

Ministère de l' Education National  
(M.E.N)

\*\*\*\*\*

Université de Bamako

\*\*\*\*\*

Faculté de Médecine de Pharmacie et  
D'Odonto-Stomatologie (F.M.P.O.S)

République du Mali

\*\*\*\*\*

Un Peuple - Un But - Une Foi

\*\*\*\*\*

Thèse N° \_\_\_\_\_  
Année 2004-2005

## Thèse :

DISPENSATION DES  
ANTIRETROVIRAUX EN AFRIQUE :  
*L'expérience Ivoirienne*

Présentée et soutenue publiquement le .....2005 devant la Faculté de  
Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)

Par Monsieur ASSA KOFFI ERIC

pour obtenir le grade de  
DOCTEUR en PHARMACIE

(Diplôme d'état)

### JURY :

Président : Professeur AMADOU DIALLO  
Membres : Docteur ELIMANE MARIKO  
Docteur Cisse IDRISSE  
Directeur de thèse : Professeur BISSAGNENE EMMANUEL  
Co-Directeur de thèse : Docteur DAO SOUNKALO

# A NOS MAITRES ET JUGE

## A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le professeur AMADOU DIALLO

- Professeur de Biologie
- Chargé de cours de Biologie Animale et de Zoologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS)

Permettez-nous de vous adresser nos remerciements pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être le Président du jury. Ceci dénote une fois de plus de la spontanéité qui caractérise. Nous avons été séduit par la qualité de votre enseignement durant nos études. Trouvez ici l'expression de notre profond respect.

Merci cher Maître

## A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le professeur BISSAGNENE EMMANUEL

- Professeur Titulaire des Maladies Infectieuses et tropicales
- Secrétaire Général de la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse et tropicale(SIPIT)
- Secrétaire Général de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)
- Président du Réseau Ivoirien de Recherche sur le SIDA
- Responsable de l'unité de soins intensifs du service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Treichville
- Membre fondateur du Guide Universitaire Thérapeutique(GUT)

Permettez-nous de vous adresser nos remerciements pour l'honneur que vous nous avez fait en nous guidant dans la rédaction de ce travail ; Heureux, nous avons été en travaillant sous votre direction ; vous avez fait preuve de patience et de disponibilité à notre égard.

Puissiez-vous trouver ici, cher Maître le témoignage de notre profonde gratitude.

**Merci cher Maître**

## A NOTRE MAITRE ET CO- DIRECTEUR DE THESE

Monsieur DAO SOUNKALO

- Diplôme de Maladies infectieuse et tropicales
- Assistant chef de clinique la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie(FMPOS)

Cher maître, nous sommes très honorés de travailler avec vous sur ce document. Nous admirons beaucoup vos qualités scientifiques, votre disponibilité et vos qualités humaines qui font de vous un homme admiré de tous.

Veillez recevoir cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect .

Merci cher Maître

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur ELIMANE MARIKO

- Maître de conférence en pharmacologie
- Chef du DER des sciences pharmaceutique à la faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie
- Chargé de mission au Ministère de la Défense et des forces armées

Vous êtes pour nous le symbole de la simplicité et d'humilité car à votre contact toutes les barrières hiérarchiques tombent pour ne laisser place qu'à l'homme de savoir que vous êtes.

Soyez assuré, cher Maître, de l'expression de notre profond respect.

**Merci cher Maître**

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Monsieur le Docteur Cissé Idrissa**

Chef de la sécurité transfusionnelle

Ex-directeur adjoint du programme national de lutte contre le SIDA

Vous avez accepté sans hésitation de faire de ce jury, merci pour l'honneur que vous nous faites.

Recevez, cher maître, l'hommage de notre reconnaissance.

Que le tout puissant soit toujours avec vous et ceux qui vous sont chers

Merci cher Maître

## LISTE DES ABBREVIATIONS

**ABC** : Abacavir

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ANRS** : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARV** : Antirétroviraux

**AZT** : Azidothymidine

**CA** : Centres Accrédités

**CAT** : Centre Antituberculeux

**CHR**: Centre Hospitalier Régional

**CHU**: Centre Hospitalier Universitaire

**CIRBA**: Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan

**CM**: Centres Médicaux

**CNOP**: Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

**CNPS**: Centre National de Prévoyance Sociale

**CNTS**: Caisse Nationale de Transfusion Sanguine

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DDI**: Didanosine

**DDC** : Zalcitabine

**D4T**: Stavudine

**DPM**: Direction de la Pharmacie et du Médicament

**EFV**: Efavirenz

**FSU**: Formation Sanitaire Urbaine

**FTC** : Emitricitabine

**FDDA** : Lodenosine

**HMA**: Hôpital Militaire d'Abidjan

**IDV**: Indinavir

**INNTI**: Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse



**INTI:** Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

**IOS:** Infections Opportunistes

**IP:** Inhibiteur de Protéase

**MACA:** Maison d'Arrêt et de Correction d'Abidjan

**MLS:** Ministère de la Lutte contre le SIDA

**MEMSP:** Ministère d'Etat, Ministère de la Santé et de la population

**NFV:** Nelfinavir

**NP:** Non Prescripteur

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**ONUSIDA:** Organisation des Nations Unies pour le SIDA

**PC:** Prescripteurs de Centres médicaux et de cliniques

**PCA:** Prescripteurs de Centres Accrédités

**PE:** Prescripteurs d'Entreprises

**PHCA:** Prescripteurs Hors Centres Accrédités

**PIH:** Prescription Initiale Hospitalière

**PMI :** Protection Maternelle et Infantile

**PPH:** Pneumo-phtisiologie

**PSP:** Pharmacie de la Santé Publique

**PVVIH:** Personnes Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine

**RETRO -CI:** Retrovirus Côte d'Ivoire

**RTV:** Ritonavir

**SIDA:** Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**SMIT:** Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

**SSSU:** Service de Santé Scolaire et Universitaire

**SQV:** Saquinavir

**TDF :** Tenofovir

**USAC:** Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil

**VIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	17
Contexte.....	18
Justification de l'étude.....	20
GENERALITES.....	21
I- SITUATION DEMOGRAPHIQUE ET SOCIOECONOMIQUE DE LA COTE D'IVOIRE....	22
II- SITUATION SANITAIRE.....	22
III. POINT SUR LE VIH/SIDA EN COTE D'IVOIRE .....	24
III.1. Situation épidémiologique.....	24
III.2. Initiative ONUSIDA.....	25
III.2.1. Historique.....	25
III.2.2. Objectifs.....	26
III.2.3. Organisation et fonctionnement de l'Initiative en Côte d'Ivoire .....	27
III.2.3.1. Laboratoire du projet RETROCI.....	28
III.2.3.2. Centre accrédité.....	28
IV. ANTIRETROVIRAUX.....	29
IV.1. Base physiopathologique de leur utilisation.....	29
IV-1.1. Infection cellulaire et réplication virale.....	29
IV-1.2. Déficit Immunitaire et situation particulière.....	32
IV.2. Classification pharmacologique .....	32
IV.2.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI).....	32
IV.2.1.1. Analogues nucléosidiques.....	32
IV.2.1.2. Inhibiteurs nucléosidiques.....	36
IV.2.1.3. Pharmacocinétique.....	39
IV.2.1.4. Aspect thérapeutique.....	39
IV.2.1.5. Nouveaux Inhibiteur nucléosidique.....	45

IV.2.2. Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).....	45
IV.2.2.1. Monographie.....	45
IV.2.2.2. Mécanisme d'action.....	47
IV.2.2.3. Spectre antiviral.....	47
IV.2.2.4. Propriété pharmacocinétique.....	47
IV.2.2.5. Aspect thérapeutique.....	47
IV.2.2.6. Interactions médicamenteuses.....	49
IV.2.2.7. Nouveaux Inhibiteur non nucléosidique.....	49
IV.2.3. Les anti protéases (IP).....	50
IV.2.3.1. Mode et mécanisme.....	50
IV.2.3.2. Monographie.....	50
IV.2.3.3. Pharmacocinétique.....	51
IV.2.3.4. Aspect thérapeutique.....	51
IV.2.3.5. Interactions médicamenteuses.....	55
IV.2.3.6. Nouvelles anti-protéases.....	55
IV.2.4. Les autres antiretroviraux.....	56
V. INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES ANTIRETROVIRAUX.....	56
V.1. Concepts à la base des indications thérapeutiques.....	56
V.2. Marqueurs pronostiques .....	57
V.3. Décision du premier traitement antirétroviral.....	57
V.4. Inclusions .....	58
V.5. Différents schémas thérapeutiques .....	59
V.6. Observance et adhésion aux traitements.....	60
VI- RESISTANCE VIRALE AUX ANTIRETROVIRAUX.....	62
VII- ACCESSIBILITE.....	62
VII-1. Objectif.....	62
VII-2. Réglementation.....	62
VII-3. Approvisionnement.....	63
VII-4. Recouvrement des fonds.....	64

VIII. DISPENSATION.....	64
VIII.1. Définition.....	64
IX. DISTRIBUTION.....	65
IX-1. Circuit de distribution pharmaceutique.....	65
IX.1.1. Définition.....	65
IX-1.1.1. Circuit de distribution.....	65
IX.1.1.2. Distribution pharmaceutique .....	66.
IX.1.2. Fonction de la distribution.....	66
IX.1.3. Intermédiaire de la distribution.....	66.
IX.1.4. Mise en place d'un circuit de distribution.....	67
IX.2. Distribution pharmaceutique en Côte d'Ivoire.....	67
IX.2.1. Répartition pharmaceutique.....	67
IX.2.1.1. Grossistes répartiteurs.....	68
IX.2.1.2. Détaillants.....	68
IX.2.1.3. Réseau de distribution de la pharmacie de la santé publique (P S P)... ..	69
IX-3. Circuit de distribution en Côte d'Ivoire.....	71
IX-3.1. Avant 1998 ou avant l'Initiative ONUSIDA.....	71
IX-3.2. Depuis 1998 pendant l'initiative.....	71
IX-3.3. Circuit de distribution en 1999 après l'échec de « Medical access ».....	71
X. GESTION DE STOCK DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	74
X.1. Définition et objectif.....	74
X.2. Principes généraux.....	75
X.3. Les stocks et leurs définitions caractéristiques.....	75
X.3.1. Consommation moyenne.....	75
X.3.2. Temps d'écoulement.....	75
X.3.3. Le stock de sécurité.....	76
X-3.4. Le stock d'alerte.....	76
X-4. Gestion de stocks.....	76
X-4.1. Commande.....	76

X-4.2.La réception et la mise en place.....	77
X-4.3.Suivi des mouvements de stock.....	77
NOTRE ETUDE.....	78
I. OBJESTIFS.....	79
I.1.Objectif général.....	79
I.2.Objectifs spécifiques.....	79
II. MATERIELS ET METHODES.....	79
II.1.Cadre de l'étude.....	79
II.2. Lieu de l'étude.....	80
II.2.1.Présentation des centres accrédités.....	80
II.3. Type de l'étude.....	83
II.4. Matériels et outils d'enquête.....	83
II.4.1. Pharmacie de la santé publique (PSP).....	84
II.4.2. Les centres accrédités.....	84
II.5. Statistiques.....	84
RESULTATS.....	85
I. DONNEES GENERALES SUR LA POPULATION ETUDIEE.....	86
I.1. Les patients .....	86
I.1.2. Répartition des patients en fonction des structures de prises en charge.....	88
I.1.3. Devenir des patients .....	90
I.1.4. Evolution de l'admission des patients dans l'initiative d'accès aux antirétroviraux.....	93
II. CONSOMMATION DES ANTIRETROVIRAUX.....	94
II.1.Evolution de la consommation.....	94
III.LESDISPENSATEURS.....	102
IV. LES PRESCRIPTEURS.....	102

V. CIRCUIT DE DISTRIBUTION DES ANTIRETROVIRAUX.....	104
V.1. PSP et disponibilité des antirétroviraux : Approvisionnement et distribution...104	
V.1.1. Approvisionnement.....	104
V.1.2. Aspect qualitatif et quantitatif.....	105
V.1.3. L'appel d'offre.....	107
VI. LES STRUCTURES DE DISPENSATION .....	107
VII. PRIX DES ANTIRETROVIRAUX DANS LES CENTRES ACCREDITES.....	109
VII-1. Evolution des prix.....	109
VII-1.1. Evolution des prix chez les différents laboratoires.....	111
VII- 2. Analyse de la variation des prix.....	111
VII.3. Comparaison de coût de certaines associations thérapeutiques.....	113
VIII. LES DIFFERENTS SHEMA THERAPEUTIQUE PRESCRITS.....	114
IX. DISTRIBUTION DANS LES OFFICINES PRIVEES.....	115
IX. 1. Circuit prévu par l'initiative.....	118
IX.2. Circuit de distribution observé sur le terrain.....	119
IX.3. Prix des antirétroviraux vendus dans les pharmacies privées.....	120
X. DISTRIBUTIONS DANS LES CENTRES MEDICAUX ET CLINIQUES PRIVEES.....	124
X-1 Prix des ARV dans trois centres médicaux et dans les entreprises en Août 2003.....	126
XI- DISPENSATEURS.....	127
XI-1. Dispensateurs des centres accrédités.....	127
XI-2. Expérience du personnel soignant dans la prise en charge.....	127
XI-3. Activités de dispensation dans les centres accrédités.....	129
XII- Dispensateurs en officines .....	132
COMMENTAIRES.....	133
CONCLUSION.....	143
RECOMMANDATION.....	146
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE.....	150
ANNEXES.....	155

# INTRODUCTION

## CONTEXTE

L'infection à VIH est devenue en très peu de temps un véritable problème de santé publique. Dans le monde, le nombre de personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter, de 35 millions en 2001 à 38 millions en 2003 dont 25 millions de séropositifs en Afrique au sud du Sahara

L'accroissement de la mortalité par le VIH a anéanti les résultats de 15 ans de développement dans de nombreux pays d'Afrique où l'espérance de vie moyenne à la naissance a chuté de 15 ans [6].

