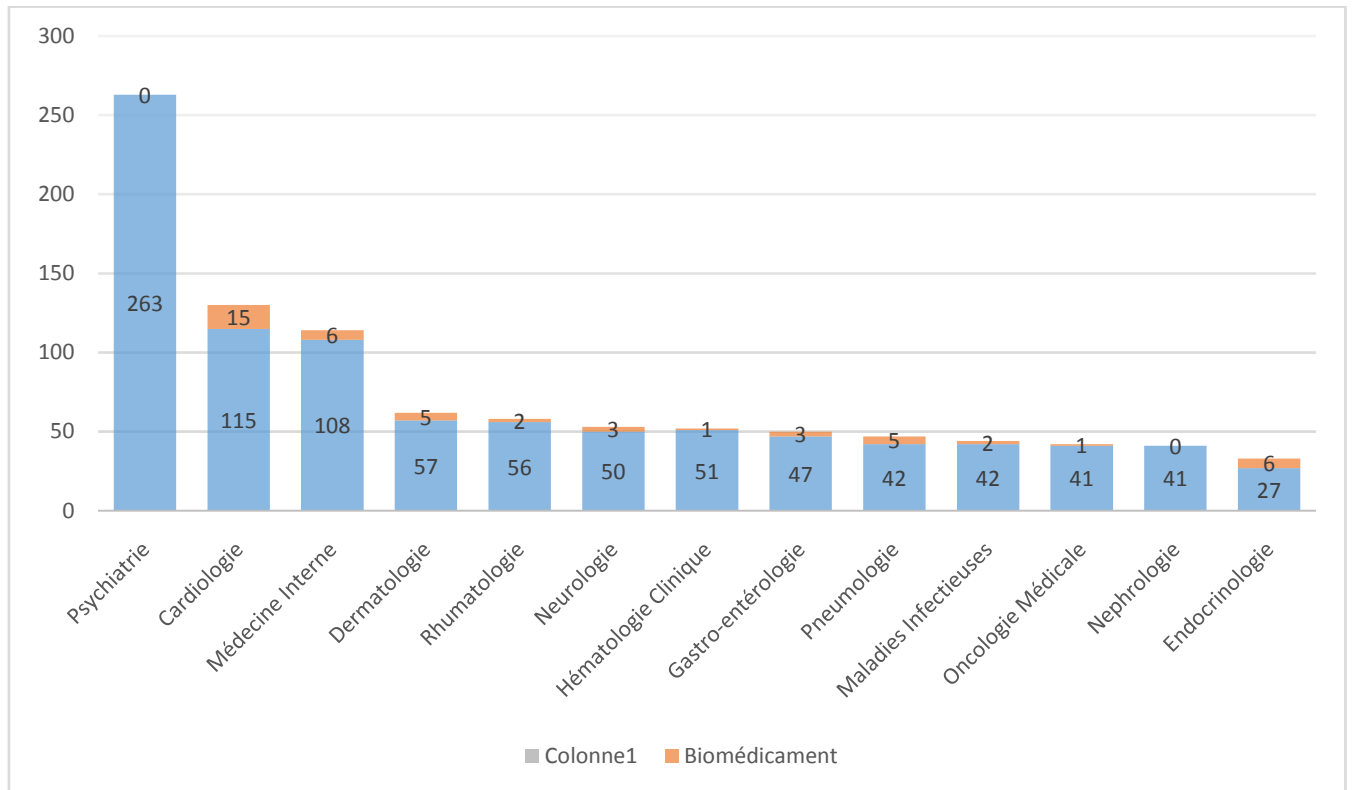
Dans notre étude, 631 médicaments ont été administrés par voie orale soit 63.8%, ensuite on retrouve 240 médicaments qui ont été administrés par voie intraveineuse avec un pourcentage de 24.3%. (Tableau V)

**Tableau V : Répartition des médicaments selon la voie d'administration**

Voie d'administration	Effectifs	Pourcentage
Voie orale	631	63.8%
Voie intraveineuse	240	24.3%
Voie sous cutanée	60	6.1%
Voie topique	15	1.5%
Voie intramusculaire	15	1.5%
Voie oculaire	14	1.4%
Voie inhalée	13	1.3%
Voie rectale	1	0.1%
<b>TOTAL</b>	<b>989</b>	<b>100</b>

#### **4. Médicaments chimiques et biomédicaments par service :**

Dans la figure ci-dessous, nous constatons que le service de cardiologie domine en ce qui concerne le nombre de biomédicaments prescrits, avec un total de 15. Ce nombre a été un peu plus faible pour les services de médecine interne et de dermatologie. (Figure 12)

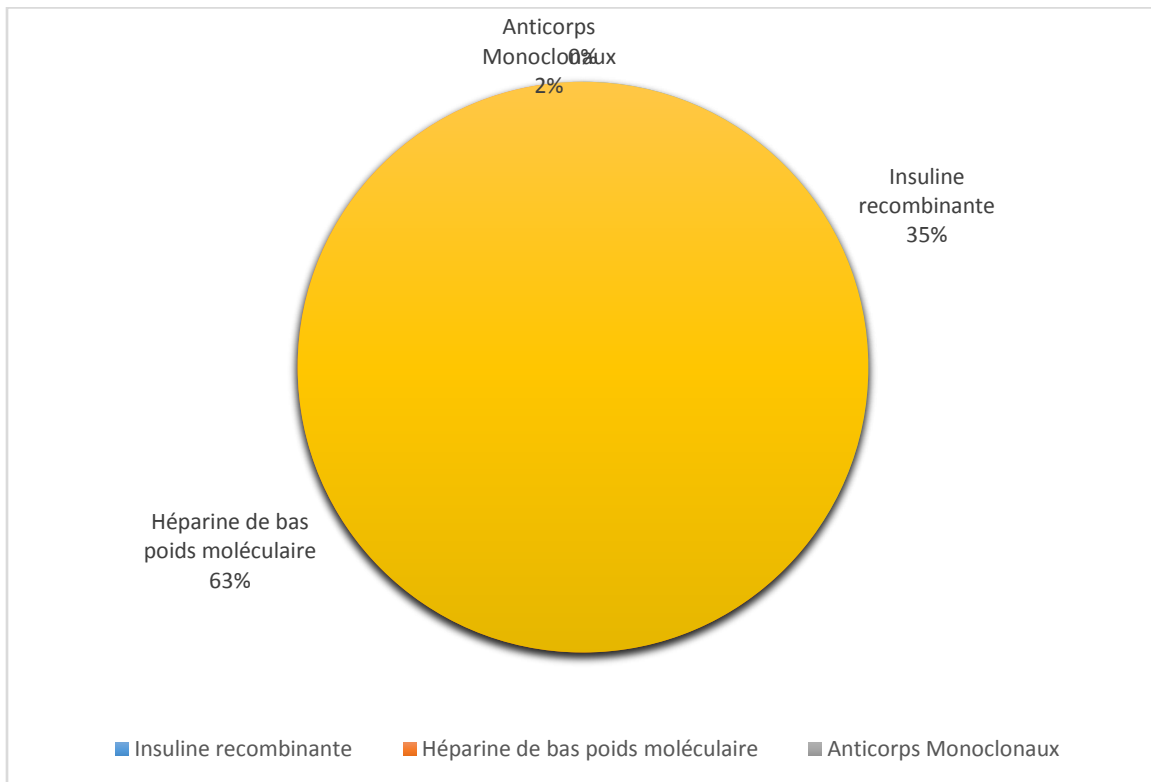


**Figure 12 : Répartition des services selon la prescription des médicaments chimiques et des biomédicaments**

## **5. Classe thérapeutique :**

---

Nous avons objectivé que les anticoagulants (Héparine de bas poids moléculaire) sont la classe thérapeutique la plus prescrite avec un pourcentage de 63%, suivi par les antidiabétiques (Insuline recombinante) dans 35% des cas. (Figure 13)



**Figure 13 : Répartition des biomédicaments prescrits selon la classe thérapeutique**

## **6. Nom commercial et DCI des biomédicaments prescrits :**

Nous avons trouvé que le Lovenox est le biomédicament le plus prescrit ceci chez 31 patients soit dans 63.2% des cas, tandis que Humira n'a été prescrit qu'une seule fois avec un pourcentage de 2%. (Tableau VI)

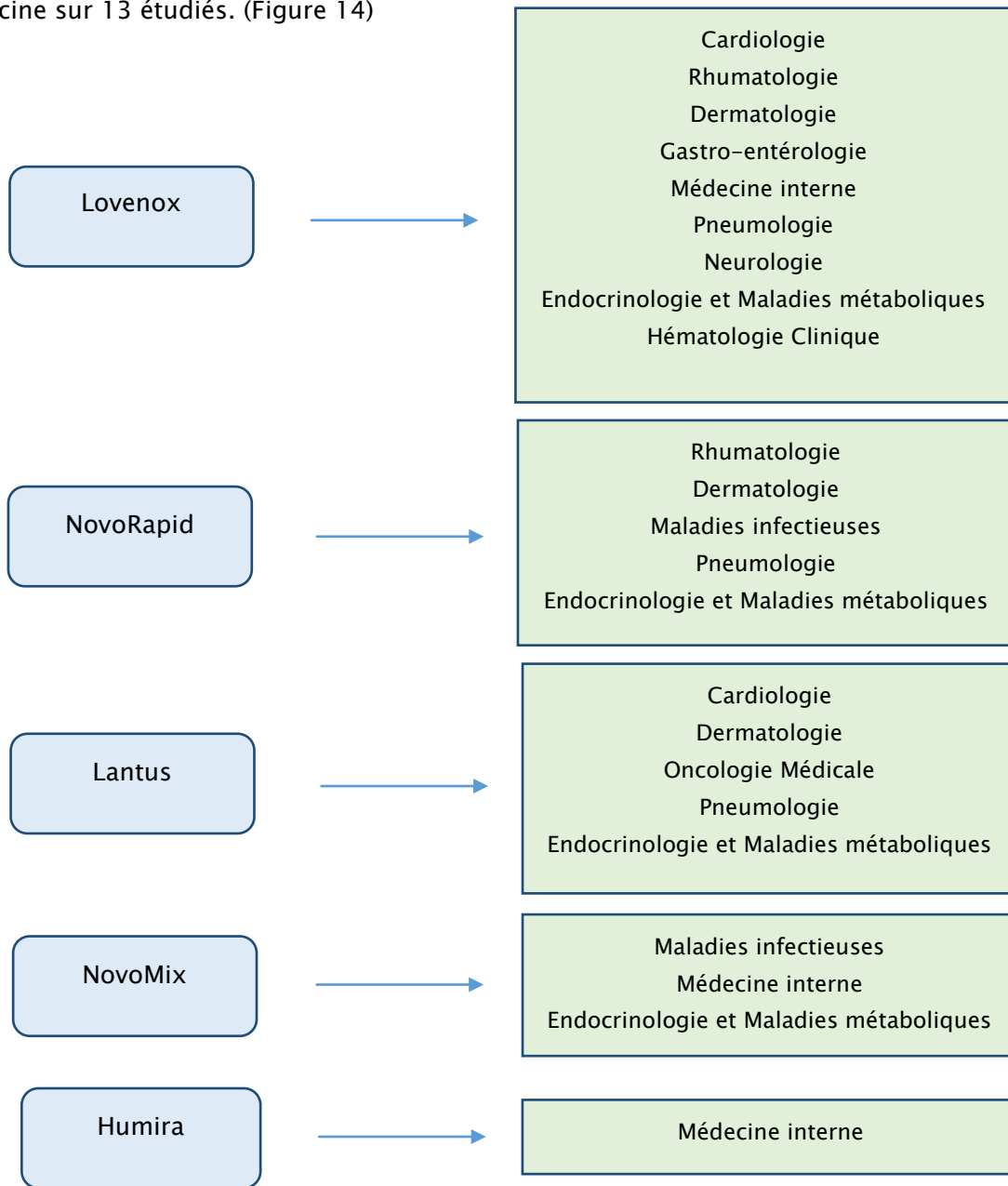
**Tableau VI : Répartition selon le nom commercial et la DCI des biomédicaments prescrits**

Biomédicament	DCI	Effectifs	Pourcentage
Lovenox	Enoxaparine	31	63.2%
NovoRapid	Insuline aspart	7	14.3%
Lantus	Insuline glargine	6	12.3%
NovoMix	Insuline aspart	4	8.2%
Humira	Adalimumab	1	2%
<b>TOTAL</b>		<b>49</b>	<b>100%</b>

**7. Répartition des biomédicaments selon les services de prescription:**



Dans notre étude, nous avons constaté que le Lovenox a été prescrit dans 9 services de médecine sur 13 étudiés. (Figure 14)