L'apparition en 1996 d'un traitement antirétroviral actif a révolutionné la manière de soigner les personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays développés.

Si ces traitements ne permettent pas de guérir de la maladie, ils ont considérablement réduit les taux de mortalité et de morbidité, amélioré la qualité de vie, revitalisé les communautés et transformé la perception du VIH/SIDA, qui, de fléau, est devenue une maladie chronique avec laquelle, on peut vivre.

Toutefois, si l'accès à large échelle à ces traitements est possible dans les pays industrialisés, l'on assiste dans les pays en voie de développement et particulièrement en Afrique à une situation d'inaccessibilité financière et géographique aux antirétroviraux [3]. Le coût exorbitant des antirétroviraux et les pénuries massives créent une situation d'inégalité entre le Nord et le Sud.

En effet, alors que plus de 90% des infections surviennent au Sud, 95% des patients du Nord représentant 5 à 10 % des malades bénéficient des ARV [34].

Pour palier à cette situation d'inaccessibilité, diverses stratégies individuelles ont été élaborées : achat à l'étranger (Europe, Amérique du Nord), achat auprès



d'officines privées et d'importateurs de médicaments, voyages voire migrations vers les pays du Nord, organisations de circuits de dons (intra familiaux, réseaux sociaux personnels, associatifs).

La diversité des voies d'approvisionnement est lourde de conséquences pour les individus et la collectivité puisque la délivrance se fait souvent sans le moindre conseil quant aux modalités et contraintes de prises par rapport au suivi médical [35] alors que l'emploi des ARV a montré que des écarts mineurs de traitements pouvaient entraîner l'apparition d'une résistance et donc compromettre l'efficacité du traitement.

Face à ce fossé entre le Nord et le Sud dans l'accès au traitement ARV, un courant associatif et politique s'est élevé en faveur de l'aide à l'Afrique. [36]

C'est dans ce contexte qu'en Novembre 1997, le programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA annonce le lancement de la phase pilote d'une Initiative visant à améliorer l'accès aux médicaments des personnes infectées par le VIH dans quatre pays en développement dont la Côte d'Ivoire.

Ainsi donc, l'ONU SIDA en plein accord avec le Ministère de la santé publique Ivoirien devait apporter son assistance technique pour que l'accès aux ARV se fasse dans les meilleures circonstances techniques en Côte d'Ivoire [37].

Elle doit soutenir le pays dans les négociations avec l'industrie pharmaceutique, aider les comités consultatifs à maîtriser toutes les données médicales, économiques et sociales des ARV [37]. Tout ceci passant par un circuit de distribution adapté et une formation dans la gestion des ARV pour une meilleure maîtrise de la prise en charge des personnes vivants avec le VIH (PVVIH/SIDA) en Côte d'Ivoire.

## **JUSTIFICATION DE L'ETUDE**

Depuis 1998, les multithérapies antirétrovirales sont dispensées en Côte d'Ivoire dans le cadre de l'Initiative nationale.

A ce jour, plus de 5926 patients bénéficient de ces traitements conformément aux recommandations nationales et internationales [7].

L'évaluation de l'Initiative par l'ANRS et le RETRO-CI a montré que l'accès est réalisable dans un pays à ressources limitées comme la Côte d'Ivoire et que les traitements ARV ont une efficacité immunologique, virologique et clinique comparable à celle observée dans les pays du Nord [18; 27; 41].

Cette évaluation a également conclu que le circuit d'approvisionnement et de distribution s'est nettement amélioré au cours du temps, que l'Initiative a permis de limiter la prescription des ARV à des centres de santé accrédités où la qualité des prescriptions est assurée et a empêché la constitution de circuits parallèles et «sauvages» de diffusion de médicaments [38].

Il nous a paru important d'étudier ce circuit de distribution, vu l'expérience de la Côte d'Ivoire afin d'en tirer des leçons.

# GENERALITES

## **I. SITUATION DEMOGRAPHIQUE ET SOCIOECONOMIQUE DE LA CÔTE D'IVOIRE**

La Côte d'Ivoire est un pays de l'Afrique de l'ouest situé entre le Burkina Faso et le Mali au nord, le Libéria et la Guinée à l'ouest ; le Ghana à l'est, et l'océan Atlantique au sud. Elle a une superficie de 322463 km. Cette position géographique explique d'une part, les variations climatiques et les deux principales zones de végétation (forêt au sud et savane au nord) et d'autre part, la présence de diverses maladies dont certaines endémiques et particulières à ces zones (la méningite au nord).

Les principaux indicateurs géographiques sont :

- Population générale (1998) : 15.446.231 habitants constitués majoritairement de jeunes (enfants et sujets de 15 à 49 ans)
- Taux annuel de croissance de la population (1990-1998) : 3.2%
- Indice synthétique de fécondité (EDSC-II en 1998) : 5.2 enfants par femme en âge de procréer (15-49ans)
- Taux de mortalité maternelle (ESDC-II en 1998) : 597 pour 100000 naissances
- Taux de mortalité infantile : 112 pour 1000

## **II. SYSTEME SANITAIRE DE LA CÔTE D'IVOIRE**

Comme dans la plupart des pays de l'Afrique de l'ouest, le système de santé de la Côte d'Ivoire est de type pyramidal comportant des services administratifs

et/ou de gestion et des structures de soins. Au plan organisationnel, il repose sur trois niveaux hiérarchisés, à savoir :

-Le niveau central ou stratégique, est chargé de définir, planifier la mise en œuvre, suivre et évaluer la politique sanitaire du pays. Il est constitué essentiellement des services centraux et assimilés du Ministère de la Santé. Les structures de soins sont les centres Hospitaliers et Universitaires (CHU), la Pharmacie de la Santé Publique, le laboratoire national de santé publique, l'Institut national de santé Publique, l'Institut Raoul Follereau l'Institut National d'Hygiène publique, l'Institut de cardiologie, le SAMU. Ils sont chargés de la formation, de la recherche et des soins tertiaires et quaternaires de très haute qualité.

-Le niveau intermédiaire ou niveau d'appui technique correspond à la région sanitaire. Les centres hospitaliers régionaux sont les structures de soins appartenant à ce niveau.

-le niveau périphérique correspond au district sanitaire. C'est l'unité opérationnelle du système de santé permettant la mise en œuvre des soins de santé primaires. Le district dessert une population bien définie vivant dans une zone administrative et géographique précise, qu'elle soit urbaine ou rurale. Le système Ivoirien de santé du district se compose des éléments suivants :

-les services de soins de santé comprenant : les établissements sanitaires de premier contact au centre de santé, u hôpital de référence du district et une direction départementale sanitaire avec son équipe cadre de district

- A ces structures publiques, il faut ajouter le secteur privé confessionnel ou non qui joue un grand rôle dans la prise en charge des populations, le secteur privé non confessionnel est surtout développé dans les grandes villes telles que Abidjan et Bouaké où les activités économiques favorisent leur accessibilité à une frange de la population qui dispose surtout de polices d'assurance.

Le rapport annuel sur la situation sanitaire de 1997 a établi les principaux indicateurs du système sanitaire ivoirien montrant qu'il existe :

-au niveau des ressources en infrastructures : un établissement pour 13804 habitants, un hôpital pour 230813, un lit d'hôpital pour 2700, un bloc chirurgical pour 448500, un laboratoire hospitalier pour 338000 et un appareil de radiologie hospitalier pour 448000.

-au niveau des ressources humaines : un médecin pour 12486 personnes, un infirmier pour 3885 et enfin une sage femme pour 1913 habitants [3] (prise en charge thé)

### **III. POINT SUR LE VIH/SIDA EN CÔTE D'IVOIRE.**

#### **III.1. Situation épidémiologique.**

Les premiers cas de SIDA ont été déclarés officiellement en 1985 à partir de deux cas confirmés par une sérologie faite à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire [40 ; 37 ; 38].

Une enquête épidémiologique chez les femmes enceintes à Abidjan a révélé un taux de séropositivité de 4 % en 1987[40]. En 1989, une enquête nationale révèle un taux de séropositivité entre 8 et 10 % et l'enquête de l'an 2000 révèle une séroprévalence moyenne estimée de la population générale adulte de 9,5% [40].

Environ 32% des travailleuses de sexe fréquentant la clinique confiance du projet RETRO-CI sont séropositives en 1999[40].

Le nombre de décès dû au SIDA n'a cessé d'augmenter de façon dramatique pour dépasser les 72 000 décès à la fin de 1999. En 2000, le nombre de personnes vivant avec le VIH est estimé à plus de 1 million et les orphelins du SIDA seraient plus de 420.000. De 4.2 en 1988, le ratio homme/femme est passé à 1.2 en 1998 [40].

A Abidjan, le SIDA est la première cause de mortalité de l'adulte jeune [40 ; 39]. En 1997, les malades du SIDA occupaient 41% de tous les lits d'hôpitaux d'Abidjan. A cette date, les dépenses liées au SIDA absorbaient 11% de l'ensemble des budgets de la santé publique [40].

Le principal mode de transmission est sexuel représentant 80 à 85% des cas de contamination. La transfusion sanguine et la transmission mère - enfant constituent les 15 à 20 % restants [41].

Aujourd'hui, la Côte d'Ivoire est le pays le plus touché d'Afrique noire francophone avec un taux de séoprévalence de 10.8% [40].

### **III.2. Initiative ONUSIDA.**

#### **III.2.1. Historique.**

Au début de l'épidémie dans les années 80-92, la prise en charge des PVVIH se limitait au traitement des infections opportunistes, à la prévention et à la prise en charge psychosociale. Cela a nécessité des études pour déterminer la fréquence des infections opportunistes et élaborer des algorithmes permettant une prise en charge en fonction du plateau technique. Les années 92-96 ont permis d'acquérir des moyens plus efficaces tels que la prophylaxie des infections opportunistes, la

prévention de la transmission mère enfant et surtout le traitement antirétroviral. [40; 31]. Cependant, les obstacles majeurs à la prise en charge des PVVIH/SIDA pour les pays en développement demeurent le coût excessif des médicaments et la défaillance des systèmes de santé liée à l'incapacité de répondre à un besoin accru en soins médicaux pour les PVVIH [40; 26 ; 27].

C'est dans ce contexte que le programme commun des Nations Unies pour le VIH/SIDA (ONUSIDA) a annoncé officiellement à Genève, le 5 novembre 1997, le lancement de la phase pilote d'une Initiative visant à améliorer l'accès aux médicaments pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH dans quatre pays en développement : le Chili, la Côte d'Ivoire, l'Ouganda et le Vietnam. Dans le même temps, l'ONUSIDA s'est engagée dans le processus de négociation avec les firmes pharmaceutiques pour réduire les coûts des médicaments et les mettre à la disposition de ces pays à faible revenu [13].

L'Initiative d'accès aux antirétroviraux en Côte d'Ivoire a démarré officiellement en Août 1998 sous l'égide de l'ONUSIDA/OMS [40; 13].

### **III.2.2. Objectifs**

Selon l'ONUSIDA, cette Initiative doit avoir une « portée fortement démonstrative ». Elle « fournira l'information pour déterminer s'il est réellement possible d'obtenir et de distribuer dans tous les pays en développement des médicaments pour la prise en charge de l'infection à VIH et du SIDA ». Forts de cette information, « les pays pourront alors mobiliser les ressources nécessaires pour prendre en charge médicalement les personnes infectées et contribuer à maîtriser l'épidémie mondiale » [13].



En pratique, l'Initiative aide les pays à faire les modifications nécessaires de leurs infrastructures, à concevoir des logiciels de gestion des stocks et autres systèmes similaires destinés aux établissements de soins et à la gestion centrale, à suivre les progrès réalisés et à évaluer les résultats de l'Initiative pilote. Sept sociétés pharmaceutiques contribuent de différentes manières, y compris par le biais d'appuis financiers et de la formation de personnel de santé [40; 7 ; 13].

L'ONUSIDA et le ministère de la santé, partenaires de l'Initiative en Côte d'Ivoire, précisent que celle-ci doit permettre de se rapprocher de l'objectif souhaité : « que l'accès aux médicaments pour la prise en charge de l'infection à VIH devienne une réalité pour bon nombre de personnes des pays en développement qui n'en bénéficient pas ou si peu ». Plus spécifiquement, l'Initiative poursuit un triple objectif : l'accès aux médicaments essentiels au niveau des centres de soins primaires, aux médicaments pour le traitement des infections opportunistes dans les centres de suivi et au traitement antirétroviral dans les centres de référence [40 ; 13].

L'Initiative vise donc l'accès à tous les traitements pour atteindre les objectifs de prise en charge des PVVIH/SIDA qui sont [13]:

- Améliorer la qualité de vie des PVVIH/SIDA
- Allonger l'espérance de vie
- Réduire les événements morbides au cours de l'évolution de la maladie
- Assurer l'autonomie des PVVIH/SIDA.

### **III.2.3. Organisation et fonctionnement de l'Initiative en Côte d'Ivoire. [10]**

L'Initiative nationale d'accès aux antirétroviraux comprend huit centres accrédités.

Elle est soutenue par le laboratoire du projet RETRO-CI.

### **III.2.3.1. Laboratoire du projet RETRO-CI.**

Le laboratoire d'analyses médicales est le projet RETRO-CI.

Il est chargé de faire :

- le diagnostic biologique de l'infection à VIH.
- le bilan biologique nécessaire à la mise en route et à l'évaluation du traitement antirétroviral en assurant la détermination du taux des lymphocytes T CD4 et de la charge virale plasmatique. Tous ces examens sont gratuits pour les patients et chaque patient a droit à au moins quatre bilans par an. Un bilan a lieu un mois après l'initiation du traitement, puis le bilan est refait tous les trois mois.

### **III.2.3.2. Centres accrédités.**

Les centres accrédités sont les centres de prise en charge qui en plus de la prescription, assurent la gestion des médicaments et où les malades peuvent s'approvisionner en médicaments.

En 1998, la sélection des centres a été faite selon les critères suivants : présence d'un médecin, d'un infirmier et d'une assistance sociale formés à la prise en charge des PVVIH ; présence d'un pharmacien ou d'un gestionnaire pour la dispensation des médicaments ; existence d'un local de stockage des médicaments ; existence d'un réfrigérateur ; mise en place d'une gestion informatisée des médicaments ; accès aux laboratoires pour les examens biologiques [40].

Ces centres accrédités sont : le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Treichville (SMIT), le service de Pneumo-Phtisiologie du CHU de

Cocody (PPH), l'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseils (USAC), le Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA), le Centre Antituberculeux (CAT) d'Adjamé, l'Hôpital Militaire d'Abidjan (HMA) et le Service de Pédiatrie du CHU de Yopougon.

#### **IV- LES ANTIRETROVIRAUX**

Ils appartiennent à plusieurs familles chimiques et leur classification est basée sur le type enzymatique et sur leur structure chimique. Les molécules testées concernent : les inhibiteurs de la fusion, les inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de l'intégrase, les inhibiteurs des gènes *tat* et *rev*, les oligonucléosides antisens, les interférons, les inhibiteurs de protéase, et glycosidases.

Les résultats les plus significatifs ont été obtenus avec :

- les inhibiteurs de la transcriptase reverse du VIH : comprenant les nucléosidiques et les non nucléosidiques.
- les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Les preuves spectaculaires de leur efficacité viro-immunologiques et cliniques en font les molécules les plus utilisées à ce jour.

#### **IV-1. LES BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DE L'UTILISATION DES ANTIRETROVIRAUX**

##### **IV-1.1 Infection cellulaire et réplication virale [39]**

L'infection des cellules cibles commence par l'attachement du VIH à la surface de la cellule hôte par l'intermédiaire des glycoprotéines de l'enveloppe du virus et leurs récepteurs spécifiques (molécules CD4) associés à d'autres co-récepteurs spécifiques (molécules CCR et CXCR, récepteurs de chemokines) situés sur la cellule cible. Cette étape sera suivie de la pénétration de l'ARN dans le

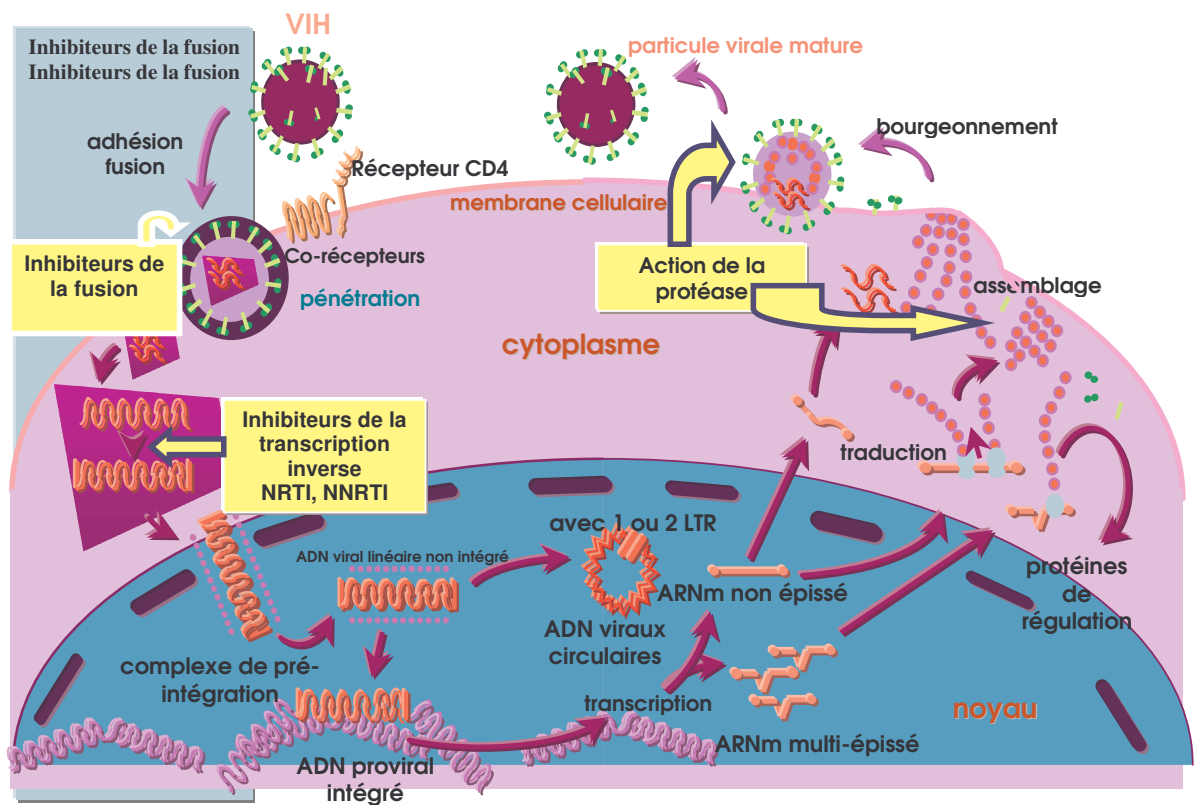
cytoplasme de la cellule après fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale.

La transformation de l'ARN viral en l'ADN-proviral à partir des nucléosides triphosphates de la cellule hôte est l'étape qui correspond à la transcription inverse catalysée par une ADN polymérase ARN dépendante.

Ensuite il va y avoir l'intégration de l'ADN proviral ainsi formé au matériel génétique de la cellule cible sous l'action de l'intégrase du VIH pour permettre sa transcription en ARN messager qui va servir d'ARN viraux, et/ou être traduits en protéines. Parmi celles-ci, les protéines de la nucléocapside de la matrice et les enzymes de réplication (reverse transcriptase, protéase, intégrase) sont synthétisées sous forme d'un polypeptide qui dérive d'un gène polycistroniques du VIH.

L'étape finale est celle de la maturation assurée par le clivage séquentiel du polypeptide. Les protéines et d'autres ARN-messagers sont assemblés pour former de nouveaux virions et conduire à la libération de la particule virale par bourgeonnement [39].

Le cycle dure 48 heures et le virus se multipliant activement génère des milliers de particules virales prêtes à infecter (**Figure 1**)



**Figure 1** : Schéma de la réplique et cibles d'action des antirétroviraux [33]

#### **IV.1.2. Déficit immunitaire et situations particulières**

Les lymphocytes TCD4 représentent 90% des cellules infectées et les monocytes/macrophages 5 à 7% des cellules infectées. Le déficit immunitaire, conséquence de l'infection et de la réplication du virus, est à la fois quantitatif et qualitatif. Le déficit quantitatif est lié en majeure partie à la chute du nombre de lymphocytes TCD4, mieux à la diminution du rapport TCD4/TCD8 et résulte des mécanismes suivants: L'effet cytopathogène direct du VIH, une apoptose majorée (mort cellulaire accélérée), effet lytique des lymphocytes TCD8 cytotoxique VIH spécifique, et un déficit de régénération (thymus) : lymphopénie non compensée. Le déficit qualitatif ou fonctionnel est caractérisé par : une altération des fonctions prolifératives (aux mitotiques et aux antigènes de rappel : tétanos, tuberculose), un déficit de production d'interleukine (IL-2), une altération puis une perte de réponses VIH spécifique anti-VIH, une altération des autres fonctions lymphocytaires : Lymphocyte TCD8, Lymphocyte B, Cellule présentatrice d'antigènes, Cellules Natural Killer.

### **IV.2. CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE ET CHIMIQUE**

#### **IV.2.1. LES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)**

##### **IV-2. 1. 1 Monographie (Figure 2)**

###### **-dérivés de la thymidine :**

3'-azido-2'3'-didéoxythymidine ou AZT ou Zidovudine (**Rétrovir®**)

2'3'-didéhydro-2'3'- didéoxythymidine d4T ou stavudine (**Zérit®**)

- **dérivés de la cytidine :**

2'3' Les inhibiteurs de la transcriptase inverse se distinguent selon leur structure chimique en [11] :

-didésoxycytidine ou ddC ou zalcitabine (**Hivid®**)

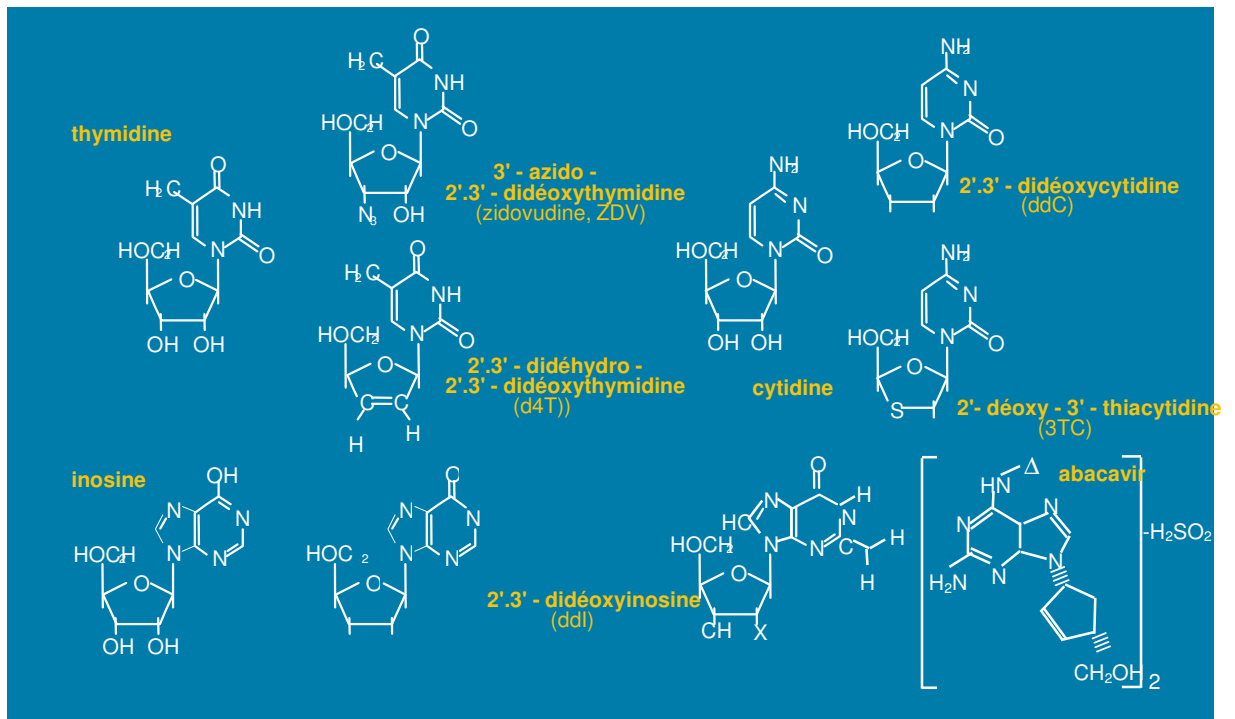
2'3'-didésoxy-3'-thiacytidine ou 3TC ou lamivudine (**Epivir®**)