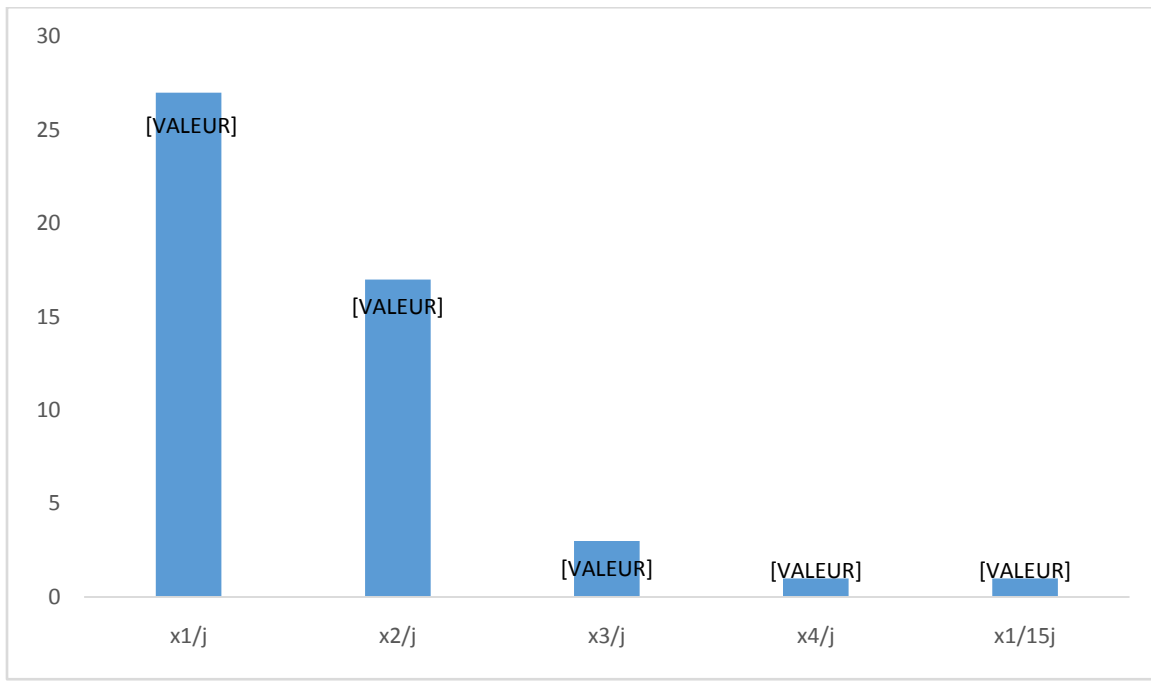
**Figure 14 : Répartition des biomédicaments selon les services de prescription**

## **8. Répartition des biomédicaments prescrits selon la forme galénique et la voie d'administration :**

Notre enquête a révélé que la totalité des biomédicaments prescrits soit 100% sont des suspensions injectables, administrés par voie sous-cutanée.

### **9. Répartition des biomédicaments selon la fréquence des prises :**

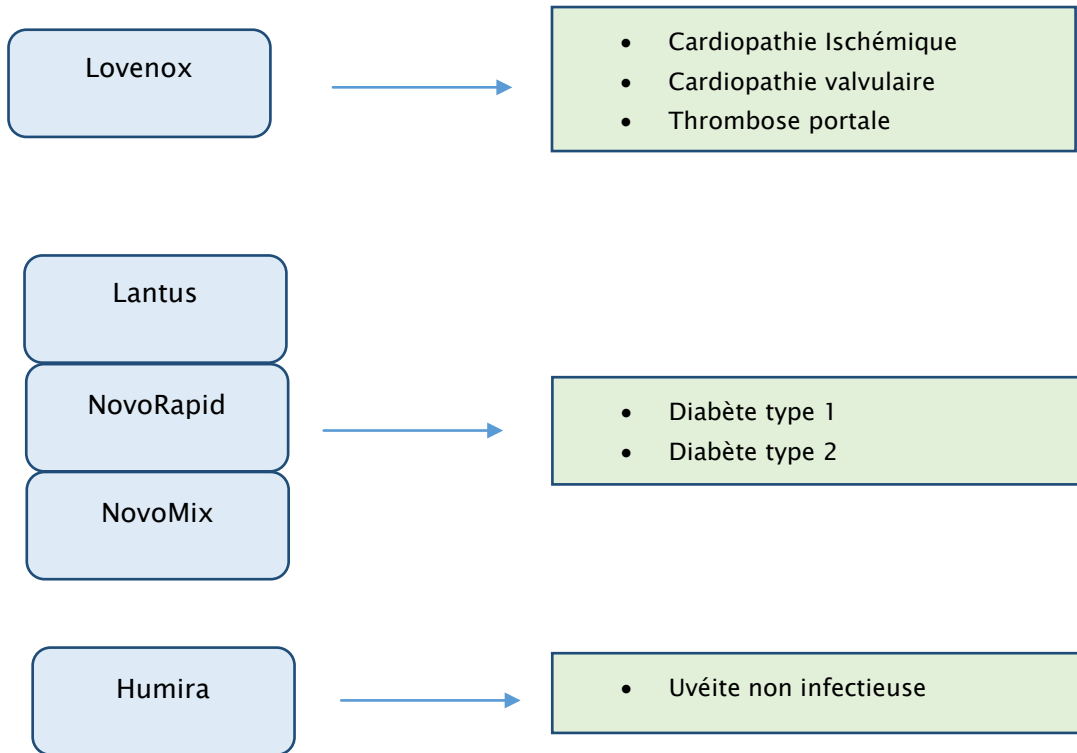
Notre étude a montré que 27 biomédicaments ont été prescrits une fois par jour. (Figure 15)



**Figure 15 : Répartition des biomédicaments selon la fréquence des prises**

### **10. Répartition des biomédicaments prescrits selon leurs indications :**

Dans notre enquête, les héparines et les insulines ont été prescrites selon les indications précisées dans le RCP. (Figure 16)



**Figure 16 : Répartition des biomédicaments prescrits selon leurs indications**

## **11. Remboursement des biomédicaments :**

La totalité des biomédicaments prescrits soit 100% sont remboursables par la couverture médicale.



## DISCUSSION

# I. Médicaments biologiques :

## 1. Définitions:

### 1.1. Médicaments biologiques:

Par rapport aux molécules chimiques classiques, les biomédicaments sont des molécules plus complexes, de hauts poids moléculaires et purifiés par des méthodes de biotechnologies sophistiquées [5]

Un médicament biologique est défini comme un produit dont la substance active est produite à partir d'une source biologique, ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. [6]

Un médicament biologique, selon la législation européenne, est un médicament qui contient un ou plusieurs principes actifs fabriqués par ou dérivés d'une source biologique. Au sens large, les médicaments biologiques contiennent une substance fabriquée en laboratoire à partir d'un organisme vivant.

Cette définition assez large englobe : [7]

- Les vaccins
- Les immunothérapies
- Les médicaments biosimilaires
- La thérapie génique
- Les thérapies cellulaires et tissulaires

Les protéines biologiques sont des molécules beaucoup plus grosses et plus complexes que les médicaments chimiques classiques ; ce qui implique qu'elles ne peuvent pas être présentées sous forme de comprimés et doivent être administrées par injection.

Il existe 3 grandes catégories de biomédicaments :

- Les anticorps monoclonaux
- Les protéines recombinantes
- Les vaccins recombinants

Les médicaments issus de la biotechnologie ont un apport important dans le traitement des maladies graves, en tout premier lieu les cancers. [8]

### **1.2. Médicaments biologiques de référence [8]**

Un médicament biologique de référence est un médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elle seule pour l'évaluation de données de qualité, d'efficacité et de sécurité.

## **2. Différences entre médicament chimique et biologique :**

Il existe deux types de médicaments : les médicaments chimiques dits médicaments à petites molécules et les biomédicaments.

**Tableau VII : Différences entre les médicaments chimiques dits à petites molécules et les biomédicaments [9]**

Médicament Chimique	Médicament biologique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produit par des processus chimiques prévisibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produit dans des cellules vivantes, qui sont des systèmes intrinsèquement variables et difficiles à contrôler.</li> <li>• Validation de la sécurité virale est indispensable pour les cellules de mammifères</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Habituellement de faible poids moléculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des molécules complexes de haut poids moléculaire avec des structures d'ordre supérieur.</li> <li>• Les propriétés biologiques sont très sensibles aux facteurs externes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativement facile à caractériser complètement : le principal produit et les contaminants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficile à caractériser</li> <li>• Des méthodes d'analyse sophistiquées et à jour sont nécessaires.</li> <li>• Substance médicamenteuse définie par le processus de fabrication</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les méthodes biologiques sont rarement utilisées dans la caractérisation des produits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des essais biologiques pour caractériser le produit sont indispensables (activité, immunogénicité et sécurité)</li> <li>• Les bio-essais sont intrinsèquement variables et la standardisation est essentielle.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Généralement non immunogène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il peut être immunogène avec des conséquences cliniques variables</li> </ul>

### 3. Fabrication des biomédicaments[10] :

Les étapes de fabrication du médicament biologique se déroulent en 3 volets : [11]

#### 3.1 La culture cellulaire :Obtenir un grand nombre de cellules qui produisent la protéine [12]

- Des cellules congelées d'une lignée cellulaire unique sont décongelées afin de débiter le processus de croissance cellulaire.
- Les cellules sont mises en culture dans des bioréacteurs afin de se multiplier. Le volume de cellule augmentant, elles sont transférées dans de plus gros réacteurs.
- Les cellules cultivées sont ensuite transférées dans un bioréacteur de production.

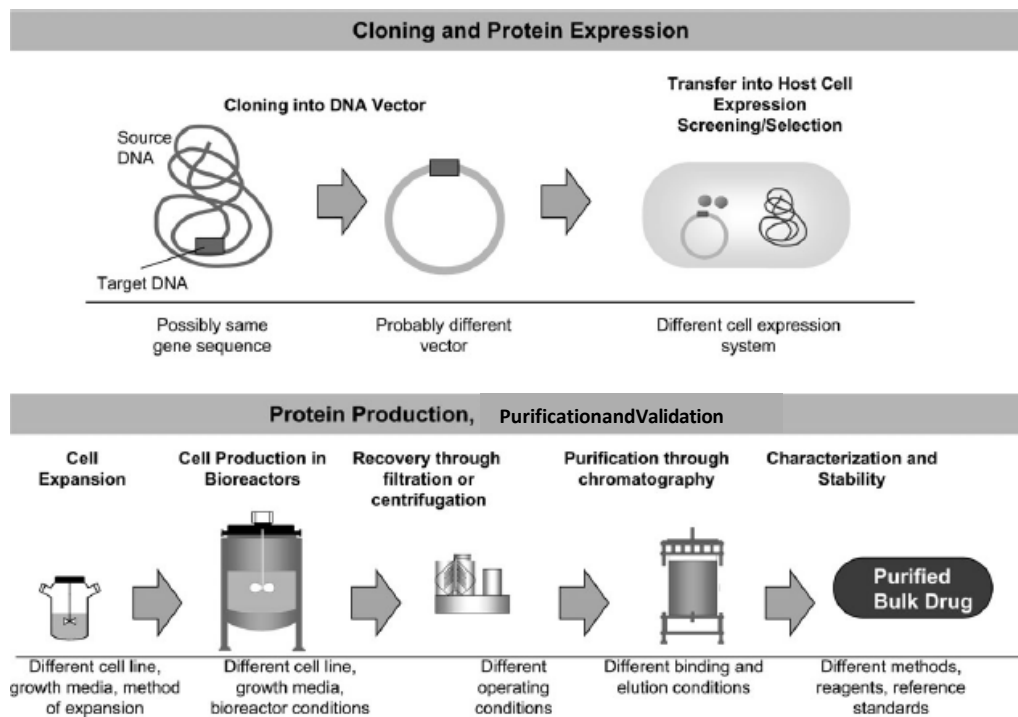
#### 3.2 Récupération : Isoler et purifier les protéines [13]

- Les cellules sont récoltées depuis le dernier bioréacteur de production par filtration ou avec une centrifugeuse pour la séparation des cellules.
- Selon le type de cellules utilisé, ce processus peut faire appel à des homogénéisateurs et des centrifugeuses.
- Les protéines produites par les cellules sont ensuite transférées dans un réservoir de collecte afin d'être purifiées.[14]



### 3.3 Purification, Remplissage et Finition : Mise en forme pharmaceutique [15]

- La purification primaire débute [16]
- Inactivation virale/ contrôle microbien
- Chromatographie
- Ultrafiltration/procédé de diafiltration
- Purification en vrac [17]
- Formulation, filtration stérile, remplissage et finition



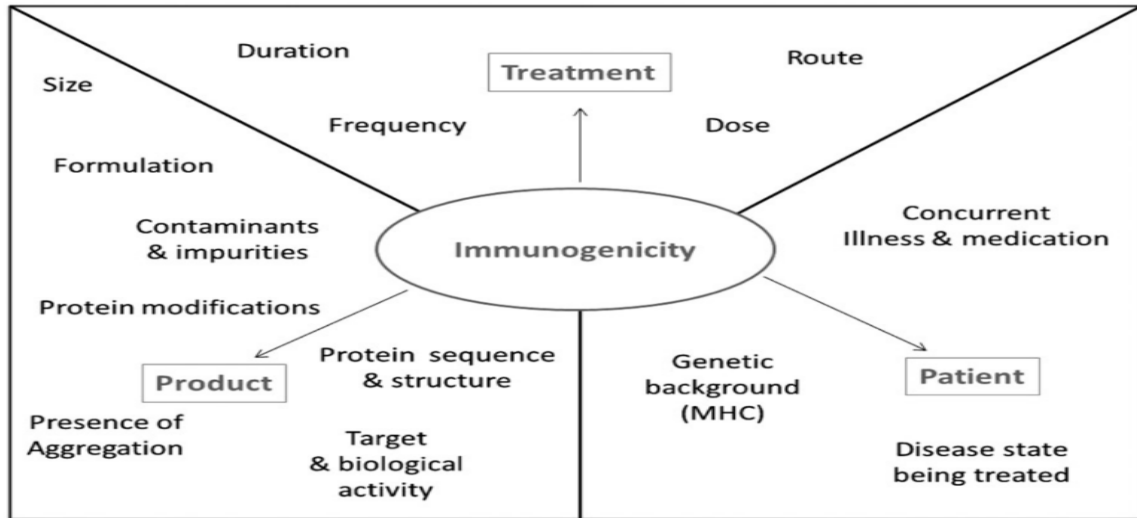
**Figure 17 : Production de protéines recombinantes [18]**

#### **4. Système immunitaire et biomédicaments :**

Le biomédicament, en raison de sa nature, est perçu par le système immunitaire du corps humain comme une entité étrangère, entraînant une réaction de défense sous forme de production d'anticorps, phénomène connu sous le nom d'immunogénicité. Dans la plupart des cas, le biomédicament ne provoque pas de réponse immunitaire, et lorsque cela se produit, cela n'entraîne généralement pas de risques significatifs pour le patient. Toutefois, dans des cas exceptionnels, des réactions immunitaires malveillantes, voire fatales, ont été observées.