- **dérivés de l'inosine :**

2'3'-didésoxyinosine ou DDI ou didanosine (**Videx®**)

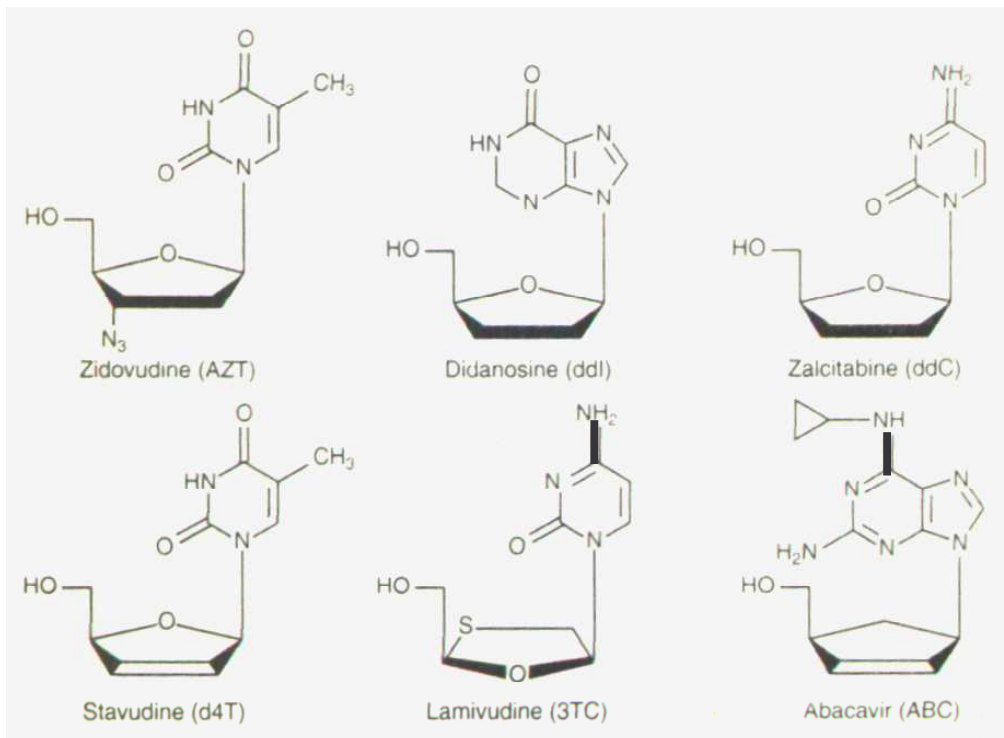
- **dérivés de l'adénine :**

Abacavir ou ABC (**Ziagen®**)



**Figure 2 :** monographie et structure chimique des inhibiteurs de la transcriptase inverse [33]





**Figure 3 :** Structure chimique des inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase inverse [17]

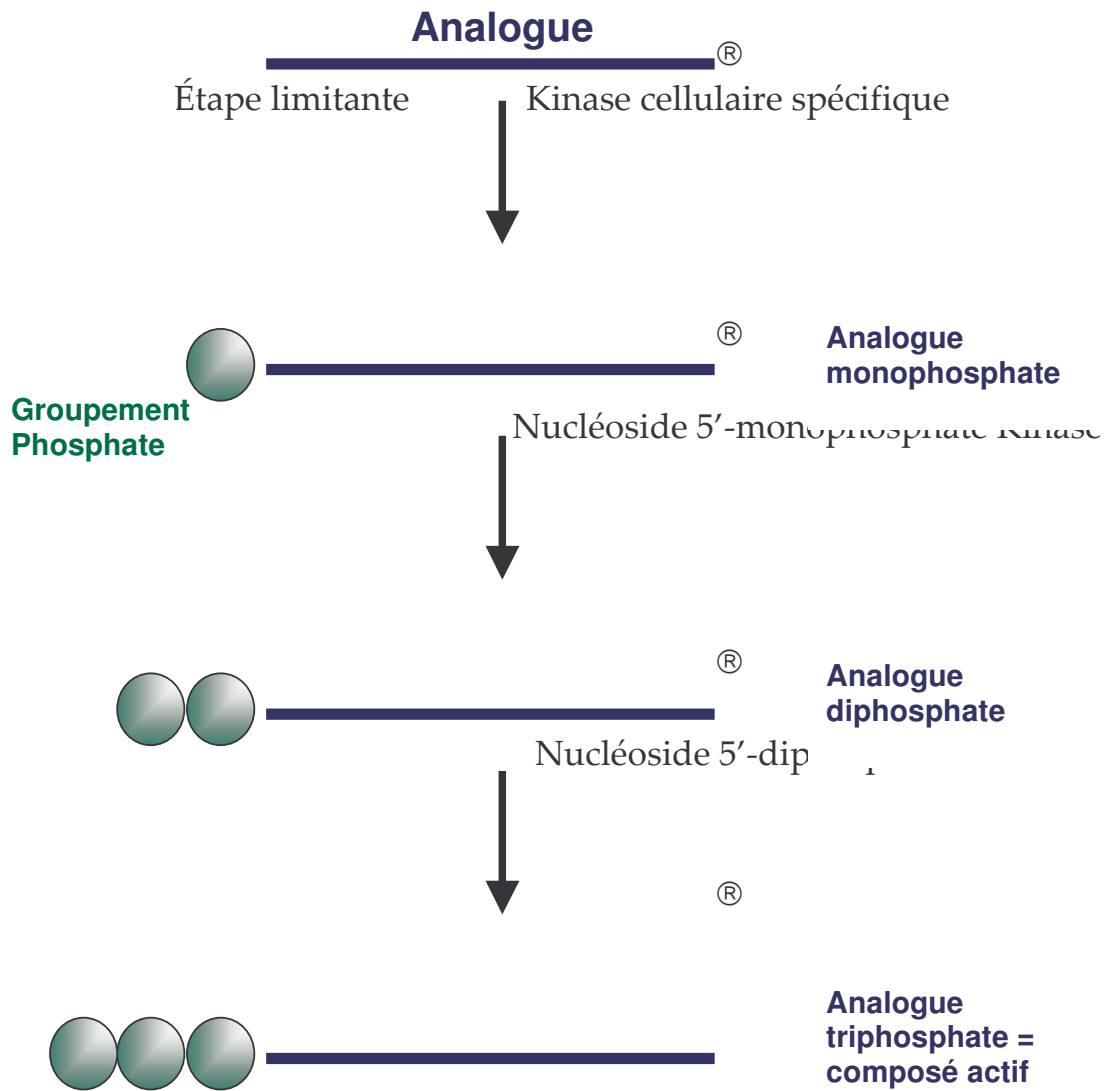
#### **IV- 2.1.2. Mode et mécanisme d'action des INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse)**

La molécule native des inhibiteurs analogues nucléosidiques est un pro-médicament qui devient actif sous l'effet de trois phosphorylations intracellulaires successives grâce à des nucléosides kinases cellulaires qui vont ajouter trois groupements phosphates en 5' au niveau de leur désoxyribose. (figure 4 et figure 5)

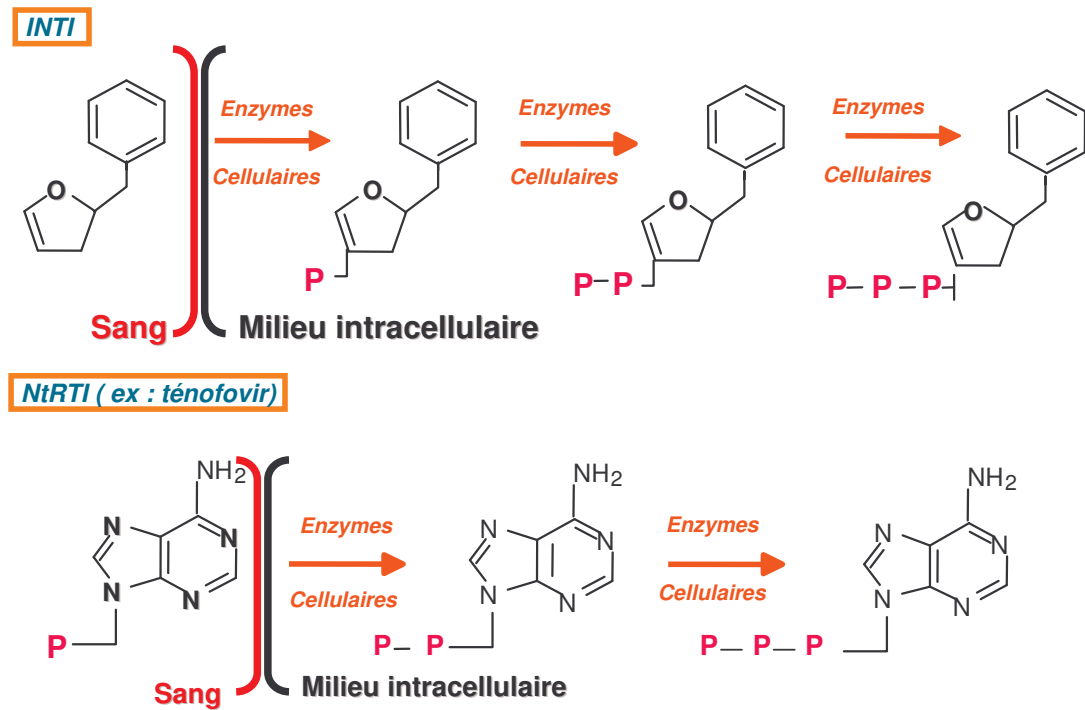
Les INTI s'opposent donc à l'infection de nouvelles cellules, mais n'ont aucune action sur le virus intégré. Ils sont tous actifs sur le VIH1 et VIH2.

Les analogues nucléosidiques sont donc des molécules très proches des nucléosides cellulaires mais ne possèdent pas de groupe hydroxy en C3 du ribose. Ils sont incorporés à la chaîne de DNA par l'intermédiaire de C'5 mais ne peuvent s'accrocher à un autre nucléoside par l'extrémité C'3 : la synthèse du DNA est alors interrompue.

Pour inhiber la transcriptase inverse en tant que faux substrats, les nucléosidiques doivent être préalablement triphosphorylés par les kinases cellulaires. Ainsi l'activité antivirale de ces molécules dépendra non seulement de leur aptitude à être facilement phosphorylées dans la cellule, mais aussi du pouvoir inhibiteur de leur métabolite triphosphorylé vis-à-vis de la transcriptase inverse (figure 4)



**figure: 4** Activation du pro médicament en analogue spécifique



7 Adapté de Fiedland A., 2002

Figure 5 : Activation des analogues nucléosidiques

### **IV- 2.1. 3 Pharmacocinétique**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont rapidement absorbés dans l'organisme avec une biodisponibilité élevée. Ils se lient peu aux protéines plasmatiques et sont largement distribués dans l'organisme. Les INTI sont métabolisés dans les cellules cibles en dérivés phosphorylés actifs. La demi-vie de leur forme phosphorylée est plus longue que la demi-vie de leur forme non phosphorylée. Ces dernières sont le plus souvent éliminées, inchangées dans les urines. (**Tableau I**)

### **IV- 2.1. 4. Aspects thérapeutiques**

Les indications, contre indications, les effets indésirables, les présentations et posologies des analogues nucléosidiques sont résumés dans les tableaux I et II.