Il est essentiel de noter que les anticorps générés en réponse au biomédicament peuvent altérer voire annuler l'efficacité thérapeutique du médicament. Ainsi, l'immunogénicité constitue un facteur critique à prendre en compte lors de l'évaluation et du contrôle qualité de ces médicaments [19]. En raison de la propension inhérente des biomédicaments à induire des réactions immunitaires non contrôlées, potentiellement graves, tels que le choc anaphylactique, l'analyse systématique de l'immunogénicité est obligatoire pour ces produits.

Il convient de souligner que les réactions immunitaires observées ne sont pas exclusivement imputables au biomédicament lui-même. Des conditions inadéquates de stockage ou de transport peuvent entraîner des altérations de la structure du médicament, voire la formation d'agrégats. De même, la méthode d'administration du traitement et les caractéristiques individuelles des patients peuvent susciter des réactions immunitaires qui ne sont pas directement attribuables au biomédicament [20].(Figure 18)



**Figure 18 : Facteurs influençant l'immunogénicité des biothérapies [21]**

Le risque immunogène représente un défi significatif dans le contexte des biomédicaments. Par conséquent, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché d'un biomédicament, des études approfondies sur l'immunogénicité sont systématiquement réalisées sur la majorité de ces produits. Ces études sont adaptées en fonction des caractéristiques intrinsèques du biomédicament, telles que sa propension à former des agrégats, les microvariations structurelles de sa structure, ou encore son profil d'immunogénicité, même si ce dernier est faible.

## **5. Cadre réglementaire général du biomédicament :**

### **5.1 Obtention d'AMM :**

En vue de l'obtention de l'AMM, le laboratoire doit constituer un dossier qui rassemble des données sur notamment : les études cliniques (pharmacocinétique, pharmacodynamie, sécurité, efficacité, immunogénicité), les études non cliniques (pharmacologie, toxicologie), les études sur la qualité pharmaceutique (pureté, stabilité), le plan de gestion des risques (effets indésirables et mesures préventives, pharmacovigilance)

[7].

Le dépôt du dossier d'AMM d'un médicament biologique déclenche une période dite de protection administrative des données. Cette protection empêche tout autre laboratoire d'avoir accès aux données liées à la recherche et au développement du médicament.

Le dépôt d'un brevet pour un médicament biologique permet au titulaire de l'AMM d'obtenir une protection commerciale d'une durée d'au minimum 10 ans à compter de la date de l'AMM, avec un certificat complémentaire de protection [22]. Cette protection empêche la commercialisation de médicament biosimilaire de ce médicament biologique pendant cette période.

## **5.2 Expiration des brevets des médicaments biologiques :**

Tout comme les médicaments classiques, les biomédicaments sont protégés par des brevets. Leur expiration permet l'ouverture du marché en rendant possible leur imitation sous la forme de médicaments biosimilaires. Les médicaments biosimilaires permettent alors une offre thérapeutique bouleversant la prise en charge de certaines pathologies à fort impact financier comme la cancérologie ou les maladies chroniques.

En France, les biomédicaments représentent plus de 25% des dépenses de santé avec 7 médicaments dans le top 10 des médicaments les plus coûteux pour l'assurance-maladie [23]. En créant une alternative à moindre coût que les thérapeutiques de référence, les médicaments biosimilaires peuvent solutionner, en partie, la soutenabilité économique des coûts de traitements pour le système de santé. Cet équilibre financier doit garantir un accès aux traitements innovants pour tous les patients et continuer à financer l'innovation pharmaceutique.

Bien que de nombreux produits issus de la biotechnologie soient actuellement protégés par des brevets et d'autres certificats complémentaires, un nombre croissant de médicaments de référence issus de la biotechnologie deviennent progressivement accessibles au domaine public. Ces médicaments représentent un marché potentiel de plusieurs dizaines de milliards

d'euros en Europe, offrant des opportunités pour des médicaments biologiques similaires à ces références.[24]

**Tableau VIII : Brevets d'expiration des principaux médicaments biologiques autorisés dans l'UE [24]**

Nom commercial	Substance active	Date d'expiration des brevets <sup>(a) (b)</sup>
Aranesp	Darbépoéatine alfa	2016
Avastin	Bevacizumab	2022
Blinicyto	Blinatumomab	2026
Campath/Lemtrada	Alemtuzumab	2021
Darzalex	Daratumumab	2026
Enbrel	Etanercept	2015
Epex	Époéatine alfa	2004
Erbix	Cetuximab	2014
Gazyvaro	Obinutuzumab	2024
Herceptin	Trastuzumab	2014
Humira	Adalimumab	2018
Keytruda	Pembrolizumab	2028
Lucentis	Ranibizumab	2022
Mabthera	Rituximab	2013
Neulasta	Pegfilgrastim	2017
Opdivo	Nivolumab	2026
Perjeta	Pertuzumab	2023
Prolia/Xgeva	Denozumab	2022
Remicade	Infliximab	2015
RoActemra	Tocilizumab	2017
Simponi	Colimumab	2024
Soliris	Eculizumab	2020
Synagis	Palivizumab	2015
Tecentriq	atezolizumab	2027
Tysabri	Natalizumab	2015
Vectibix	Panitumumab	2018
Xolair	Omalizumab	2017
Yervoy	Ipilimumab	2021

## **II. Les biosimilaires :**

### **1. Concept de biosimilarité :**

Comme tous les produits pharmaceutiques, les médicaments biologiques sont protégés par des brevets dans les conditions prévues par les règles de l'Organisation mondiale du commerce (OMC).

Ces brevets expirent 20 ans après leur dépôt, ce qui permet à de nouveaux entrants de reproduire et de commercialiser légalement les molécules tombées dans le domaine public. Ces copies sont des médicaments « génériques » dans le cas des molécules chimiques et des biosimilaires dans celui des biologiques.

Un médicament biosimilaire se définit par rapport à une spécialité biologique de référence. Il est néanmoins différent de celle-ci en raison de la variabilité des matières premières et des procédés de fabrication.

On ne peut donc lui appliquer le droit commun des spécialités génériques, qui suppose une profonde identité entre copie et copié. Son dossier d'enregistrement doit donc comporter des études précliniques et cliniques de manière à démontrer la similitude du profil efficacité/risque.

### **2. Différence entre biosimilaire et générique :**

Les médicaments biosimilaires sont des molécules complexes de grande taille produites à partir d'organismes vivants (par génie génétique). Elles sont très sensibles aux conditions de fabrication. Par comparaison, les génériques sont de petites molécules

produites par synthèse chimique, plus faciles à fabriquer.

Les biosimilaires sont à distinguer des génériques, qui ont des structures chimiques plus simples et sont considérés comme identiques à leur médicament de référence.

Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques.

Lorsqu'un médicament biologique ne remplit pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés devraient être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux. Dans ce cadre concernant les biosimilaires, il est nécessaire d'établir la comparabilité des profils efficacité/risque par rapport au produit de référence à travers un véritable dossier clinique comportant des essais sur des sujets malades dans chacune des indications demandées.

Le développement des biosimilaires nécessite des essais cliniques qui peuvent durer des années, impliquer de très nombreux patients dans plusieurs pays et mobiliser des moyens logistiques importants.

Ce processus rend le développement des biosimilaires largement plus coûteux à celui des médicaments génériques.[25]

**Tableau IX : Récapitulatif des différences entre le générique et le biosimilaire [26]**

	Générique	Biosimilaire
Définition	Equivalent d'un médicament original qui n'est plus protégé par les droits de propriété intellectuelle	Similaire à un médicament biologique de référence autorisé dont le brevet est tombé dans le domaine public
Synthèse	Chimique	Biologique
Taille	Faible poids moléculaire	Poids moléculaire élevé
Structure	Simple, bien définie	Complexe, hétérogène
Dossier	Études de biodisponibilité (phase I)	Essais cliniques (phase I à III) : non infériorité vs princeps
Temps de développement	Court	Plusieurs années
Substituabilité	Totale	Réglémentée

### 3. Aspects réglementaires des biosimilaires: conditions des AMM:

Comme tout médicament, les biosimilaires sont soumis à un cadre réglementaire spécifique. Nous allons aborder le contexte juridique sur le plan mondial régi par l'Organisation Mondiale de la Santé, sur le plan européen et américain et enfin sur le plan national.

#### 3.1 OMS : [1]

Pour assurer la qualité globale, la sécurité et l'efficacité des médicaments biologiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) via son Comité d'experts de la standardisation biologique (CESB) prévoit et établit des normes et des directives mondialement reconnues pour l'évaluation de ces produits. Ces dernières peuvent servir de base pour la fixation des exigences nationales de chaque pays pour la production, le contrôle de la qualité et de la réglementation générale des médicaments biologiques.

En outre, les normes internationales sont des outils essentiels pour l'évaluation de l'activité des médicaments biologiques dans le monde. [27]

#### 3.2 En Europe:

L'Union Européenne (UE) a été la première à développer un cadre réglementaire solide pour l'autorisation des biosimilaires.



L'Agence européenne des médicaments (EMA) via son comité des médicaments à usage humain (CHMP) évalue toute demande en relation avec le médicament et trends des avis scientifiques et collabore pour la mise au point de système de réglementation pour l'autorisation des biosimilaires.

L'EMA a publié des documents de conception et des guidelines. Ces lignes directrices décrivent les principes généraux et fournissent un cadre général pour l'autorisation des biosimilaires. [28]

### **3.3 Aux Etats-Unis:**

Le premier acte législatif allant dans le sens de la reconnaissance des biosimilaires fut le « Biologics Price Competition and Innovation Act » (BPCI Act) voté en 2009 à l'initiative du sénateur Edward Kennedy. Ce texte amendait le « Public Health Service Act » de manière à permettre la création d'une voie d'enregistrement raccourcie (« abbreviated ») pour les « produits biologiques qui ont démontré être hautement similaires (biosimilaire) à des produits biologiques approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) ou interchangeables avec ces derniers ».

La fameuse loi Obama du 23 mars 2010 (« The Patient Protection and Affordable Care Act ») a donné compétence à la FDA pour approuver des biosimilaires et l'agence a publié plusieurs séries de guidelines. [29]

### **3.4 Le Maroc :**

Le médicament biosimilaire est défini par le décret n° 2-14-841 publié le 5 août 2015 qui encadre la voie administrative de son autorisation de mise sur le marché qui ne se diffère pas de celui des autres médicaments, mais avec des exigences spéciales et rigoureuses notamment en matière de essais de comparabilité de la matière première, les procédés de fabrication et les essais précliniques et cliniques avec le médicament de référence qui doivent être selon les normes et les directives de l'OMS concernant le médicament biosimilaire.

#### 4. Caractéristiques des biosimilaires:[30]

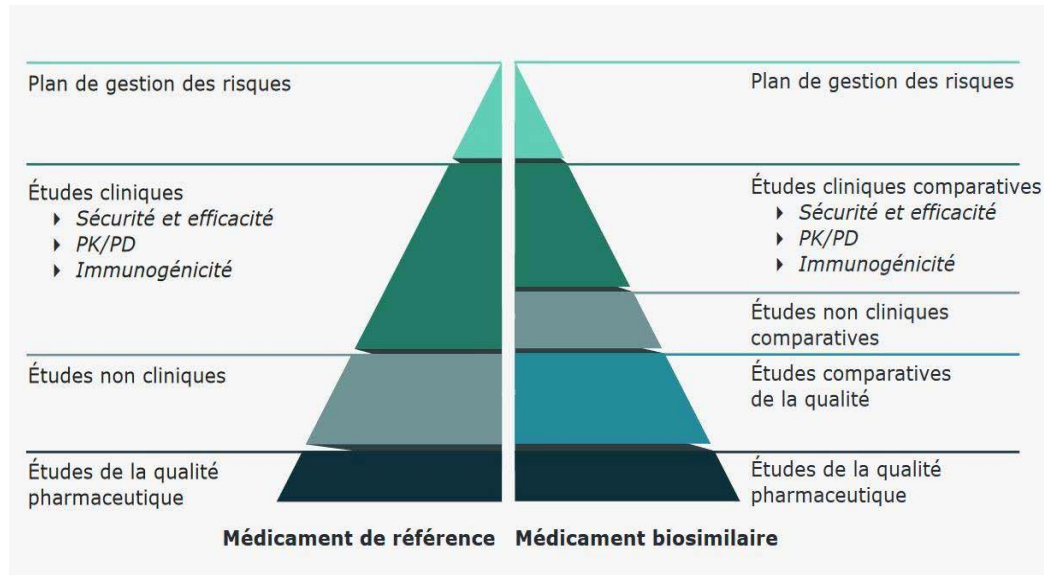
Le médicament biosimilaire est doté de propriétés physiques, chimiques et biologiques très semblables à celles du médicament de référence. Il peut y avoir de légères différences par rapport au médicament de référence qui ne sont pas cliniquement significatives en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité. Aucune différence ne doit affecter la performance clinique.

Les études cliniques fournies en vue de l'approbation d'un médicament biosimilaire confirment que les éventuelles différences n'auront pas d'effet sur la sécurité ni l'efficacité. Une légère variabilité n'est permise que lorsqu'il est établi scientifiquement qu'elle n'influence pas la sécurité ni l'efficacité du médicament biosimilaire.

La marge de variabilité autorisée pour un médicament biosimilaire est la même que celle autorisée entre les lots du médicament de référence. Le respect de cette marge est assuré par un procédé de fabrication solide permettant de garantir que tous les lots du médicament présentent la qualité requise.

Les médicaments biosimilaires sont approuvés selon les mêmes normes strictes de qualité, de sécurité et d'efficacité que celles qui s'appliquent à tous les autres médicaments.

(Figure 19)



**Figure 19 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire [1]**

## 5. Interchangeabilité entre biosimilaires et princeps:

Par définition un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament biologique pour lequel l'efficacité et la sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire). Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance.

Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie. Cependant

vu l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée. [8]

L'interchangeabilité est donc une caractéristique d'un produit à ne pas confondre avec d'autres notions comme le « switch » ou la substitution qui sont des décisions de changement de traitement prises par des professionnels de santé, médecins ou pharmaciens.

Les décisions relatives à l'interchangeabilité / ou la substitution relèvent de la responsabilité des autorités compétentes nationales et sont en dehors des missions de l'EMA/CHMP.

Cette notion d'interchangeabilité crée de fait deux catégories de produits, les « biosimilaires interchangeables » avec démonstration positive d'interchangeabilité et les biosimilaires tout court sans démonstration (ou avec des essais négatifs ou avec des essais en cours...). Si un biosimilaire est non interchangeable par défaut, les effets de ces deux catégories risquent d'être déséquilibrés.

L'enjeu est clair : le marché d'un biosimilaire non interchangeable est limité à celui des « patients naïfs », les patients déjà traités par le médicament de référence ne pouvant être « switchés » vers le biosimilaire. Dans les pathologies chroniques à faible incidence et à longue durée de vie, l'essentiel du marché échapperait ainsi aux biosimilaires, privant la collectivité d'une économie substantielle.

Une situation ambiguë tourne autour de l'interchangeabilité d'un côté, ouvrirait plus largement le marché en facilitant le « switch » et la substitution, mais, de l'autre, elle pourrait enfreindre la progression si ses conditions d'obtention étaient dissuasives. En exigeant, par exemple, la réalisation d'études avec des centaines de patients suivis pendant plusieurs années. [27]

## 6. Expansion économique des biosimilaires :

En France en 2022, les groupes de médicaments biologiques (pour lesquels il existe au moins un biosimilaire commercialisé) représentent 2 153 M€ de chiffre d'affaires, soit 5,6 % du marché total pharmaceutique. Leur évolution est négative : -3,8 %, en raison de la perte de chiffre d'affaires des bioréférénts de -14,6 % par exemple Humira® (-41 M€), Lovenox® (-25 M€) et Enbrel® (-20 M€).

Les biosimilaires enregistrent une augmentation de +6,2 % avec notamment quelques produits progression comme Rixathon®(Rituximab) (+29 M€), Aybintio®(Bevacizumab) (+22 M€) et Mvasi®(Bevacizumab)(+18 M€). [31]

**Tableau X : Comparaison entre le chiffre d'affaires total des bioréférénts et des biosimilaires [31]**

	TOTAL		
	2021	2022	Evolution
<b>Total Marché des biologiques</b>	<b>2238 M€</b>	<b>2153 M€</b>	<b>-3,8%</b>
Bioréférénts	1077 M€ (48,1%)	920 M€ (42,7%)	-14,6%
Biosimilaires	1160 M€ (51,9%)	1232 M€ (57,3%)	6,2%

Le chiffre d'affaires des biosimilaires continue de progresser pour atteindre 1232 millions d'euros en 2022, soit une évolution de +6,4% par rapport à 2021. Cette

progression est moins forte que les années passées : +51,1 % en 2019, +18,9 % en 2020 et +21,7 % en 2021.

### **III. Etat des lieux sur les biomédicaments et biosimilaires:**

#### **1. Les biomédicaments dominant le marché mondial des médicaments :**

En 2007, le marché pharmaceutique global mondial a atteint 712 Mds\$. A ce stade, le marché, même si le nombre de biomédicaments commercialisés est relativement faible (108 biomédicaments commercialisés en 2008), leurs ventes ont atteint 71 Mds\$, soit 10% en valeur de l'ensemble du marché pharmaceutique mondial. [29,32]

Avec une progression des ventes de 17% par an, en 2007, la croissance des biomédicaments est supérieure à celle des autres médicaments qui progressent de 7% par an.

Le marché est dominé par les États-Unis qui totalisent 55% du chiffre d'affaires des biomédicaments, suivis par l'Europe (21%), puis le Japon (9%) et le reste du monde (15%). [29]

Le chiffre d'affaire total des biomédicaments en France représente 7 Mds€ en 2013, soit une hausse de 2,5% par rapport à 2012, alors que le marché total était en récession. [33]

Les biomédicaments sont les médicaments les plus coûteux sur le marché pharmaceutique, en raison de l'utilisation des biotechnologies de haut niveau pour les produire.

Ils sont de plus en plus utilisés, et cette évolution devrait s'accroître les prochaines années, comme nous le montre le tableau ci-dessous (Tableau XI) (à partir de 2020, données prévisionnelles).

**Tableau XI : Evolution du chiffre d'affaires des médicaments dans le marché mondial [34]**

Année	Médicaments issus des biotechnologies (Md \$)	Médicaments conventionnels (Md \$)	Médicaments non classés (Md \$)	Total (Md \$)
2012	149 (20 % du total)	443	170	762
2013	162 (21 %)	435	177	774
2014	174 (22 %)	447	181	802
2015	179 (23 %)	440	171	791
2016	197 (24 %)	446	175	818
2017	215 (26%)	447	177	839
2018	242 (28 %)	461	176	879
2019	266 (29 %)	469	175	910
2020	284 (30%)	476	180	940
2021	312 (31 %)	505	183	999
2022	344 (32 %)	536	191	1071
2023	378 (33 %)	566	201	1145
2024	416 (34 %)	606	212	1235
2025	461 (35 %)	644	228	1333
2026	505 (35 %)	681	246	1432

Dans le tableau ci-dessous (Tableau XII), on remarque que sur les 20 médicaments avec le plus gros chiffre d'affaires en 2020, 13 sont des biologiques (en gris), en faisant ainsi la catégorie la plus représentée dans ce classement. Et 4 sont des biothérapies de l'immuno-inflammation : HUMIRA, ENBREL, REMICADE (anti-TNF) et STELARA (anti IL-12/23).

**Tableau XII : à l'échelle mondiale, les 20 médicaments avec le plus gros chiffre d'affaires (CA en \$bn, 2020)[34]**

RANG	PRINCEPS	MOLECULE	ENTREPRISE	CA (2020) (\$BN)	DATE LANC. (US)	NAT.
1	HUMIRA	adalimumab	AbbVie	20,4	2003	BLA
2	KEYTRUDA	pembrolizumab	MSD	14,4	2014	BLA
3	REVLIMID	lenalidomide	BMS	12,2	2005	CHE
4	ELIQUIS	apixaban	BMS	9,2	2012	CHE
5	EYLEA	afibercept	Regeneron/Bayer	8,3	2011	BLA
6	STELARA	ustekizumab	J&J	7,9	2009	BLA
7	OPDIVO	nivolumab	BMS	7,9	2014	BLA
8	BIKTAVRY	Bictegravir/emtricitabine; tenofovir/alaferamide fumarate	Gilead	7,3	2018	CHE
9	XARELTO	rivaroxaban	Bayer	6,9	2010	CHE
10	IMBRUVICA	ibrutinib	AbbVie	6,6	2013	CHE
11	ENBREL	etanercept	Amgen/Pfizer	6,4	1998	BLA
12	PREVNAR 13	Pneumococcal vaccine	Pfizer	5,9	2010	BLA
13	IBRANCE	pablociclib	Pfizer	5,4	2015	BLA
14	AVASTIN	bevacizumab	Roche	5,3	2004	BLA
15	TRULICITY	dulaglutide	Eli Lilly	5,1	2014	BLA
16	OCREVUS	ocrelizumab	Roche	4,6	2017	BLA
17	RITUXAN	rituximab	Roche	4,5	1997	BLA
18	XTANDI	enzalutamide	Astellas	4,3	2012	CHE
19	TAGRISSE	osimertinib mesylate	Astrazeneca	4,3	2015	CHE
20	REMICADE	infiximab	J&J	4,2	1998	BLA

Les antinéoplasiques anticorps monoclonaux sont la classe la plus fortement contributrice à cette croissance (+731 M€), avec notamment Keytruda®(Pembrolizumab) qui a fait l'objet de multiples extensions d'indications (cancer du sein, de l'oesophage...) et Darzalex®(Daratumumab) indiqué dans le traitement du myélome multiple.[35] (Tableau XIII)

**Tableau XIII : les 10 médicaments hospitaliers avec le montant remboursé le plus important étaient des biomédicaments [35]**

Rang	DCI	Montant remboursé	Evolution (%) / 2021	Montant/UCD moyen
1	PEMBROLIZUMAB	1 429 767 638 €	+21 %	2 597 €
2	DARATUMUMAB	723 438 038 €	+51 %	4 089 €
3	NIVOLUMAB	435 642 560 €	-3 %	2 133 €
4	IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE	328 043 095 €	+32 %	757 €
5	OCRELIZUMAB	195 554 938 €	+26 %	5 371 €
6	BEVACIZUMAB	160 297 806 €	+4 %	394 €
7	ECULIZUMAB	157 295 247 €	-12 %	3 351 €
8	ATEZOLIZUMAB	150 092 863 €	+90 %	3 395 €
9	TRASTUZUMAB EMTANSINE	140 228 768 €	-1 %	2 129 €
10	TRASTUZUMAB	137 642 624 €	-20 %	682 €



En général le développement des produits issus de la biotechnologie est un processus compliqué et difficile ce qui est à l'origine des coûts faramineux nécessaires pour la mise à disposition de ces biomédicaments.[36]

L'intercontinental marketing Heath services (IMS) évalue le marché des biomédicaments à plus de 165 milliards de dollars en 2015. La réduction de ces dépenses de santé dans le domaine de la biotechnologie paraît prioritaire. C'est dans ce climat que viennent se développer les médicaments dits biosimilaires. L'arrivée des biosimilaires visant les pathologies coûteuses telles que le cancer a un double intérêt économique:[36]

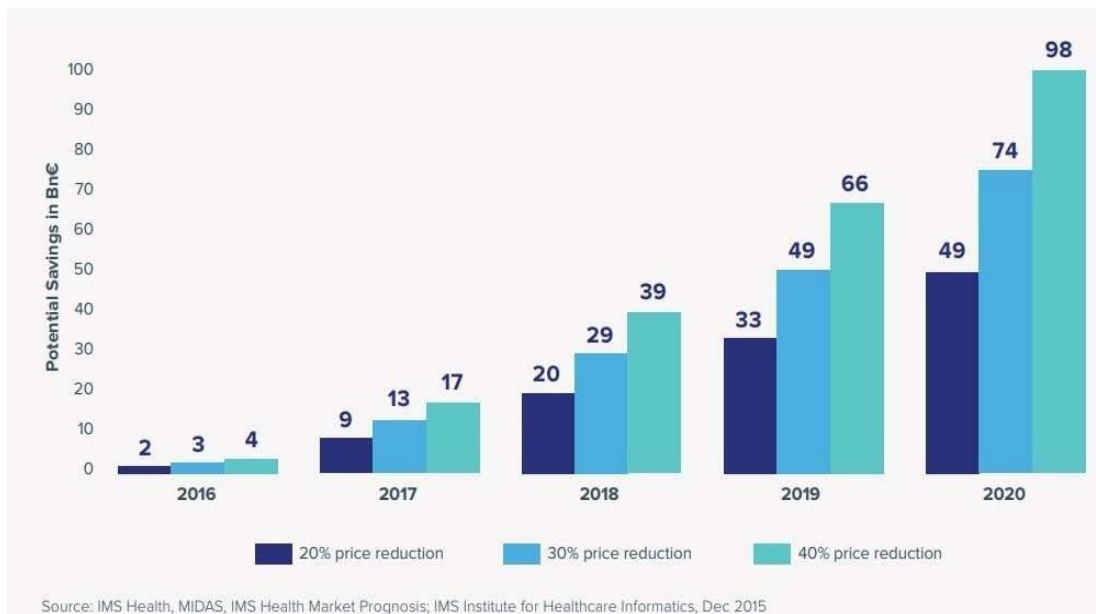
A court terme : elle élargit l'offre en proposant des médicaments similaires à un prix inférieur pour ce qui est des biologiques dispensés en pharmacie d'officine et elle stimule la compétition en faisant baisser les prix du princeps.