**Tableau I. les analogues nucléosidiques de la transcriptase reverse [25]**

Dénomination commune internationale(DCI)	Zidovudine (AZT)	Stavudine (D4T)	Zalcitabine (DDC)	Lamivudine (3TC)
Noms de spécialité	RETROVIR®	ZERIT®	HIVID®	EPIVIR®
Présentations	Gel 100, 250, mg Comp 300 mg Flacons IV (perf) 200 mg/20 ml Sol buv: 10 mg /10 ml	Gel 15, 20, 30, 40 mg Poudre pour solution 1 mg/ml	Comp. 0,375 et 0,750 mg	Comp. 150 mg Sol buvable 10 mg/ml
Posologies (adultes)	500 à 750 mg/j en 2 ou 3 prises	-poids < 60 kg : 30 mg x 2 -poids > 60 kg : 40 mg x 2	0,750 mg x 3/j (toutes les 8 h)	150 mg x 2/j (toutes les 12H)
Biodisponibilité par voie orale	65%	86%	85%	86%
Liaison aux protéines			<4%	
Demi-vie plasmatique	1,1 h	1,5 h	1,2 h	3-6 h
Demi-vie intra cellulaire	3 à 5 h	3,5 h	3 h	12 h
Métabolisme	Hépatique	Hépatique	Hépatique	Hépatique
Élimination	Rénale	Rénale (70%)	Rénale (50%)	Rénale (50%)
Principaux effets secondaires	-Myélotoxicité -myopathie -troubles digestifs -céphalées, asthénies -insomnie	-neuropathie périphérique -pancréatique clinique ou biologique -hépatotoxicité -troubles digestifs	-neuropathie périphérique -ulcération buccale et œsophagienne -pancréatite	-Rash -nausées -céphalées
Contre-indication	-Hypersensibilité à l'AZT -Hb< 7,5g/dl -PNN < 750/mm <sup>3</sup>	-neuropathie périphérique -hypersensibilité à D4T -grossesse, allaitement,	-Grossesse -hypersensibilité au DDC -diabète, -neuropathie périphérique	-Hypersensibilité à la 3TC -IR Grossesse

Surveillance biologique	-NFS, CPK -Créatinémie	-Transaminase -amylase/lipase -NFS	-Amylasémie -lipasémie	-amylase -lipase -transami- nase
-------------------------	---------------------------	--	---------------------------	---

**Tableau II :** Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques\* de la transcriptase inverse [25]

DCI	Didanosine (DDI)	Abacavir (ABC)	Ténofovir Disoproxil fumarate (TDF)*
Noms de spécialité	<b>VIDEX®</b>	<b>ZIAGEN®</b>	<b>VIREAD®</b>
Présentations	Comp. 25, 50, 100, 150, 200; Gel 250 et 400 mg	CP 300mg Sol buv20mg/ml	CP. 300 mg
Posologie	<60 kg = 125 mg x 2/J ou 250 1 <sup>e</sup> prise/j à jeun. >60 kg = 200 x 2/J ou 400mg/j 1 <sup>e</sup> prise	300mg x2/j 600mg en une prise /j	30 mg (1 CP.) au cours d'un repas
Biodisponibilité	43%	95%	41,2 +/- 12,4%
Demi-vie plasmatique	1,6 H	1-2 H	
Demi-vie ultra cellulaire	4 à 8 H	1-2 H	50 H
Métabolisme	Hépatiques	hépatiques	Non-métabolisé
Élimination	rénale	rénale	Rénale sous forme inchangé
Principaux effets secondaires	-Pancréatite -Neuropathie périphérique -Hépatotoxicité -Hyperuricémie -Diarrhée, nausées	-Réactions allergiques (fièvre, diarrhées) vomissement avec ou sans rash -Céphalées, vertiges -insomnies	-néphrotoxicité -nausées -uvéite



Contre-indication	-Hypersensibilité à la DDI -Grossesse, allaitement phénylcétonurie	-transaminase -hypersensibilité connue ou suspectée à l'ABC	-hypersensibilité -insuffisance rénale -insuffisance hépatique autres traitements néphrotoxique grossesse allaitement
Surveillance biologique	-Amylasémie, lipasémie -Transaminase, uricémies NFS, triglycéride	Transaminase, CPK, NFS NB : surveillance clinique d'allergie +++	Fonction rénale
Elimination	Rénale (80%)	Rénale (51%)	Rénale
Principaux effets secondaires	Rash maculo-papuleux diffus syndrome LYELL Syndromes de Stevens Johnson, fièvre, somnolence, Transaminases élevés Nausées, Vomissements Vertiges, diarrhées Douleurs abdominales	Eruption cutanée anémie Transaminase élevé Bilirubine élevé Diarrhées, nausées, vomissement	Vertiges, dépressions Modification d'humeur, céphalées ; Troubles de l'attention ; Insomnies ;Cauchemars ; Eruptions cutanées
Contre-indications	Hypersensibilité au produit Insuffisance hépatique ou rénale	Hypersensibilité connue Médicament concomitant métabolisés par CYP 3 A Grossesse allaitement	Hypersensibilité au produit Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Grossesse allaitement

Surveillances biologiques	Enzyme hépatique	Fonction rénale et hépatique	Fonction rénale Transaminase
---------------------------	------------------	------------------------------	------------------------------

### Interactions médicamenteuses

» **Zidovudine (AZT)** dont la toxicité hématologique est majorée par les AINS, la Dapsone, la Flucytosine, le Guancyclovir, la Pyriméthamine, le Cotrimoxazole. Diminution de l'efficacité de l'AZT par les inhibiteurs enzymatiques tels que la Rifampicine et les Anticonvulsivants.

» **Stavudine (D4T)** a une élimination compétitive possible au niveau du rein ; En cas d'association avec la DDI on note un risque d'acidose lactique [26]

» **Zalcitabine (DDC)** associée à la Didanosine, la Dapsone, l'Isoniaside et le Métronidazole augmentent le risque de neuropathie. Les effets secondaires de la Zalcitabine sont majorés par l'Amphotéricine B, le Foscarnet et les Aminosides compte tenu de leurs effets sur la perturbation de la clairance de celle-ci. Risque de pancréatite en association avec la Pentamidine en intraveineuse.

» **Lamivudine (3TC)** a un faible risque d'interactions avec d'autres substances vu ses propriétés pharmacologiques et son élimination essentiellement rénale.

» **Didanosine (DDI)** Ne pas l'associer au kétoconazole et à l'indinavir absorbés en milieu acide gastrique qui sont responsables de la destruction de celle-ci.

#### **IV-2.1.5. Nouveaux inhibiteurs nucléosidiques [10]**

##### **Emitricitabine (FTC) = COVIRACIL®**

C'est un dérivé de la lamivudine (3TC), par rapport à cette dernière molécule, sa tolérance et son efficacité sont supérieures.

Le COVIRACIL® (Emtricitabine, FTC) est en cours d'évaluation pour l'enregistrement.

**DAPD** : est un analogue nucléosidique de la guanine, présente in vitro une efficacité antirétrovirale contre les souches résistantes à l'AZT, la D4T et la 3TC.

Le DAPD a confirmé une bonne activité antivirale dans les études de phase I, sur 15 jours, avec in vitro une activité antivirale maintenue sur des souches résistantes aux dérivés thymidiniques (AZT, d4T) et au 3TC. Il fait l'objet d'essais de phase II/III.

**Lodénosine** (fddA), dérivé fluorée de la DDI a in vitro, une activité sur les souches multirésistantes des (DDI, AZT, DDC), sa potentielle toxicité cardiaque reste à explorer.

**Tenofovir** (bis POC – PMPA) a une activité anti-VIH supérieure à l'Adéfovir sa toxicité rénale, bien que moindre, nécessite une surveillance attentive.(Tableau II)

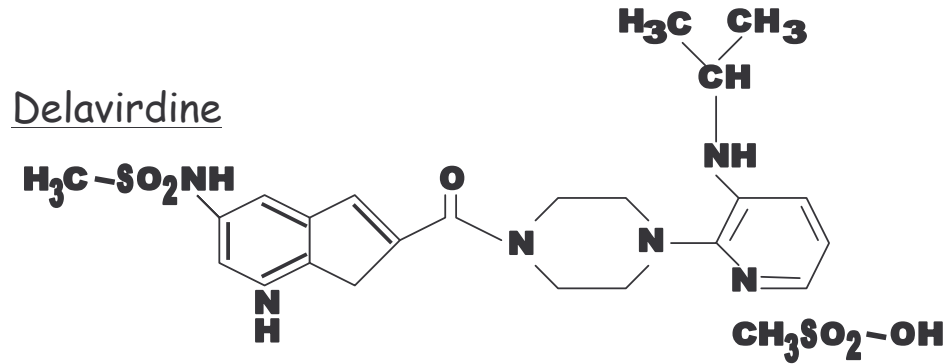
Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ont tous une toxicité cellulaire reconnue.

#### **IV-2.2. Les inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)**

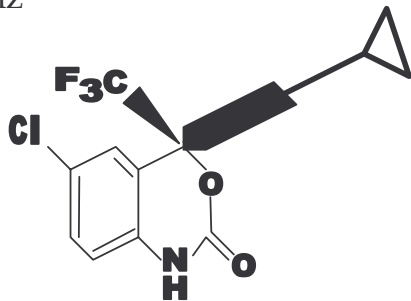
##### **IV- 2.2. 1. Monographie (figure 6)**

- Névirapine (Viramune®)

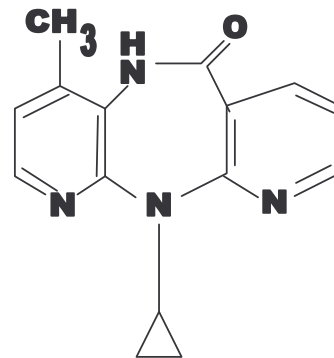
- Delavirdine
- Efavirenz (Stocrin® ; Sustiva®)



Efavirenz



Névirapine



**Figure:6** Structure des inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase Inverse [24]

#### **IV- 2. 2..2.. Mécanisme d'action**

Les inhibiteurs non nucléosidiques se fixent au niveau de la poche hydrophobe adjacente du site catalytique de la transcriptase inverse.

Cette fixation entraîne la modification de la conformation et de la mobilité de l'enzyme. Ces modifications empêchent l'action de l'enzyme et freinent la réplication virale.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont directement actifs. Il n'y a donc pas de phosphorylation intracellulaire.

#### **IV- 2.2. 3. Spectre antiviral**

Les inhibiteurs non nucléosidiques sont actifs seulement sur le VIH type 1.

#### **IV-2.2. 4. Propriétés pharmacocinétiques**

Ces caractéristiques sont rassemblées dans le tableau III.

#### **IV- 2.2. 5. Aspects thérapeutiques**

Les principales molécules sont rapportées dans le tableau III, de même que leurs principaux effets indésirables.

**Tableaux III :** INNTI les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse [6]

<b>Dénomination commune internationale (DCI)</b>	Nevirapine	Delavirdine	Efavirenz
Noms de spécialité	VIRAMUNE®	RESCRIPTOR®	SUSTIVA® STOCRIN®
Présentations	Gélule 200 mg Sirop buvable 100 mg/ml	Comprimé de 100 mg	Gel 50, 100, 200 mg, 600mg sirop buvable
Posologie adulte de 70 kg	200 mg x 2/j pendant 14 jours puis 400 mg 1 fois/j	400 x 3/j	600 mg, 1 fois/j ou 300 mg x 2/j si intolérance
Biodisponibilité	93%	85%	42%
Liaison aux protéines du plasma	61%	98%	>99%
Demi-vie plasmatique	20-90 H	5,6 H	40-55 H
Métabolisme	Cytochromes P450	Cytochrome P450	Cytochrome P450 3A
Élimination	Rénale (80%)	Rénale (51%)	Rénale
Principaux effets secondaires	Rash maculo papuleux diffus, Syndromes de Lyell, syndrome de Stevens Johnson, fièvre, somnolence, transaminases ↑, nausées, vomissements, vertiges, diarrhées, douleurs abdominales	- Eruption cutanée - Anémie - transaminases - bilirubine ↑ - diarrhées, nausées, vomissement	Vertiges, dépression, modification d'humeur ; céphalées, troubles de l'attention, insomnies, cauchemars, éruption cutanées (exanthème diffus)

Contre-indications	- Hypersensibilité au produit - Insuffisance hépatique ou rénale	Hypersensibilité connue, médicaments concomitants métabolisés par CyP <sub>3</sub> A, grossesse, allaitement	-Hypersensibilité au produit - Insuffisance rénale - Insuffisance hépatique - Grossesse et allaitement
Surveillance biologique	Enzymes hépatiques	Fonction rénale et hépatique	Fonction rénale Transaminase

#### IV-2.2.6. Interactions médicamenteuses

L'efavirenz et la Névirapine étant des inducteurs enzymatiques, il convient de ne pas les associer avec des médicaments à métabolisation hépatique comme le Kétoconazole, les Antiprotéases, et les contraceptifs oraux. En cas d'association avec la Rifampicine la dose des INNTI doit être modifiée.