À long terme : elle pousse les laboratoires d'innovation à poursuivre leurs recherches et à développer les innovations futures.

La perspective d'options plus abordables qui sont sans danger et efficace ouvre des opportunités pour les systèmes de santé afin d'élargir l'accès aux produits biologiques pour plus de patients, de libérer des ressources pour l'investissement dans de nouveaux domaines, et porter secours aux budgets des soins de santé qui font pression.

Les économies cumulées aux systèmes de santé dans les marchés de l'Union européenne (UE) et aux États-Unis, à la suite de l'utilisation de biosimilaires, ont dépassé 50 milliards d'euros de 2016 à 2020 et ont atteint 100 milliards d'euros.(Figure 20)

**Figure 20 : Économies grâce aux biosimilaires aux Etats-Unis, en Allemagne, en France, au**



**Royaume-Uni, en Italie et en Espagne [37].**

## **2. Les biosimilaires commercialisés dans l'UE [38].**

Soixante-sept (67) spécialités biosimilaires étaient autorisées et/ou commercialisées dans l'UE en février 2022 (Tableau XIV). Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité a été considéré pour chacun d'eux comparable à celui des spécialités de référence et il a été conclu que, comme pour les médicaments de référence, le rapport bénéfice/ risque de ces spécialités biosimilaires était favorable. [39]

Ces biosimilaires peuvent être utilisés directement dans le traitement d'une pathologie ou indirectement pour traiter les différents effets en rapport avec la prise en charge thérapeutique des cancers [40-41].

L'expiration des brevets de plusieurs médicaments biologiques a contribué au développement des biosimilaires, qui se sont continuellement introduits sur le marché. Dans les

années à venir, on s'attend à ce que d'autres médicaments biosimilaires voient le jour, chose qui va être accompagnée d'une réduction des coûts de traitement et d'une augmentation de l'accessibilité des patients à la thérapie biologique, avec un impact positif sur la santé publique.[40-42-43]

**TableauXIV : Produits biosimilaires autorisés dans l'UE (février 2022) [24]**

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Laboratoire	Date autorisation
Adalimumab	Humira	Hulio	Mylan S.A.S.	17/09/2018
		Hukyndra	Stada Arzneimittel AG	15/11/2021
		Libmyris	Stada Arzneimittel AG	15/11/2021
		Hyrimoz	Sandoz GmbH	26/07/2018
		Idacio	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	02/04/2019
		Hefiya	Sandoz GmbH	26/07/2018
		Yuflyma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	11/02/2021
		Amsparity	Pfizer Europe MA EEIG	13/02/2020
		Imraldi	Samsung Bioepis NL B.V.	24/08/2017
		Amgevita	Amgen Europe B.V.	21/03/2017
Bevacizumab	Avastin	Zirabev	Pfizer Europe MA EEIG	14/02/2019
		Equidacent	Centus Biotherapeutics Europe Limited	24/09/2020
		Aybintio	Samsung Bioepis NL B.V.	19/08/2020
		Mvasi	Amgen Technology (Ireland) UC	15/01/2018
		Onbevzi	Samsung Bioepis NL B.V.	11/01/2021
		Almysys	Mabxience Research SL	26/03/2021
		Oyavas	STADA Arzneimittel AG	26/03/2021
Enoxaparine	Clexane	Inhixa	Techdow Pharma Netherlands B.V.	15/09/2016
Epoetin alfa*	Eprex	Binocrit	Sandoz GmbH	28/08/2007
		Epoetin Alfa Hexal	Hexal AG	27/08/2007
		Abseamed	Medice Arzneimittel Pütter GmbH Co. KG	27/08/2007
Epoetin zeta*	Eprex	Retacrit	Pfizer Europe MA EEIG	18/12/2007
		Silapo	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Etanercept	Enprel	Erelzi	Sandoz GmbH	23/06/2017
		Nepexto	Mylan IRE Healthcare Limited	20/05/2020
		Benepali	Samsung Bioepis NL B.V.	13/01/2016
Filgrastim	Neupogen	Accofil	Accord Healthcare S.L.U.	17/09/2014
		Zarzio	Sandoz GmbH	6/02/2009
		Filgrastim Hexal	Hexal AG	6/02/2009
		Nivestim	Pfizer Europe MA EEIG	7/06/2010
		Tevagrastim	Teva GmbH	15/09/2008
		Ratiograstim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
		Grastofil	Accord Healthcare, SLU	17/10/2013

Follitropine alfa	GONAL-f	Ovaleap	Theramex Ireland Limited	27/09/2013
		Bemfola	Gedeon Richter Plc.	26/03/2014
Infliximab	Remicade	Inflectra	Pfizer Europe MA EEIG	10/09/2013
		Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
		Flixabi	Samsung Bioepis NL B.V.	26/05/2016
		Zessly	Sandoz GmbH	18/05/2018
Insuline aspart	NovoRapid	Insulin aspart Sanofi	Sanofi-aventis groupe	25/06/2020
		Kixelle	Mylan IRE Healthcare Limited	05/02/2021
Insuline glargine	Lantus	Abasaglar (ex Abasria)	Eli Lilly Nederland B.V.	09/09/2014
Insuline lispro	Humalog	Semglee	Mylan S.A.S	23/03/2018
		Insulin lispro Sanofi	Sanofi-aventis groupe	18/07/2017
Pegfilgrastim	Neulasta	Fulphila	Mylan S.A.S	20/11/2018
		Cegfila (ex Pegfilgrastim Mundipharma)	Mundipharma Corporation (Ireland) Limited	19/12/2019
		Grasustek	Juta Pharma GmbH	20/06/2019
		Nyvepria	Pfizer Europe MA EEIG	18/11/2020
		Pelgraz	Accord Healthcare S.L.U.	21/09/2018
		Ziextenzo	Sandoz GmbH	22/11/2018
Ranibizumab	Lucentis	Pelmeg	Mundipharma Corporation (Ireland) Limited	20/11/2018
		Byooviz	Samsung Bioepis NL B.V.	18/08/2021
Rituximab	Mabthera	Riximyo	Sandoz GmbH	15/06/2017
		Rixathon	Sandoz GmbH	15/06/2017
		Truxima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
		Ruxience	Pfizer Europe MA EEIG	01/04/2020
		Ritemvia	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
		Blitzima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz GmbH	12/04/2006
Teriparatide	Forsteo	Movymia	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
		Livogiva	Theramex Ireland Limited	27/08/2020
		Terrosa	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Trastuzumab	Herceptin	Zercepac	Accord Healthcare S.L.U.	27/07/2020
		Trazimera	Pfizer Europe MA EEIG	26/07/2018
		Ontruzant	Samsung Bioepis NL B.V.	15/11/2017
		Ogivri	Mylan S.A.S	12/12/2018
		Herzuma	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	08/02/2018
Kanjinti	Amgen Europe B.V.	16/05/2018		

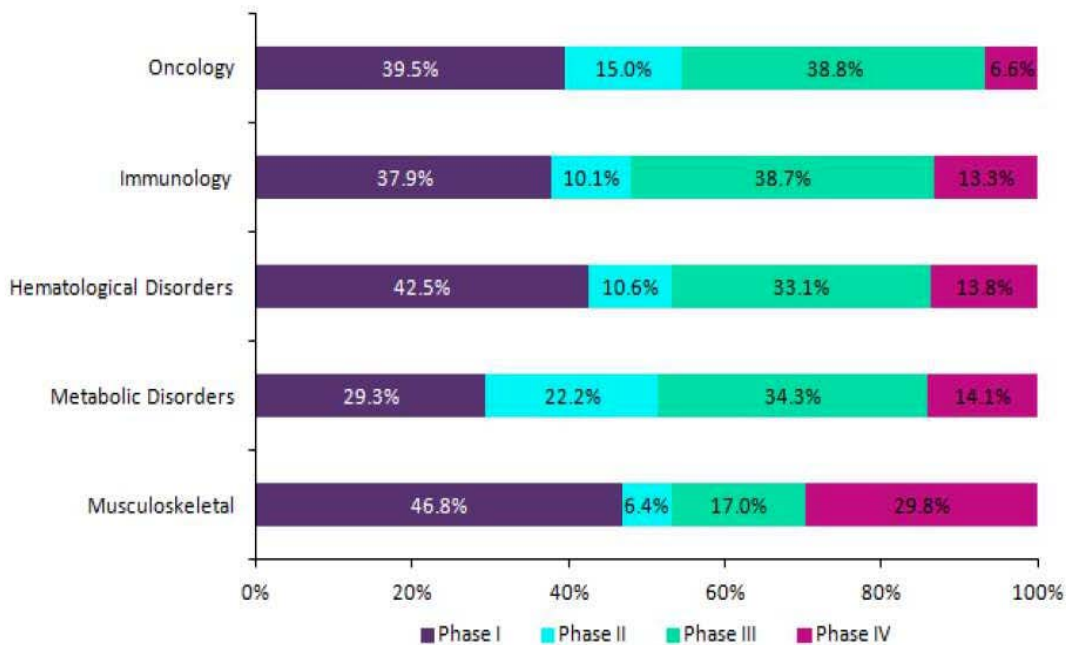
Voir table 1 : Principaux médicaments biologiques autorisés dans l'UE

\*Biosimilaires d'Epex (époétine alfa)

\*\* Voie centralisée uniquement. Un nombre limité de produits a été autorisé par voie nationale (ex : Enoxaparine)

### 3. Aires thérapeutiques ciblées :

Les biomédicaments et leurs biosimilaires permettent d'apporter une réponse thérapeutique dans de nombreux domaines, aussi bien dans le traitement que dans la prévention de pathologies. En 2018, la majorité des essais sur les biosimilaires en cours de développement étaient réalisées dans le domaine de l'oncologie principalement, suivi par l'immunologie et l'hématologie, les troubles métaboliques et les pathologies musculosquelettiques.



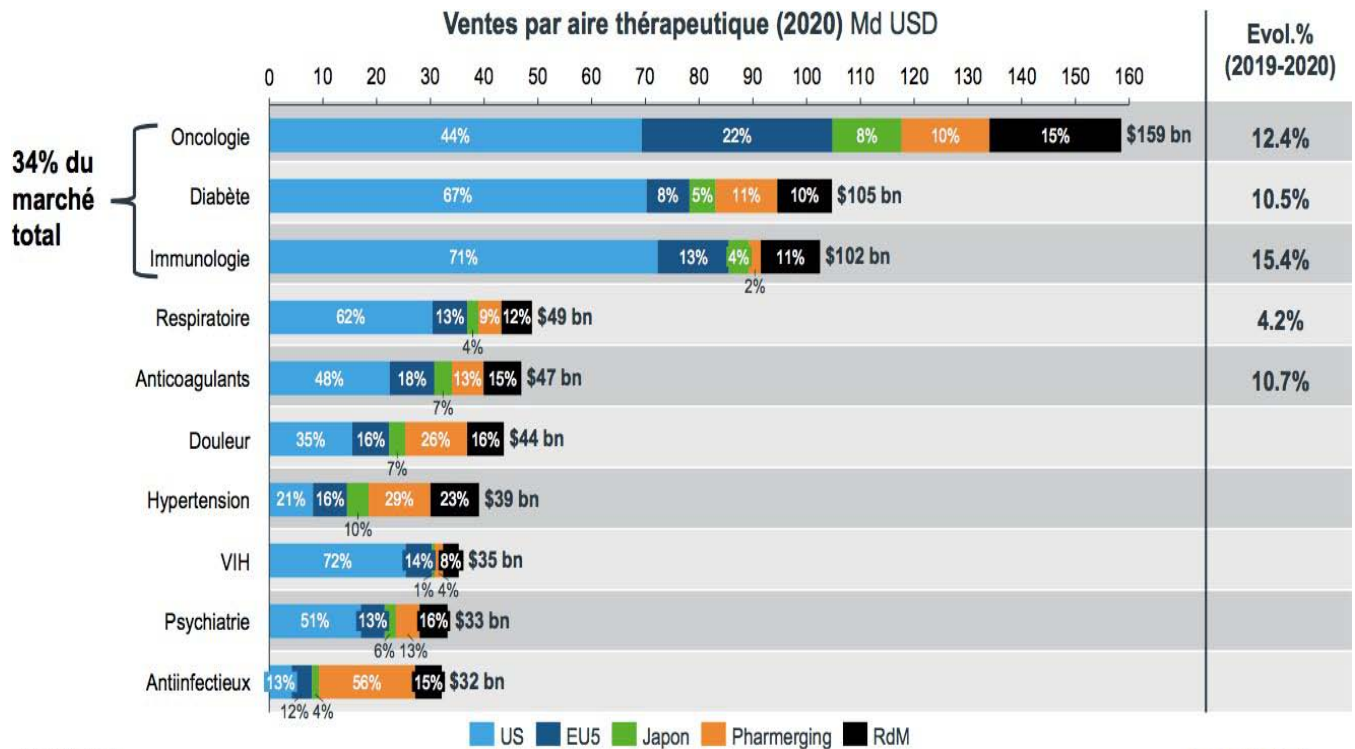
Source: GlobalData

© GlobalData

**Figure 21 : Biosimilaires en cours de développement selon les aires thérapeutiques en décembre 2018 [44]**

Ainsi, d'après IQVIA, le marché de l'immunologie (constitué principalement d'anticorps monoclonaux) aurait dépassé 100 milliards de \$ en 2020, avec une croissance de 15% par rapport à 2019, et cela malgré la crise COVID. [45]

On constate également que 70% de ce marché se trouve aux États-Unis et seulement 13% dans les 5 pays les plus développés d'Europe (EU5). Le marché de l'industrie pharmaceutique pesant 1 094 milliards de \$ au total en 2020 (Figure 22), l'immunothérapie représente environ 10% de celui-ci (102 milliards de \$ en 2020).



Croissance en LCUS  
Source : IQVIA MIDAS CMA Trim3 2020, pdts sur prescription



**Figure 22 : Répartition du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique par aires thérapeutiques et par régions du monde, en 2020 en milliards de \$ [45]**

Ces données sont confirmées par Evaluate Pharma, qui estime également que le marché total de l'immunologie s'élevait à environ 100 milliards de \$ en 2020. Parmi celui-ci, les anti-TNF(u) représentaient 40 milliards de \$ en 2020. [34]

En 2020, il se décompose de la manière suivante [34] :

- Environ 58 \$ milliards de revenus pour la polyarthrite rhumatoïde
- Environ 20 \$ milliards pour le psoriasis
- Environ 13 \$ milliards pour la maladie de Crohn et 7\$ milliards pour la rectocolitehémorragique
- Environ 4 \$ milliards pour le rhumatisme psoriasique
- Environ 2 \$ milliards pour les spondyloarthrites

C'est évidemment un marché colossal pour l'industrie pharmaceutique qui devrait aller grandissant dans les années et décennies à venir. L'augmentation de l'espérance de vie, l'accroissement de l'exposition aux facteurs de risques (conditions de vie, stress, facteurs environnementaux) ainsi que des facteurs génétiques favoriseraient l'émergence de ces maladies. [46]

#### **4. Etat des lieux au Maroc :**

Le marché marocain offre une variété de médicaments biologiques, dont la plupart sont pris en charge par le système d'assurance maladie[47]. La croissance significative des biosimilaires au Maroc, marquée par une augmentation du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique de 2015 à 2019, a été soutenue par l'obtention d'autorisations de commercialisation pour plusieurs médicaments biologiques, y compris des biosimilaires.



**Tableau XV : Liste des médicaments biologiques disponibles au Maroc et leur prise en charge par le système d'assurance maladie [4]**

<b>Table 1: list of biological drugs available in Morocco and their coverage by the health insurance system</b>							
<b>Therapeutic class</b>	<b>Active substance</b>	<b>Reference biological drug</b>		<b>Biosimilar drug</b>			
		<b>Brand name</b>	<b>Coverage</b>	<b>Brand name</b>	<b>Coverage</b>		
Antineoplastic and immunomodulating agents	Adalimumab	Humira™	Yes*	Amgevita™	Yes*		
	Bevacizumab	Avastin™	Yes	Ypeva™	Yes		
	Etanercept	Enbrel™	Yes				
	Infliximab	Remicade™	Yes	Remsima™	Yes		
	Rituximab	Mabthera™	Yes	Zelva™	Yes		
	Pegfilgrastim	Neulastim™	Yes*				
	Filgrastim	Neupogen™	Yes	Nivestim™	Yes*		
				Zarzio™	Yes		
		Trastuzumab	Herceptin™	Yes	Herzuma™	Yes	
			Kadcyla™	No	Kanjinti™	No	
Antithrombotic agents	Enoxaparin	Lovenox™	Yes	Flumax™	Yes		
				Novex™	Yes		
Sex hormones and modulators of the genital system	Follitropin Alfa	Gonal-f™	Yes				
Systemic hormonal preparations	Somatropin	Genotropine™	Yes	Omnitrope™	Yes		
		Norditropine™	Yes*				
		Umatrope™	Yes				
		Saizen Click Eazy™	No				
Antianemic preparations, erythrocyte growth factors	Epoetin	Eprex™	Yes*	Binocrit™	Yes*		
		Recormon™	Yes*	Epotin™	Yes		
		Aranesp™	Yes	Hemax™	Yes		
				Potex™	Yes		
Insulins and analogues	Insulins	Actrapid™	Yes	Basalog™	Yes		
		Apidra™	Yes*	Insulet™	Yes		
		Humalog™	Yes*	Biosulin™	Yes		
		Insulatard™	Yes				
		Lantus™	Yes*				
		Levemir™	Yes*				
		Mixtard™	Yes				
		Novomix™	Yes				
		Novorapid™	Yes				
		Toujeo™	No				
	Umuline™	Yes					
Immunoglobulins	Normal human immunoglobulin	Tegeline™	Yes				
			Clairyg™	Yes			
			Immunoglobuline normale IV LFB-CNTS™	Yes			
			Gammanorm™				
			IG Vena™	No			
			Octagam™	No			
				Yes*			
			Human anti-D immunoglobulin	Rhesonativ™	Yes	Immunorho™	Yes
						Natead™	Yes
						Rhophylac™	Yes
	Human hepatitis B immunoglobulin	Immuno HBs™	No				
	Tetanus immunoglobulin	Antitoxine™	Yes*				

\*Not covered in some forms

## **IV- Discussion des résultats :**

Nous avons présenté les résultats de la première étude menée au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech concernant la prescription des biomédicaments au niveau des services de médecine.

Au terme de la collecte de ces données par le biais d'une fiche d'exploitation, il s'avère que la population de notre échantillon était en majorité masculine âgée de 44ans en moyenne, mariée avec des enfants, et analphabète pour 41 % d'entre elle.

En ce qui concerne les conditions générales de vie, la majorité des patients vivent dans un milieu urbain et la plupart d'entre eux bénéficiait d'une couverture sociale.

Quant aux antécédents, les trois quarts des patients ont déclaré avoir des antécédents médicaux de pathologies chroniques ou chirurgicaux.

Au sujet de leur maladie, la majorité des patients ont une durée d'évolution de leur pathologie supérieure à 6mois. En ce qui concerne le mode d'évolution, la moitié des patients présentaient une stabilité de leur état sous traitement médical.

Dans le cadre de notre étude, menée sur un échantillon de 989 médicaments prescrits à des patients hospitalisés dans divers services de médecine, nous avons observé que 5 % de ces médicaments sont des biomédicaments.

L'ensemble des biomédicaments analysés se sont révélés être des biomédicaments de référence, sans la présence d'aucun biosimilaire. Toutefois, pour obtenir une vue d'ensemble globale de l'utilisation des biosimilaires à l'échelle internationale et pour établir des comparaisons pertinentes avec d'autres études portant sur ces médicaments, il est essentiel de mettre nos résultats en perspective en les confrontant à des recherches similaires menées dans diverses régions du monde. Cette comparaison permettra de mieux comprendre les variations et les tendances dans l'adoption des biosimilaires, tout en tenant compte des différences régionales et nationales qui peuvent influencer les choix thérapeutiques en matière de médicaments biologiques.

## 1- Attitudes de la prescription des biosimilaires :

Dans l'étude de **Danese et al.**, 61 % des gastro-entérologues avaient peu ou pas du tout confiance en l'utilisation des biosimilaires ; 26 % se sentaient suffisamment confiants, 8 % se sentaient très confiants et 5 % se sentaient totalement confiants. Lorsque l'enquête a été répétée un an après que les biosimilaires soient devenus disponibles en Europe, la confiance avait augmenté. En 2016, 19,5 % des gastro-entérologues avaient peu ou pas du tout confiance en utilisant des biosimilaires ; 33,9 % se sentaient suffisamment confiants, 17,8 % se sentaient très confiants et 28,8 % se sentaient totalement confiants [48,49].

Dans les études de **Beck et al.** et **van Overbeeke et al.** , environ 7 % des rhumatologues avaient prescrit au moins 1 biosimilaire [50,51].

Dans l'étude de **Pasina et al.**, 51 % des cliniciens prescrivaient des biosimilaires uniquement à des patients biologiquement naïfs, tandis que 25 % prescrivaient également des biosimilaires à des patients ayant déjà été exposés à des médicaments biologiques [52].

Plus de 50 % des médecins prescrivaient des biosimilaires selon les études de **Hallersten et al.** et **Kellner et al.** [53,54].

Dans l'étude de **Narayanan et al.**, 60 % des rhumatologues ont déclaré une forte probabilité de prescrire des biosimilaires, mais ils ont également indiqué qu'ils limiteraient leur utilisation à une petite population de patients au départ. Les années d'expérience en pratique n'ont pas affecté de manière significative les préférences de prescription. Cependant, une proportion plus élevée (57 %) des rhumatologues ayant plus de 20 ans d'expérience en pratique ont identifié le manque de données à long terme sur les biosimilaires comme un obstacle clé à la prescription [55].

Une utilisation limitée de biosimilaires dans un petit groupe de patients sélectionnés a également été signalée par 38 % des répondants dans l'étude de **Barsell et al.** [56].

Les biosimilaires étaient toujours largement considérés comme des traitements de deuxième ligne, principalement prescrits aux patients biologiquement naïfs. Quatre-vingt-huit pour cent des gastro-entérologues dans l'étude de **Sullivan et al.** et 95 % des rhumatologues dans celle de **Waller et al.** préféraient prescrire un biomédicament à un biosimilaire en tant que traitement de première intention pour les MICI ou les maladies rhumatismales, respectivement. En conséquence, les biosimilaires représentaient seulement 13 % et 10 % des traitements biologiques prescrits par les médecins dans les études de **Sullivan et al.** et **Waller et al.** [57,58].

Dans l'étude de **Gibofsky et al.**, 66 % des rhumatologues étaient susceptibles de commencer un traitement par biosimilaire uniquement chez des individus biologiquement naïfs [59].

Les spécialistes prescrivaient également principalement des biosimilaires à des patients biologiquement naïfs dans les études de **O'Callaghan et al.**, **Chapman et al.** et **Baji et al.** [60-62].

## 2- Lacunes dans la connaissance des biosimilaires :

Dans l'étude de **Pasina et al.**, seuls 22,9 % des médecins et 38,8 % des pharmaciens ont indiqué avoir une connaissance complète ou bonne des biosimilaires [52].

De même, dans l'étude de **Cassar et al.**, seuls 6 % des médecins étaient familiers avec la notion de biosimilarité, 35 % avaient une compréhension de base et 59 % ne pouvaient pas définir les biosimilaires ou n'en avaient jamais entendu parler [63].

Environ 55 % des rhumatologues dans l'étude de **Beck et al.** avaient peu de connaissances sur les biosimilaires ; le manque de connaissance était plus important chez les médecins en cabinet que chez les médecins en milieu hospitalier [51].

Une meilleure familiarité avec les biosimilaires a été signalée par 97 % des rhumatologues dans l'étude de **Kellner et al.**, mais seulement 48 % ont correctement identifié la définition d'un biosimilaire selon l'EMA [54].

Dans l'étude de **Sidikou et al.**, 61 % des médecins ont déclaré avoir de bonnes connaissances sur les biosimilaires et 70 % ont déclaré avoir un haut niveau de confiance dans l'utilisation des biosimilaires. Seulement la moitié des répondants avaient effectivement prescrit des biosimilaires au moment de l'enquête [64].

Dans l'étude de **Barsell et al.**, 62 % des dermatologues avaient une compréhension de base concernant les biosimilaires, 27 % ont déclaré une compréhension complète et 11 % ont déclaré n'avoir jamais entendu parler des biosimilaires. Parmi ceux qui ont déclaré avoir une compréhension complète des biosimilaires, 21 % ont incorrectement décrit un biosimilaire comme une copie générique d'une molécule biologique. [56]

De même, 21 % des participants dans l'étude de **O'Callaghan et al.** ont confondu les biosimilaires avec des médicaments biologiques génériques. Plus de pharmaciens ont déclaré avoir une meilleure familiarité avec les biosimilaires que les médecins généralistes (75,2 % contre 40,3 % ;  $P < 0,01$ ). [60]

Selon l'étude de **Van Overbeeke et al.**, les rhumatologues participants avaient déjà reçu des informations sur le lancement des biosimilaires et les expirations de brevets à partir de "sources différentes et équilibrées". [50]

Dans l'étude de **Cohen et al.**, 55 % des rhumatologues et 32,8 % des gastro-entérologues ignoraient que le Filgrastim biosimilaire était commercialisé et disponible. [65]

Selon l'étude de **Gibofsky et al.**, 84 % des rhumatologues étaient au courant de l'approbation du biosimilaire de l'infliximab, mais seulement 47 % et 34 % étaient au courant des approbations respectives des biosimilaires de l'adalimumab et de l'étaanercept. [59]

Dans l'étude de **Chapman et al.** , 75 % des cliniciens savaient que les biosimilaires étaient disponibles sur leur formulaire local. [61]

### **3- Préoccupations cliniques :**

Les cliniciens étaient hésitants concernant la sécurité, l'efficacité, l'extrapolation. La plupart des préoccupations en matière de sécurité portaient sur l'immunogénicité, c'est-à-dire la propension du biosimilaire à susciter une réponse immunitaire à son égard et à l'égard d'autres protéines apparentées.

Dans l'étude de **Pasina et al.**, 23 % des répondants estimaient que les biosimilaires présentaient un risque d'immunogénicité plus élevé que les biomédicaments, en raison d'essais d'approbation de qualité pauvre. [52]

Plus de 60 % des médecins dans les études de **Barsell et al.**, **Cohen et al.**, **Beck et al.** , **O'Callaghan et al.** et **Danese et al.** étaient également préoccupés par l'immunogénicité des biosimilaires [49,51,56,60,65]. Les préoccupations concernant l'immunogénicité ont diminué de 67 % à 27,1 % dans l'étude de **Danese et al.** sur une période de 2 ans. [48]

Les prestataires doutaient de la sécurité et de l'efficacité des biosimilaires dans le cadre d'indications extrapolées. L'extrapolation d'indication fait référence à l'approbation d'un biosimilaire pour des indications détenues par le biomédicament mais qui n'ont pas été directement évaluées lors des essais cliniques du biosimilaire.