#### IV-2.2.7. Nouveaux inhibiteurs non nucléosidique [9]

-EMIVIRINE (COACTINON®): ce produit présente les mêmes profils d'efficacité, de tolérance et de résistance, observés avec les molécules de cette classe.

-Des quatre autres molécules en phase précoce de développement, et présentant l'avantage d'être actives sur les souches résistantes à cette classe thérapeutique, la CAPRAVIRINE est en phase III des essais cliniques.

- Le TMC-125, en phase II, aurait l'intérêt d'être actif, au moins in vitro, sur les souches virales résistantes aux molécules de la même classe actuellement disponible.

## **IV- 2.3 .LES INHIBITEURS DE LA PROTEASE [9]**

### **IV-2. 3. 1 Mode et mécanisme d'action**

La protéase du VIH catalyse la maturation des virions par clivage des protéines précurseurs. Or seuls les virions matures sont infectieux. C'est l'inhibition de la maturation des virions qui rend compte de l'effet des inhibiteurs de protéase. L'enzyme a la forme d'un cylindre ouvert et en s'insérant dans celui-ci, les inhibiteurs de protéase interagissent avec le site actif empêchant ainsi son action. Ces molécules agissent directement sur la protéase sans étape intermédiaire d'activation. Leur efficacité est tributaire de leur taux plasmatique. Ils sont actifs à la fois sur le VIH type 1 et 2

Les inhibiteurs de la protéase ou antiprotéases sont pour la plupart, des peptidomimétiques. Ils se fixent sur le site actif de l'enzyme virale bloquant l'activité de celle-ci et empêchant la transformation des polypeptides viraux néoformés en protéines fonctionnelles, il en résulte la production des virions immatures, défectueux et incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Sans subir de transformation intracellulaire, les IP agissent directement sur leur cible au stade tardif de la réplication virale.

Les IP agissent sur l'étape précoce de pré-intégration où intervient une protéine codée par pol.

L'aspartylprotéase du VIH a une homologie de structure avec la rénine ; la recherche sur les inhibiteurs de protéases a ainsi pu bénéficier des connaissances acquises depuis 1980 sur les molécules peptidomimétiques inhibitrices du système rénine-angiotensine.

Les procédures de synthèses des antiprotéases nécessitent souvent plus d'une vingtaine d'étapes, ce qui rend ces molécules relativement onéreuses.

### **IV-2.3.2. Monographie**

Les inhibiteurs de protéase actuellement utilisés en thérapeutique sont :

- le Saquinavir (Invirase® Fortovase®)
- le Ritonavir (Norvir®)



- l'Indinavir (Crixivan®)
- le Nelfinavir (Viracept®)
- l'Amprénavir (Agénérase®)

#### **IV- 2.3.3. Pharmacocinétique**

Les inhibiteurs de protéase sont absorbés dans le tractus digestif avec une biodisponibilité variable. Elle est :

- élevée, entre 60 et 90% pour le nelfinavir et le ritonavir lorsqu'ils sont pris en cours de repas, ainsi que pour l'indinavir et l'Amprénavir pris à jeun.
- faible, environ 4% pour le HG-C saquinavir (INVIRASE®) et de 30% pour le SG-C saquinavir (FORTOVASE®.)

La pénétration cellulaire des antiprotéases est bonne y compris dans les macrophages et les cellules dendritiques.

Ils diffusent mal dans l'organisme et traversent très peu la barrière hémato-méningée. Leur demi-vie plasmatique est courte (2 à 10 heures) et ils sont essentiellement métabolisés par les cytochromes hépatiques. Les métabolites sont éliminés en grande partie par la bile. L'élimination urinaire est parfois difficile pour l'indinavir qui en cristallisant peut être à l'origine de lithiase rénale. (Tableau IV).

#### **IV- 2.3. 4. Aspects thérapeutiques**

Les indications thérapeutiques, contre indications, effets secondaires, posologies, pharmacocinétiques sont consignés dans les tableaux IV et V [28]

**Tableau IV : IP Inhibiteurs de la protéase**

Dénomination commune internationale (DCI)	Saquinavir	Indinavir	Nelfinavir
Noms de spécialité	INVIRASE® FORTOVASE®	CRIXIVAN®	VIRACEPT®
Présentations	Gél 200 mg Capsule molle 200	Gél 200 mg Gél 400 mg	Comp de 250mg fl de 50 mg
Posologie (adulte)	Invirase® = 600 x 3/j Fortovase® = 120 x 3/j	800 x 3/j à jeun	750 x 3/j ou 1250mg x2/j 1250 x 2/j
Biodisponibilité par voie orale	Invirase® = 4% Fortovase® = 30%	60 à 65%	70 à 80%
Liaisons aux protéines	98%	60-65%	> 98%
Demi vie plasmatique	7 à 13,2 h	2, 8 h	2 à 4 h
Métabolisme	Métabolisme biliaire cytochrome P450, 3A4	Métabolisme hépatique Cytochrome P450 3A	Métabolisme hépatique Cytochrome P450
Élimination	Biliaires	Biliaires <12% Rénales <12%	Biliaire
Principaux effets secondaires	-Troubles digestifs (nausées, diarrhées) -Transaminases -Des CPK, Gamma GT -Hématomes chez les hémophiles -Intolérance au glucose -Diabète, Lipodystrophie	- lithiase rénale, angles incarnés, -Céphalées, Troubles digestifs, -Troubles du métabolisme glucidique et lipidique -Anémie hémolytique, -Bilirubine indirecte -trouble de la vision,	-Diarrhées (14 à 52% des patients) -Profil de toxicité commun aux autres IP -CPK, douleurs abdominales, nausées -Rashes, céphalées, - Neuropathie

		vertige	
Contre-indications	-Hypersensibilité au produit -Grossesse, allaitement -Médicaments inducteurs du CYP 3A4 -Médicaments hépatotoxiques -Insuffisance hépatique sévère	- Hypersensibilités connues - Grossesse, allaitement - Insuffisance hépatique sévère - boissons alcalines	-Hypersensibilité au produit -Médicaments à interaction -Rifampicine -Grossesse, allaitement
Surveillance biologique	-Saignement chez l'hémophile -Glycémie -Lipides plasmatiques -Arrêter le traitement s'il existe	-Fonctions rénales et hépatiques - Glycémie -Lipides plasmatiques -Signes de lithiases urinaires	-saignement chez, l'hémophile -composantes de la lipodystrophie CPK, glycémie, PNN Fonctions rénales et hépatiques

**Tableau V : Inhibiteurs de la Protéase [15 ]**

Noms génériques	Ritonavir	Amprénavir
Noms de spécialité	NORVIR®	AGENARASE® VERTEX®
Présentations	Gélules de 100mg Solution buvable 80 mg/ml	Capsules molles de 50/150 mg Solution buvable de 15 mg/ml
Posologie ( adulte)	600 mg x 2/j rarement utilisés seul	1200mg x 2/j
Biodisponibilité par voie orale	60 à 75 %	35-90%
Liaisons aux protéines	3 à 5 h	2 à 10h
Demi ou plasmatique	98 à 99%	90%
Métabolisme	CYP450, 3A ; 2D, 2C	Métabolisme hépatique CYP450, 3A
Élimination	Biliaire	Biliaire
Principaux effets secondaires	-Troubles digestifs (Nausées, vomissements, diarrhées, ...) -Paresthésies péri-buccales -Neuropathies sensibles périphériques -Cytolyse hépatique -Diabète, CPK - TG élevé , Uricémie élevée	-Troubles digestifs -Eruptions cutanées, Céphalées -Paresthésie péri-buccales -Intolérance au glucose -Diabète, transaminases élevées -Hématomes chez l'hémophile et TG élevé

#### **IV-2.3.5. Interactions médicamenteuses**

Les inhibiteurs de la protéase (IP) étant des inhibiteurs enzymatiques, il convient de ne pas les associer avec les composés à métabolisation hépatique comme la Rifampicine, les contraceptifs oraux. En association avec la Rifabutine, il faut réduire la posologie de 50% et différer la prise d'une heure avec la Didanosine. Réduire la dose de l'Indinavir (600mg/8h) en cas de prise concomitante avec le Kétoconazole.

#### **IV-2.3.6. Nouvelles antiprotéases [9]**

- **Lopinavir**, en association fixe avec le ritonavir dans la même capsule (133mg de lopinavir et 33 mg de ritonavir) : commercialisé sous le nom de **KALETRA®**.

La posologie chez l'adulte est de 3 capsules deux fois par jour. La tolérance est bonne du fait de son association avec le ritonavir. KALETRA® semble plus efficace que les IP de première génération.

- **Tripranavir**, en phase II de développement, cet inhibiteur non peptique de la protéase virale est actif in vitro sur les souches résistantes aux IP.

Son association avec le ritonavir est utile pour l'amélioration de la pharmacocinétique du produit. Les effets secondaires sont essentiellement digestifs. Il serait également actif in vitro sur les souches résistantes à d'autres IP.

- **Le TMC-114** est en phase I/II de développement. Son association avec le ritonavir est à l'étude pour améliorer la pharmacocinétique de ce médicament. Il serait également actif in vitro sur les souches résistantes à d'autres IP.

- **Azatanavir (Zrivada®)** ou BMS-232632 est en phase II-III. L'intérêt d'une prise quotidienne unique est à l'étude. IL ne provoque pas de perturbations métaboliques majeures notamment lipidique

#### **IV-2.4. Les autres antirétroviraux**

##### **- Inhibiteurs de la fusion virale**

Le **T-20 (pentafuside)** est en phase III de développement. Les essais de phase III chez les personnes en échec thérapeutique viennent de se terminer. La dose sélectionnée est de 90 mg deux fois par jour en injection sous-cutanée. Les résultats préliminaires à 24 semaines sont encourageants (Essais 301-302).

Le **T-1249** est un inhibiteur de fusion un peu différent du T-20, il garde une bonne efficacité sur les virus résistants au T-20. Les études de phase III vont débiter.

##### **- Inhibiteurs des co-récepteurs du VIH**

Le SCH-C est en phase I/II de développement. Cet inhibiteur de CCR5 est administré per os et a démontré une efficacité antivirale chez l'homme.

#### **V - THERAPEUTIQUE ANTIRETROVIRALE.**

##### **V-1. Concepts à la base des indications thérapeutiques**

L'élément essentiel dans la pathogenèse du VIH est le niveau massif de la production virale et de son renouvellement.

La réduction de la charge virale sous traitement est le meilleur prédicteur de l'efficacité clinique de ce traitement.

## **V.2. Marqueurs pronostiques**

Le taux d'ARN plasmatique du VIH (charge virale) indique l'amplitude de la réplication virale.

Le niveau de la réplication virale est étroitement associé au taux de destruction des lymphocytes T CD4.

Le nombre de lymphocytes T CD4 est le reflet des dégâts déjà subis par le système immunitaire.

La surveillance régulière du taux d'ARN viral plasmatique (copies/ml) et du nombre de lymphocytes T CD4 permet de :

- évaluer le risque de progression de la maladie
- poser l'indication d'un traitement antirétroviral
- modifier le traitement antirétroviral

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de réduire la charge virale plasmatique ou de stabiliser l'infection dans un état d'équilibre immuno-virologique, sans réplication virale donc sans évolution clinique.

On recherche à court terme une réduction rapide de l'ARN plasmatique, associée à long terme à une bonne tolérance et une bonne acceptation du traitement pour maintenir l'ARN plasmatique le plus bas possible et le plus longtemps possible.

## **V-3. Décision du premier traitement antirétroviral**

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

En Côte d'Ivoire, d'après les recommandations nationales, trois catégories de patients sont traitées :

- Patient symptomatique ou stade SIDA quelque soit le taux de CD4.

Ces patients sont porteurs d'infections opportunistes ou de leurs antécédents.

- Patients paucisymptomatiques (porteurs d'infections mineures : folliculite, zona, candidose, herpès) avec un taux de CD4 <350 /mm<sup>3</sup>
- Patients asymptomatiques (non porteurs d'infections opportunistes ni de signes d'infections à VIH) avec un taux de CD4 <200/mm

#### **V-4. Inclusion [40]**

La mise sous traitement est faite après réalisation du bilan pré thérapeutique qui établit l'impact de l'infection à VIH sur l'état général du patient (le poids et le score de Karnofsky) et sur le système immunitaire (taux de lymphocytes TCD4 exprimé en nombre de lymphocytes/mm<sup>3</sup>). Il convient par ailleurs de quantifier la charge virale exprimée en nombre de copies/ml ou en log<sub>10</sub> et de faire un bilan biologique complémentaire regroupant : le taux d'hémoglobine, la numération sanguine, la glycémie, la bilirubine, la cholestérolémie, la lipidémie, la créatinine, l'urémie et l'uricémie.