Environ 39 % des rhumatologues dans l'étude de **van Overbeeke et al.** et 64 % des pharmaciens dans l'étude de **Adé et al.** étaient opposés à l'extrapolation d'indication. [50,66]

Dans l'étude de **Danese et al.** , 32,2 % des gastro-entérologues étaient opposés à l'extrapolation vers d'autres indications spécialisées (par exemple, rhumatologiques), et 25 % étaient opposés à l'extrapolation vers les MICI. [48]

Dans l'étude de **Baji et al.** , 65 % des cliniciens avaient des préoccupations concernant l'utilisation de biosimilaires dans la maladie de Crohn et 12 % étaient opposés à l'utilisation de biosimilaires en raison du manque de preuves issues d'essais contrôlés randomisés dans cette indication. [63]

Les médecins dans l'étude de **Beck et al.** ont cité les barrières les plus courantes à l'utilisation de biosimilaires, à savoir l'extrapolation de l'efficacité et de la sécurité à toutes les indications du biomédicaments (67,2 %) et le manque de données sur la tolérance à long terme (66,1 %). [51]

L'interchangeabilité et la substitution dirigée par la pharmacie ont également suscité des inquiétudes chez les prestataires. Un biosimilaire interchangeable, par définition, est censé produire le même résultat clinique que le produit de référence chez un patient donné ; certaines lois de certains États américains autorisent un biosimilaire interchangeable à être substitué au produit de référence au niveau de la pharmacie, sans notification au médecin du patient.

Dans l'étude de **Danese et al.** , seuls 44 % des répondants considéraient les biosimilaires comme interchangeables (une amélioration par rapport aux 6 % notés dans l'étude de **Danese et al.**), tandis que 39,9 % ne le faisaient pas en raison du manque de données étayant l'interchangeabilité [47,48]. De plus, 89,8 % étaient en désaccord avec la substitution automatique dirigée par la pharmacie du biomédicament par un biosimilaire. Des croyances similaires ont été notées dans les études de **Barsell et al.**, **Cassar et al.** et **O'Callaghan et al.** . [56,60,63]

Dans l'étude de **O'Callaghan et al.**, 61 % des médecins et 58 % des pharmaciens estimaient que la décision de la substitution devrait être uniquement celle du prescripteur. [60]

Dans l'étude de **Adé et al.** , 95 % des pharmaciens estimaient que le remplacement des biosimilaires par des biomédicaments relevait de la responsabilité conjointe du médecin et du pharmacien. [66]

Dans l'étude de **Cohen et al.** , 80 % des répondants ignoraient que l'interchangeabilité pouvait permettre une substitution dirigée par le pharmacien [65]. Une enquête américaine ultérieure menée par **Gibofsky et al.** a révélé que 71 % des rhumatologues étaient au courant de l'interchangeabilité, et 74 % ont indiqué qu'une désignation interchangeable serait très ou modérément importante [58]. Des attitudes positives à l'égard de l'interchangeabilité ont également été notées dans l'étude de **Chapman et al.** , dans laquelle plus de 90 % des médecins n'avaient aucune ou de légères préoccupations en matière de sécurité ou d'efficacité lors de la substitution des patients. [61]

#### **4- Programmes de formation sur les biosimilaires destinés aux prestataires de soins :**

L'auto-formation et les revues scientifiques étaient les deux principales sources de confiance en matière d'informations sur les biosimilaires aux États-Unis et en Europe. La discussion avec les collègues médecins et pharmaciens était également un moyen fiable d'obtenir des informations sur les biosimilaires.

D'autres sources d'éducation sur les biosimilaires comprenaient les documents promotionnels des fabricants, les programmes de formation continue et la participation à des conférences/séminaires. **O'Callaghan et al.** ont constaté de manière unique que les pharmaciens (44 %) étaient plus susceptibles que les spécialistes médicaux (13 %) et les



médecins généralistes (7 %) de consulter les documents promotionnels des fabricants pour en savoir plus sur le produit biosimilaire. [60]

**Danese et al.** était la seule enquête à noter les activités éducatives sur les biosimilaires. Dans l'ensemble, les gastro-entérologues ont trouvé les activités éducatives sur les biosimilaires favorables (56 %), inutiles (16 %), trop déroutantes (15 %) ou trop optimistes quant à la sécurité et à l'efficacité (13 %). Les activités éducatives exactes n'ont pas été définies. [48]

## **V- Limites de cette étude :**

Nous avons essayé, à travers ce travail, d'évaluer la prescription des biomédicaments dans les services de médecine au CHU de Marrakech, cependant l'interprétation des résultats doit se faire avec prudence à cause de plusieurs limites à savoir :

- Effet de prévalence : Les études transversales donnent une image instantanée de la prévalence des phénomènes étudiés, mais ne permettent pas de suivre l'évolution de ces phénomènes au fil du temps.
- Manque de données: L'absence d'informations sur les biomédicaments administrés à l'hôpital du jour ou prescrits en consultation empêche d'avoir une image complète de la prévalence de ces médicaments dans l'ensemble de l'établissement.



## RECOMMANDATIONS

Afin de promouvoir une utilisation plus répandue des biomédicaments en médecine, il est essentiel de susciter un engagement accru de la part des professionnels de la santé. Cette initiative implique la mise en œuvre de plusieurs recommandations :

1. **Formation continue** : Participer à des programmes de formation sur les biomédicaments.
2. **Documentation et ressources** : Mettre à disposition des ressources éducatives sur les biomédicaments.
3. **Sensibilisation à l'échelle locale** : Organiser des sessions locales pour discuter des avantages des biomédicaments et des biosimilaires.
4. **Intégration dans les protocoles de traitement** : Inclure des lignes directrices favorables aux biomédicaments dans les protocoles de traitement.
5. **Partage d'expérience entre pairs** : Faciliter le partage d'expérience entre professionnels de la santé.
6. **Collaboration avec les pharmaciens** : Travailler en collaboration avec les pharmaciens pour assurer une utilisation appropriée.

7. **Mises à jour régulières** : Fournir des informations régulières sur les nouveaux développements dans le domaine des biomédicaments.
8. **Inclusion dans les cursus de formation** : Plaider pour l'inclusion d'informations sur les biomédicaments dans les programmes de formation médicale.
9. **Soutien institutionnel** : Solliciter le soutien des institutions médicales pour promouvoir l'utilisation des biomédicaments.
10. **Études locales sur l'économie de la santé** : Encourager la réalisation d'études locales sur l'impact économique des biosimilaires.





## CONCLUSION

Les biomédicaments représentent une avancée significative dans le traitement de diverses pathologies, offrant souvent des options thérapeutiques plus ciblées et efficaces.

Notre étude a mis en évidence une prévalence limitée à 5% de la prescription des biomédicaments dans les services de médecine au CHU de Marrakech, il est important de souligner que cette proportion pourrait évoluer dans le futur en raison de leur utilisation en tant que traitement de première intention dans plusieurs pathologies.

Les défis liés aux coûts, à la disponibilité et à la formation des professionnels de la santé doivent également être pris en considération pour une intégration plus large des

biomédicaments dans les protocoles de traitement. En collaborant avec les parties prenantes, y compris les praticiens, les responsables politiques et l'industrie pharmaceutique, il est possible de mettre en œuvre des initiatives visant à optimiser l'utilisation des biomédicaments et à améliorer les résultats cliniques pour les patients.

Les biosimilaires, en tant que versions similaires de médicaments biologiques déjà autorisés, offrent une alternative plus abordable sans compromettre l'efficacité ni la sécurité. Cela permet ainsi de garantir un accès équitable, des pratiques cliniques optimales et des résultats positifs pour les patients.

L'adoption progressive des biomédicaments et des biosimilaires pourrait contribuer à l'amélioration des soins de santé, nécessitant une collaboration continue entre les professionnels de la santé, les chercheurs et les décideurs pour surmonter les obstacles actuels et maximiser les bénéfices potentiels de cette classe thérapeutique émergente.



# RÉSUMÉS

## Résumé

**Introduction :** Les médicaments biologiques et les biosimilaires ont considérablement révolutionné la prise en charge et l'évolution de nombreuses maladies chroniques.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence de la prescription des biomédicaments dans les services de médecine du CHU de Marrakech.

**Matériels et Méthodes :** Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive dans les services de médecine du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 7 mois allant de Novembre 2022 jusqu'à Mai 2023. L'étude a porté sur les prescriptions faites pour les patients hospitalisés dans les services de médecine du CHU Mohammed VI de Marrakech.

**Résultats :** Dans le cadre de notre recherche, portant sur un échantillon de 989 médicaments prescrits à 224 patients hospitalisés dans divers services de médecine du CHU de Marrakech, nous avons constaté que 5 % de ces médicaments étaient des biomédicaments, sans présence de biosimilaires. L'intégralité des biomédicaments étaient remboursables. Le biomédicament le plus fréquemment prescrit était le Lovenox, représentant 63,2 % des biomédicaments prescrits et ayant été prescrit dans neuf services de médecine.

**Conclusion :** L'intégration étendue des biomédicaments dans les protocoles de traitement nécessite une gestion proactive des défis liés aux coûts, à la disponibilité et à la formation des professionnels de la santé. La promotion des biosimilaires, en tant qu'alternative abordable aux médicaments biologiques autorisés, offre la possibilité d'assurer un accès équitable et d'améliorer les résultats cliniques.

## Abstract

**Introduction:** Biologic drugs and biosimilars have significantly revolutionized the management and course of numerous chronic diseases.



The objective of our study is to assess the prevalence of biologic drugs' prescription in the medical services of the University Hospital of Marrakech.

**Materials and Methods:** This is a cross-sectional descriptive study held in the medical services of the University Hospital of Marrakech, over a period of 7 months from November 2022 to May 2023. The study focused on prescriptions issued to hospitalized patients in the medical services.

**Results:** In our research, involving a sample of 989 prescribed medications for 224 hospitalized patients in various medical services of the University Hospital of Marrakech, we found that 5% of these medications were biologic drugs, with no presence of biosimilars. All identified biologic drugs were reimbursable. The most frequently prescribed biologic drug was Lovenox, representing 63.2% of the prescribed biologic drugs and being prescribed in nine medical services.

**Conclusion:** The extensive integration of biologic drugs into treatment protocols requires proactive management of challenges related to costs, availability, and healthcare professionals' training. Promoting biosimilars as an affordable alternative to authorized biologic drugs offers the opportunity to ensure equitable access and improve clinical outcomes.

ملخص

**مقدمة:** أحدثت الأدوية البيولوجية والبدائل الحيوية ثورة كبيرة في علاج العديد من الأمراض المزمنة.

الهدف من دراستنا هو تقييم مدى انتشار وصف الأدوية البيولوجية في المصالح الطبية بالمركز الاستشفائي الجامعي بمراكش.

**مواد وطرق:** هذه دراسة مقطعية ذات هدف وصفي تخص المصالح الطبية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 7 أشهر تمتد من نوفمبر 2022 إلى مايو 2023. ركزت الدراسة على الوصفات الطبية الصادرة للمرضى المقيمين بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

**النتائج:** في سياق بحثنا، الذي شمل عينة من 989 دواء موصوفا لـ 224 مريضا في مختلف المصالح الطبية بالمركز الاستشفائي الجامعي بمراكش، وجدنا أن 5٪ من هذه الأدوية كانت أدوية بيولوجية، مع عدم وجود بدائل حيوية. جميع الأدوية البيولوجية التي تم تحديدها كانت قابلة للتعويض. كان الدواء البيولوجي الأكثر وصفاً هو لوفينوكس (Lovenox)، حيث مثل 63.2% من الأدوية البيولوجية الموصوفة وتم وصفه في تسع مصالح طبية.

**الخاتمة:** يتطلب ادماج الأدوية البيولوجية بشكل واسع في بروتوكولات العلاج إدارة استباقية لمواجهة التحديات المتعلقة بالتكلفة والتوافر وتدريب متخصصي الرعاية الصحية. التشجيع على البدائل الحيوية، كخيار بديل ميسور التكلفة للأدوية البيولوجية المرخصة، يفتح الباب أمام فرصة لضمان الوصول العادل وتحسين النتائج السريرية.



# ANNEXE

Service :

Date :

## Fiche d'exploitation

### I. Patient :

Nom: IP :  
Prénom : Tel :

#### 1- Données épidémiologiques :

- Age :      ans
  - Sexe : M       F
  - Niveau d'étude :
  - Statut marital :
  - Origine : rurale      ure
  - Lieu de résidence :
  - Profession :
  - Niveau socio-économique :
  - Couverture sociale : oui       non
- Si oui le type :

#### 2- Données cliniques :

- Motif d'hospitalisation :
- ATCDs :
- Durée d'évolution de la pathologie :
- Evolution sous traitement :

Bonne       Stationnaire       Aggravation

## II. Médicaments :

Médicament (M)	Nom commercial	DCI	Forme galénique	Dose unitaire	Voie d'administration	Fréquence de la prise	Moment de la prise	Durée du traitement
M1								
M2								
M3								
M4								
M5								
M6								
M7								
M7								
M9								
M10								



# BIBLIOGRAPHIE

**1. European Medicines Agency (EMA)**

Biosimilar medicines: Overview. Disponible sur: (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>)

**2. European Commission.**

2019 IQVIA Report—The Impact of Biosimilar Competition in Europe. 2020. Disponible sur: ([https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-01/biosimilar\\_competition\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-01/biosimilar_competition_en_0.pdf))

**3. France BioLead.**

L'association pour la production de biomédicaments en France. Dossier de presse. Disponible sur :(<https://www.leem.org/sites/default/files/2022-12/Dossier%20de%20presse%20France%20BioLead.pdf>)

**4. Zaoui S, Habchane A, Khatem S, Alioua A.**

Biotechnology-derived drugs: how far has Morocco come?Pan Afr Med J. 2022; 43: 159

**5. Prugnaud J-L.**

Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificités. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2008 ; 66 : 206-11.

**6. Décret no 02-14-841 (5 août 2015).**

Ministère de la santé.

**7. European Medicines Agency (EMA).**

Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. 2019. Disponible sur : ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf))

**8. Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM).**

Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Paris : ANSM, 2016. Disponible sur : (<https://biogaran.fr/wp-content/uploads/2021/03/1.-Rapport-biosimilaires-2mai2016.pdf>)

**9. Knezevic I, Griffiths E.**

WHO standards for biotherapeutics, including biosimilars: an example of the evaluation of complex biological products. Ann N Y Acad Sci . 2017 Nov;1407(1):5-16

**10. Adoption des médicaments biosimilaires au Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon - La Seyne-sur-Mer.**

Thèse de doctorat en pharmacie soutenue publiquement le 08 Octobre 2020 Par M. Iliou Thomas. Aix-Marseille université

**11. Nowicki M.**

Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res* . 2007;30(5):267-72

**12. Roger SD.**

Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrology (Carlton)* . 2006 Aug;11(4):341-6

**13. Validation du procédé de fabrication des biomédicaments : quelles sont les exigences réglementaires et les recommandations ? Exemples d'approches et de stratégies employées dans le cadre de la production d'anticorps monoclonaux**

Thèse de doctorat en pharmacie soutenue publiquement le 19 Mai 2017 Par Mme. Baccouchi Sonia Université de Rouen

**14. Carbonnel F.**

Apport des biosimilaires et des nouvelles biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Disponible sur :

([https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/315\\_322\\_Carbonnel.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/315_322_Carbonnel.pdf))

**15. Ferrer-Miralles N , Saccardo P , Corchero JL , Zhikun Xu , and García-Fruitós E.**

General Introduction: Recombinant Protein Production and Purification of Insoluble Proteins. *Methods Mol Biol* . 2015:1258:1-24

**16. AMGEN Inc. France (Applied Molecular Genetics)**

Les biosimilaires. Disponible sur: (<http://www.amgen.fr/fr-FR/science/biosimilaires>)

**17. Altman J-J, Chevalier N, Delemer B, Travert F, Benabbad I.**

Développement des biosimilaires de l'insuline : exemple de l'insuline glargine LY2963016LY2963016 insulin glargine: The first biosimilar insulin approved in the European Union. *La Presse Médicale*. oct 2018;47(10):854-66

**18. Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires : un équivalent du biomédicament de référence ou un générique biologique ?**

Thèse de doctorat en pharmacie soutenue publiquement le 06 Avril 2012 Par Mme. Déborah PINHEIRO Université de Lorraine

**19. European Medicines Agency (EMA).**

New guide on biosimilar medicines for healthcare professionals. 2017. Disponible sur : (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-guide-biosimilar-medicines-healthcare-professionals-increasing-understanding-biosimilar>)



medicines\_en.pdf)

**20. Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM).**

REMICADE® (influximab) : modification des indications et renforcement des contre-indications et mises en gardes. Disponibles sur : (<https://archive.anism.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/REMICADE-R-influximab-modification-des-indications-et-renforcement-des-contre-indications-et-mises-en-gardes>)

**21. Ratanji K, Derrick J, Dearman R, Kimber I.**

Immunogenicity of therapeutic proteins: Influence of aggregation. J Immunotoxicol. 6 août 2013;11

**22. Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM).**

Nos missions – Médicaments biosimilaires. Disponible sur : (<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires>)

**23. Lechat P.**

Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques. Bull Acad Natl Med. 2020 Oct; 204(8): 877-883

**24. Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM).**

Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Février 2022. Disponible sur : (<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>)

**25. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN**

Établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments JO L 136 du 30.4.2004, p.1

**26. Schaeffer T.**

Biosimilaires Espoir ou crainte ? Rhumatos 2015 mai ;12(17) : 2-10.

**27. World Health Organization (WHO),**

Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines On Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 60ème réunion de WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19-23 Octobre 2009. Disponible sur :

([https://nmra.gov.lk/images/PDF/guideline/guidelines\\_upload\\_2019\\_07\\_30/who\\_guideline\\_01.pdf](https://nmra.gov.lk/images/PDF/guideline/guidelines_upload_2019_07_30/who_guideline_01.pdf))

**28. La réglementation européenne et américaine des médicaments Biosimilaires.**

Thèse de doctorat en pharmacie Soutenue publiquement le 07 mai 2013 Par M. Koussayla BOUKHALFA université de Lille

**29. Le Pen C.**

Les Biosimilaires en 15 questions. Avril 2014. Disponible sur : (<https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>)

**30. European Medicines Agency (EMA).**

Guideline on similar biological medicinal products. 23 October 2014. Disponible sur : ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf))

**31. Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS)**

Le point chiffré du GERS. Mars 2014. Disponible sur : (<https://www.gie-gers.fr/wp-content/uploads/2015/02/Point-Chiffre-GERS-Mars2014.pdf>)

**32. Étude LEEM ADL (Les entreprises du médicament, Le Comité biotechnologies).**

Optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique. Disponible sur : ([https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/1\\_50.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/1_50.pdf))

**33. Lanthier M, Behrman R, Nardinelli C.**

Economic issues with follow-on protein products. Nat Rev Drug Discov . 2008 Sep;7(9):733-7

**34. EvaluatePharma.**

World Preview 2020, Outlook to 2026. 13th Edition - July 2020. Disponible sur : ([https://fondazionecerm.it/wp-content/uploads/2020/07/EvaluatePharma-World-Preview-2020\\_0.pdf](https://fondazionecerm.it/wp-content/uploads/2020/07/EvaluatePharma-World-Preview-2020_0.pdf))

**35. Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS)**

Le point chiffré du GERS. Mars 2014. Disponible sur : (<https://www.gie-gers.fr/wp-content/uploads/2015/02/Point-Chiffre-GERS-Mars2014.pdf>)

**36. Girault D, Trouvin J-H., Blachier-Poisson C, Gary F, Laloye D, Bergmann J-F. et al.**

Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. Thérapie, 2015;70(1), 37-46.

**37. IMS INSTITUTE for healthcare informatics.**

Delivering on the potential of biosimilar medicines. MARCH 2016. Disponible sur :  
(<https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>)

**38. Santos SB, Sousa Lobo JM, Silva AC.**

Biosimilar medicines used for cancer therapy in Europe: a review Drug Discov Today . 2019 Jan;24(1):293-299

**39. GlobalData Healthcare.**

Top therapy areas in biosimilar trials. February 28, 2019. Disponible sur :  
(<https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/top-therapy-areas-in-biosimilar-trials/?cf-view>)

**40. Rugo HS, Linton KM, Cervi P, Rosenberg JA, Jacobs I.**

A clinician's guide to biosimilars in oncology. Cancer Treat Rev. 2016 May;46:73-9

**41. Buske C, Ogura M, Kwon HC, Yoon SW.**

An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and regulatory requirements. Future Oncol. 2017 May;13(15s):5-16

**42. Renwick MJ, Smolina K, Gladstone EJ, Weymann D, Morgan SG.**

Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):e31-8.

**43. Coiffier, B.**

Preparing for a new generation of biologic therapies: understanding the development and potential of biosimilar cancer therapeutics. Future Oncol . 2017 May;13(15s):1-3

**44. INSTITUT PASTEUR.**

Maladies auto-immunes : quand nos défenses nous attaquent. Mars 2018. Disponible sur : (<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/maladies-auto-immunes-quand-nos-defenses-nous-attaquent>)

**45. IQVIA Inc.**

Le marché du médicament : bilan 2020 et perspectives 2021 . Disponible sur :  
(<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/france/presentation/le-marche-du-medicament-bilan-2020-et-perspectives-2021.pdf>)

**46. FRANCE INTER**

Inter F. Maladies auto-immunes : pourquoi augmentent-elles ? Disponible sur :  
(<https://www.franceinter.fr/vie-quotidienne/maladies-auto-immunespourquoi->

augmentent-elles)

**47. Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Social (CNOPS).**

Médicaments. CNOPS; 2022. Cited Jul 20, 2022

**48. Danese S, Fiorino G, Michetti P.**

Changes in biosimilar knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] members: an updated survey. *J Crohns Colitis* . 2016 Nov;10(11):1362–1365

**49. Danese S, Fiorino G, Michetti P.**

Knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization *J Crohns Colitis* . 2014 Nov;8(11):1548–50

**50. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I.**

Perception of originator biologics and biosimilars: a survey among Belgian rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *BioDrugs*. 2017 Oct;31(5):447–459

**51. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J. and al.**

Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs*. 2016;30(6):585–92.

**52. Pasina L, Casadei G, Nobili A.**

A survey among hospital specialists and pharmacists about biosimilars. *Eur J Intern Med*. 2016 Nov;35:e31–e33

**53. Hallersten A, Fürst W, Mezzasalma R.**

Physicians prefer greater detail in the biosimilar label (SmPC)—results of a survey across seven European countries. *Regul Toxicol Pharmacol* . 2016 Jun;77:275–81

**54. Kellner H, Domènech E, Lakatos P-L, Marsal J, Agboton C, Cassese M. and al.**

Awareness and acceptance of biosimilars by rheumatologists in eleven EU countries. *Ann Rheum Dis*. June 2016;75(2):1008.1–1008

**55. Narayanan S, Nag S.**

Likelihood of use and perceptions towards biosimilars in rheumatoid arthritis: a global survey of rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jan–Feb;34(1 Suppl 95):S9–11

**56. Barsell A, Rengifo-Pardo M, Erlich A.**

A survey assessment of U.S. dermatologists' perceptions of biosimilars. *J Drugs Dermatol*. 2017 Jun 1;16(6):612–615

**57. Sullivan E, Piercy J, Waller J, Black CM, Kachroo S.**

Assessing gastroenterologist and patient acceptance of biosimilars in ulcerative colitis

and Crohn's disease across Germany. PLoS One. 2017 Apr 14;12(4):e0175826

**58. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S.**

Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylarthritis and psoriatic arthritis across Germany. Patient Prefer Adherence. 2017 Mar 13;11:519–530

**59. Gibofsky A, Badawi S.**

Biosimilar knowledge among U.S. rheumatologists—a survey. Arthritis Rheumatol. September 2017;69(10).

**60. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U. and al.**

Assessing awareness and attitudes of health care professionals on the use of biosimilar medicines: a survey of physicians and pharmacists in Ireland. Regul Toxicol Pharmacol . 2017 Aug;88:252–261

**61. Chapman SR, Fitzpatrick RW, Aladul MI.**

Knowledge, attitude and practice of health care professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. BMJ Open . 2017 Jun 21;7(6):e016730

**62. Baji P, Gulácsi L, Lovász BD, Golovics PA, Brodszky V, Péntek M. and al.**

Treatment preferences of originator versus biosimilar drugs in Crohns disease; discrete choice experiment among gastroenterologists. Scand J Gastroenterol . 2016 Jan;51(1):22–7

**63. Cassar K, Zammit Dimech D, Grech L, Balzan D, Cutajar A, Cassar PJ.**

Biosimilars: the perception amongst Maltese clinicians. Ann Rheum Dis. June 2016;75(2):1294.

**64. Sidikou O, Mondoloni P, Leroy B, Renzullo C, Coutet J, Penad JF.**

Biosimilars: what do clinicians actually think ? Eur J Hosp Pharm. Sci Pract. 2016;23(1):A47.

**65. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M. and al.**

Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. Adv Ther . 2017 Jan;33(12):2160–2172

**66. Adé A, Bourdon O, Bussièrès JF.**

A survey of pharmacists' knowledge and views of biosimilars in Quebec and France. Ann Pharm Fr . 2017 Jul;75(4):267–275



## قسم الطبيب

### أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال بأدلا وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأدلا رعايتي للطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أبا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

سنة 2024 أطروحة رقم 098

## دراسة وصف الأدوية البيولوجية على مستوى المصالح

### الطبية بالمركز الاستشفائي الجامعي بمراكش الأطروحة

قدمت وناقشت علانية يوم 2024/01/10

#### من طرف

السيد بل كبير عدنان

المزداد في 03 مارس 1999 بمراكش

لني لشهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

وصف - انتشار - الأدوية البيولوجية - البدائل الحيوية - المصالح الطبية - المستشفى الجامعي بمراكش

#### اللجنة



الرئيسة

المشرفة

الحكام



السيدة **و. فضيلي**  
أستاذة في طب أمراض الكلى

السيدة **س. زاوي**  
أستاذة في علم العقاقير

السيد **إ. تازي**  
أستاذ في أمراض الدم السريرية

السيدة **م. زحلان**  
أستاذة في الطب الباطني