Au cours de cette phase, il convient de rechercher l'existence possible de situations cliniques et biologiques particulières telles que la double infection (VHI1 et 2), les co-infections VIH/Hépatites A, B, ou C[15], le couple maudit VIH/Tuberculose. Aussi faut-il s'assurer de l'existence ou non de grossesse. Ces paramètres sont susceptibles d'être modifiés par le traitement, mais aussi peuvent avoir une influence sur le schéma thérapeutique préférentiel. C'est aussi le lieu pour les cliniciens d'établir une relation de confiance avec le patient et si nécessaire son entourage, de faire une évaluation de sa situation financière et les conditions d'un suivi, de la compréhension et de l'observance du traitement.



## **V-5. Les différents schémas thérapeutiques**

### **- Monothérapies**

Aujourd'hui, les monothérapies ont été abandonnées car trop peu efficaces et génèrent de nombreuses résistances.

### **- Doubles associations**

Les associations de deux analogues nucléosidiques ont une efficacité moins puissante et moins durable que celles des triples associations.

### **- Triples associations**

Hautement active, la prescription optimale antirétrovirale s'inscrit dans une association de trois molécules (ou plus) ; afin d'être dans les conditions idéales de la suppression de la réplication virale grâce à une synergie d'action et d'éviter la sélection de virus mutants résistants (tableau VI) :

- La trithérapie comportant deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (2INTI+1INNTI). Dans les pays à ressources limitées les combinaisons de première intention sont : (AZT ou D4T/3TC/NVP ou EFV) [15]
- La trithérapie incluant trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (3 INTI), la trithérapie incluant deux inhibiteurs de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase (2INTI+1IP) sont de considération supplémentaire pour le traitement de première intention en cas d'infection par le VIH-2 et VIH-1 de groupe O à cause de leur coût élevé.

### **- Quadruples associations**

Elles comportent deux nucléosides et deux antiprotéases et sont admises le plus souvent après échec d'une triple association avec une antiprotéase.

## **V-6. Observance et adhésion au traitement**

- L'adhésion est la capacité du patient à participer à son programme thérapeutique et à en comprendre les buts.
- L'observance est la capacité du patient à se conformer à la prescription

Les facteurs limitant l'observance :

-Lié au patient :

- Précarité sociale, affective, professionnelle
- Syndrome dépressif
- Le jeune âge

-Lié au traitement :

- Complexité du schéma thérapeutique : nombre de prise journalière
- Effets indésirables subjectifs ou objectifs

-Lié au soignant

- Qualité de la relation soignant -soigné

Indispensable pour l'obtention d'un bon résultat bio-clinique [et vérifiable par des tests simples tels (le comptage des pilules à chaque rendez-vous du malade, les questionnaires).

Les paramètres à prendre en compte sont [15] un bon counseling [3], une bonne surveillance de la pharmacocinétique et une surveillance clinique et biologique adéquate permettant la mise en évidence de certaines situations pouvant influencer le schéma thérapeutique, soit au niveau des composants, soit au niveau de la posologie. Le concours des membres de la famille et de la société, l'approfondissement des conseils et l'éducation pour une adhésion au traitement sont indispensables.

**CHOIX PREFERENTIEL**

• **Association de 2IN+1IP**

AZT+ ddI	} l'une des 3	+	nelfinavir	} l'un des 4
AZT+3TC			indinavir + ritonavir	
D4T+3TC			lopinavir/ ritonavir	

• **Association de 2IN+1INN**

AZT+ddI	} l'une des 3	+	éfavirenz	} +
AZT+3TC			névirapine	
D4T+3TC				

• **Association de 3IN**

AZT+3TC + Abacavir ( ABC)

**ALTERNATIVES**

• **Expérience moindre ou absence d'AMM**

2IN + Amprénavir/Ritonavir

ddI +3TC +IP ou INN

ABC +3TC +IP ou INN

ABC +3TC +ddI

ABC +3TC +d4T

AZT +3TC +ddI

• **Rapport bénéfice/Inconvénient moins bon**

2IN+ indinavir seul

d4T+ ddI + IP ou INN

## **VI- RESISTANCE VIRALE AUX ANTIRETROVIRAUX**

La résistance virale aux antirétroviraux est l'une des principales causes d'échec thérapeutique. Elle est liée à des mutations qui surviennent sur des gènes codant pour la transcriptase inverse et/ou de la protéase.

La résistance aux antirétroviraux est rendue possible par :

- Le taux élevé de la réplication ( $> 10 \times 10^9$  virion/jour)
- La faible fiabilité de la transcriptase inverse (absence d'activité 3'-5' exonucléase)
- Le taux de mutation élevé (1 pour  $10^4$  bases)
- Les délétions, insertions, mutations ponctuelles

## **VII- ACCESSIBILITE AUX ANTIRETROVIRAUX**

### **VII-1 Objectif**

Elle définit les conditions optimales d'amélioration des paramètres liés aux tarifications des médicaments. Elle prend également en compte la baisse progressive du coût du traitement [41]. L'accessibilité aux traitements dépend aussi et surtout d'un circuit d'approvisionnement et de distribution efficace, sans perdre de vue les méthodes de financement.

### **VII-2 Réglementation**

Les médicaments essentiels sont «ceux qui satisfont aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé» selon la définition de l'OMS de 1997. Une liste, modèle indicative périodiquement révisée, a permis l'entrée de la Zidovudine

pour la première fois en 1997. L'introduction des trithérapies est soumise à la décision des Etats. Dans les pays en développement, cette décision n'est pas systématique pour des raisons financières. Bien qu'ils soient protégés par des brevets, les ARVs sont actuellement produits sous forme de génériques.

En Côte d'Ivoire, dans le cadre de l'initiative, les ARVs ont été introduits dans l'arsenal thérapeutique des patients infectés par le VIH après la CISMA en 1997 et leur gestion est confiée à une coordination.

### **VII-3 Approvisionnement**

L'initiative d'accès aux ARVs dès son lancement a mis en place « Medical Acces », structure à but non lucratif qui assurait la coordination des transactions financières. Après son échec, le relais dans la gestion des ARVs a été confié à la PSP qui utilise un système d'achat annuel. Les marchés des ARVs sont confiés à des fournisseurs pour des quantités qui devraient correspondre à la consommation prévue pour une année. L'analyse technique et les procédures administratives durent deux mois, l'appel d'offre lancé en mi février et les premières commandes sont faites en avril. Il faut donc attendre 6 mois pour les grandes commandes qui seront relayées par des livraisons urgentes pour maintenir le stock à un niveau d'approvisionnement optimal, permettant la satisfaction des besoins des centres accrédités. Ces livraisons constituent un poids financier énorme pour la PSP. Ce système de livraison groupée fait courir des risques de rupture liée au retard de livraison. Dès que les produits sont livrés, il faut :

- vérifier la conformité entre le produit commandé et celui livré, les quantités effectivement livrées et celles inscrites sur le bordereau de livraison,
- contrôler l'état des produits livrés ainsi que leur date de péremption.

- Inscrire les quantités livrées sur les fiches de stock respectives et ranger les produits suivant leur rayonnage.

#### **VII-4. Recouvrement des fonds**

Il se fait par le service comptable qui facture les achats et perçoit les règlements par l'entremise d'une caisse. Pour les ARVs le reversement des frais perçus par les centres accrédités pose un réel problème compte tenu de sa gestion hospitalière soumise à un système de subventions ou trois acteurs interviennent à savoir le patient, l'Etat et le FSTI qui paie entièrement le traitement des enfants de moins de 15 ans. Le FSTI a été créé par le Ministère des Affaires Etrangères, le Ministère de la Santé et le Ministère de la Sécurité Sociale de la République Française en collaboration avec l'Etat de Cote d'Ivoire. Cependant la PSP présente un déficit de trois milliards dans la gestion des ARVs malgré ces appuis

### **VIII- DISPENSATION**

#### **VIII-1. Définition**

C'est la délivrance d'un ou de plusieurs substances médicamenteuses à un patient tout en prodiguant des conseils pratiques lui permettant d'observer son traitement. Elle consiste à fournir des informations orales et/ou écrites portant sur les posologies, les schémas et modalités de prises ainsi que les inconvénients d'utilisation des médicaments rétrocedés. La dispensation est dite globale lorsqu'elle est destinée à toute personne munie d'une ordonnance, elle est qualifiée nominative lorsque le médicament délivré est importé pour traiter une personne nommément désignée.

L'arrêté du 31 mars 1999 impose une prescription nominative, et préconise une dispensation unitaire, la distribution globalisée étant possible. Ainsi l'industrie commercialise maintenant des logiciels de prescription et d'aide à la dispensation.

Le conseil pharmaceutique lors de la dispensation des antirétroviraux contre l'infection à VIH doit conduire le patient à adhérer au traitement. Il est assuré à

l'aide d'un support comprenant un plan de prises, adapté au rythme de vie de chaque malade, qui informe sur les prises quotidiennes et le rôle de l'alimentation. Des recommandations pour les éventuelles difficultés du quotidien et un calendrier des prises figurent aussi sur le document. La meilleure information des patients et l'aide dans la prise des traitements doivent permettre une meilleure observance, condition nécessaire à l'activité antirétrovirale. Leur adhésion à ce traitement doit se traduire par une observance la plus stricte possible.

## **IX. DISTRIBUTION**

### **IX.1. Circuits de distribution et distribution physique**

#### **IX.1.1. Définitions**

##### **IX.1.1.1. Circuit de distribution**

Selon Lendrevie et coll. « on appelle circuit de distribution, le chemin suivi par un produit ou un service, pour aller du stade de la production à celui de la consommation. Cet itinéraire, est fait d'un ensemble de personnes ou d'entreprises que l'on appelle les intermédiaires [14]. »

Selon Hiam et Schewe «on appelle circuit de distribution, le chemin suivi par un produit pour aller du stade de la production à celui de la consommation. Cet itinéraire est constitué par l'ensemble des intermédiaires qui remplissent différentes fonctions de distribution, depuis le moment où le produit quitte l'usine jusqu'à l'instant où le consommateur en prend possession » [23].

Selon Kotler et Dubois : « on appelle circuit de distribution, l'ensemble des intervenants qui prennent en charge les activités de distribution, c'est à dire les activités qui font passer un produit de son état de production à son état de consommation » [24]

### **IX-1.1.2. Distribution physique**

Selon Hiam et Schewe « la distribution physique assure que les produits seront livrés au consommateur lorsqu'il le désire, au bon moment, au bon endroit [23]».

Selon Kotler et Dubois : « la distribution physique rassemble toutes les activités mises en œuvre pour gérer de façon rentable, le flux de produits et de marchandises depuis leur point de départ jusqu'à leur lieu d'utilisation » [24].

### **IX-1.2. Fonctions de la distribution [24]**

Un circuit de distribution est un mode d'organisation permettant d'accomplir des activités qui ont pour but d'amener au bon endroit, au bon moment et en qualité adéquate les produits appropriés. Ces activités gravitent autour de fonctions principales que sont :

- le recueil d'information
- la promotion
- la négociation
- la prise de commande

### **IX-1.3. Intermédiaires de la distribution**

Aujourd'hui, il est quasiment impossible que le fabricant vende directement sa marchandise à l'utilisateur final. Il existe des intermédiaires de distribution qui permettent aux producteurs d'accéder plus facilement au marché. On a :

- Les grossistes et les détaillants

Ils achètent en leur nom propre la marchandise qu'ils revendent.

- Les courtiers, les représentants, les attachés commerciaux



Ils prospectent la clientèle et passent des contrats au nom du fabricant mais ne s'engagent pas à titre personnel.

-Les compagnies de transports, les sociétés d'entrepôts, les banques.

Ils facilitent les opérations de distribution sans prendre part à la négociation commerciale.

Lorsque le circuit de distribution comporte un, deux, trois intermédiaires, on parle de circuit long.

#### **IX-1.4. Mise en place d'un circuit de distribution [24]**

Pour mettre en place un système de distribution, il faut étudier les besoins des clients et définir les objectifs poursuivis et les contraintes.

L'objectif d'un circuit se détermine à partir du service souhaité. Le producteur conçoit ses objectifs de distribution à partir des principales contraintes qui lui sont imposées par les produits, les intermédiaires, les concurrents, l'entreprise et l'environnement économique.

### **IX-2. Distribution pharmaceutique en Côte d'Ivoire**

#### **IX-2.1. Répartition pharmaceutique**

La répartition pharmaceutique est la seule organisation permettant à tous les pharmaciens de délivrer tout médicament au malade. Le circuit de distribution pharmaceutique en Côte d'Ivoire est un circuit long comprenant comme intermédiaires les grossistes répartiteurs, les officines et dépôts pharmaceutiques. (**Schéma1**)

### **IX-2.1.1. Grossistes répartiteurs**

Entre les laboratoires et les industries pharmaceutiques et le consommateur qui cherche à satisfaire ses besoins, le grossiste répartiteur permet la mise à disposition des biens produits aux consommateurs.

Ce secteur est l'organe régulateur du marché pharmaceutique ivoirien tout entier. De ce fait, une défaillance ou une rupture d'approvisionnement de ce secteur en médicaments entraîne une rupture généralisée dans tout le marché pharmaceutique. On distingue :

- LABOREX
- DPCI
- COPHARMED
- PSP qui est le seul grossiste répartiteur public.

### **IX-2.1.2. Détaillants**

Les détaillants constituent le dernier maillon du circuit de distribution pharmaceutique en Côte d'Ivoire. Ce sont :

- les pharmacies privées et publiques et dépôts pharmaceutiques
- les pharmacies des cliniques et cabinets médicaux
- les pharmacies des services médicaux d'entreprises.

Ces détaillants assurent la dispensation des médicaments au consommateur, c'est à dire aux patients.

### IX-2.1.3. Réseau de distribution de la pharmacie de la santé publique (PSP)

Il est représenté par le schéma 2

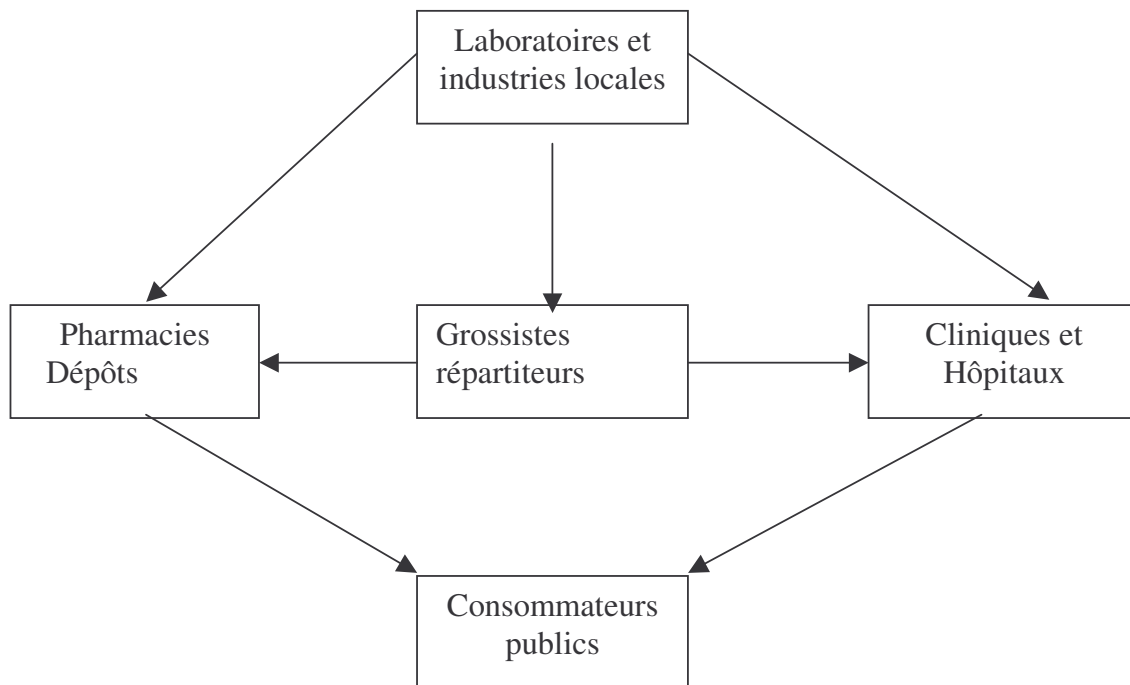
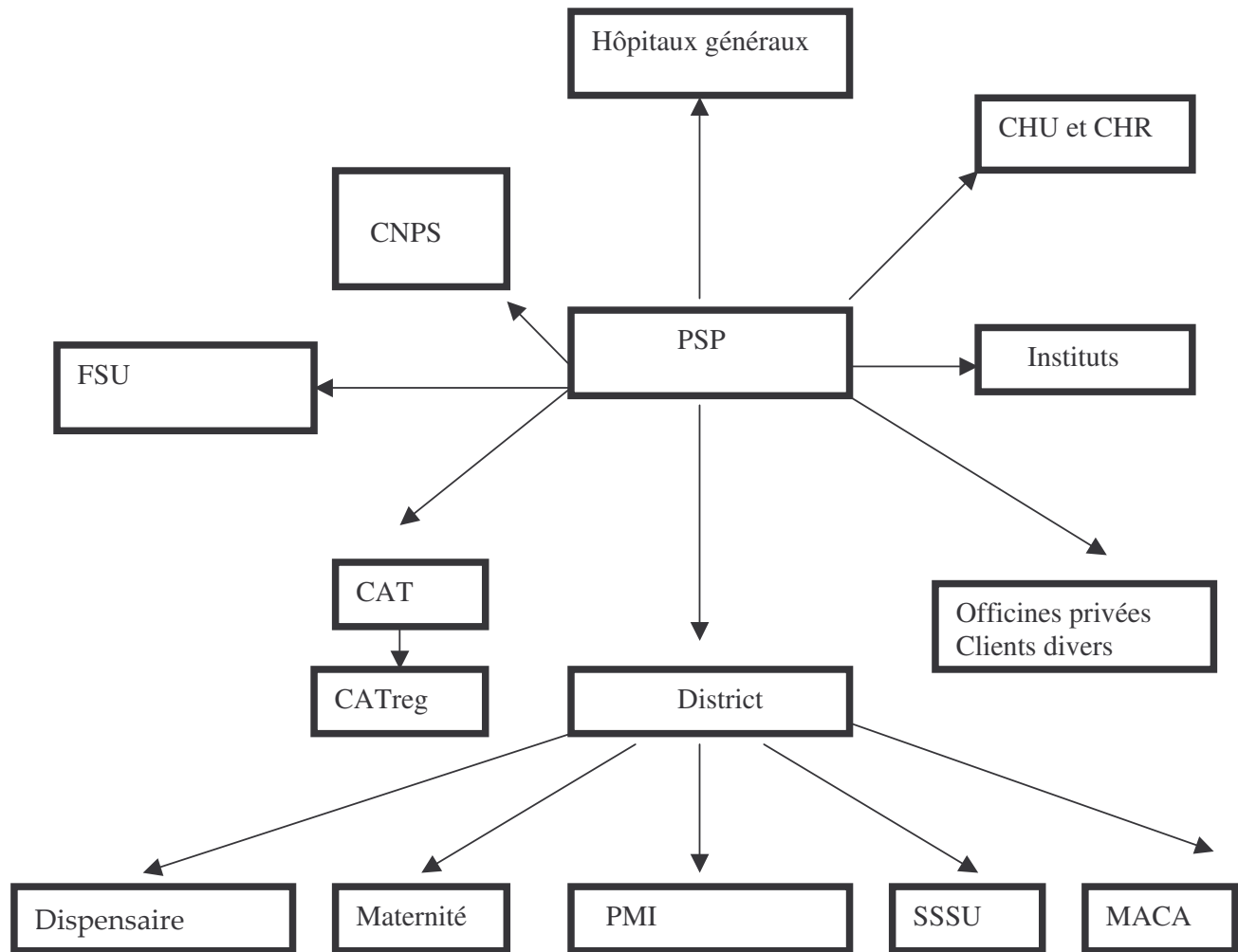


Schéma 1 : Réseau de distribution pharmaceutique [19].



**Schéma2** : Réseau de distribution de la PSP. [20]

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHR : Centre Hospitalier Régional

CNPS : Caisse Nationale de Prévoyance Sociale

CAT : Centre Antituberculeux

FSU : Formation Sanitaire Urbaine

SSSU : Service de Santé Scolaire et Universitaire

MACA : Maison d'Arrêt et de Correction d'Abidjan

PMI : Protection Maternelle et Infantile

### **IX.3. Circuits de distribution des ARV en Côte d'Ivoire**

#### **IX.3.1. Avant 1998 ou avant l'Initiative ONUSIDA. [13]**

Avant l'Initiative ONUSIDA, les ARV étaient vendus par les grossistes et les cliniques privées aux centres prescripteurs et aux officines qui les revendaient aux malades.

Copharmed a arrêté la distribution en 1998 et Laborex n'a pas vendu plus de 400 boîtes par mois.

Le **schéma 3** montre le circuit d'approvisionnement des ARV avant le lancement de l'Initiative.

#### **IX.3.2. En 1998, pendant l'Initiative ONUSIDA**

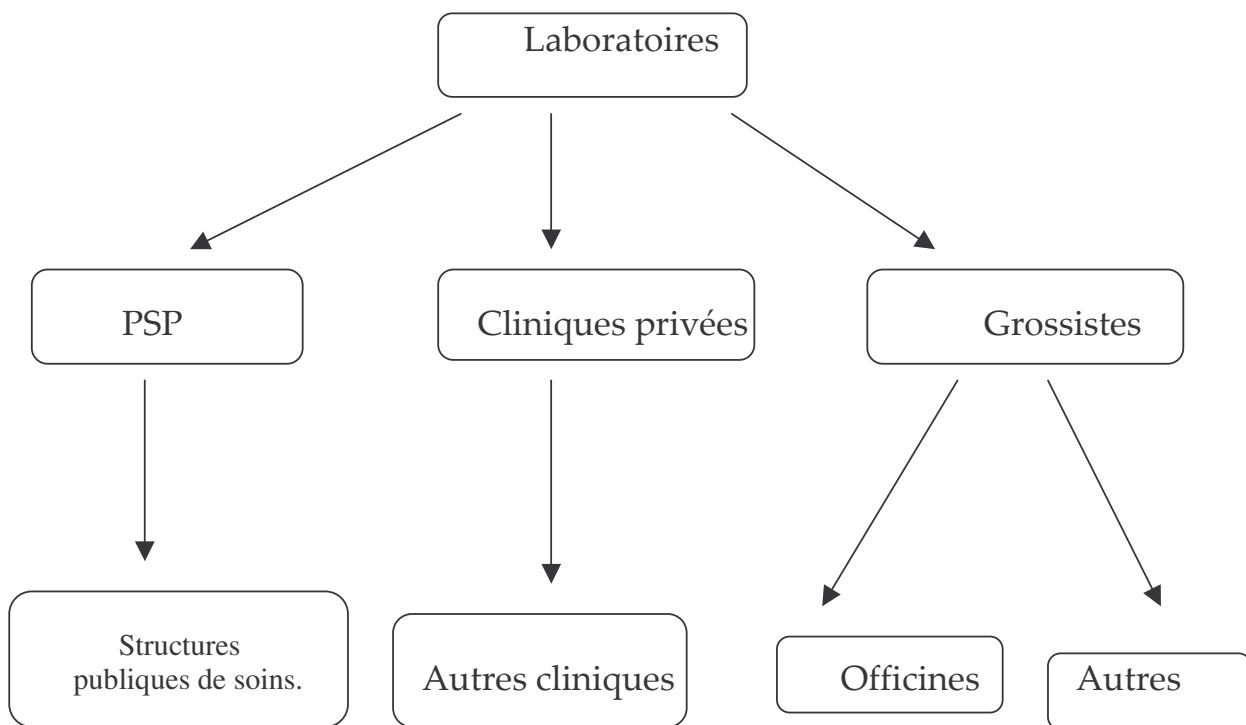
L'Initiative d'accès aux ARV, dès son lancement a mis en place « Medical Access », structure à but non lucratif qui assure la coordination des transactions financières. Les prix des ARV sont négociés auprès des firmes par « Medical access » qui les vend à la PSP, aux grossistes et cliniques privés avec une marge de 5%. Cette structure a joué un rôle important la première année de l'Initiative (1998). Les problèmes de gestion et les dysfonctionnements l'ont empêché de se maintenir sur le marché et l'ont fait disparaître du circuit d'approvisionnement en ARV dès la seconde année (1999).

Le circuit de distribution des ARV en 1998 est présenté par le **schéma 4**.

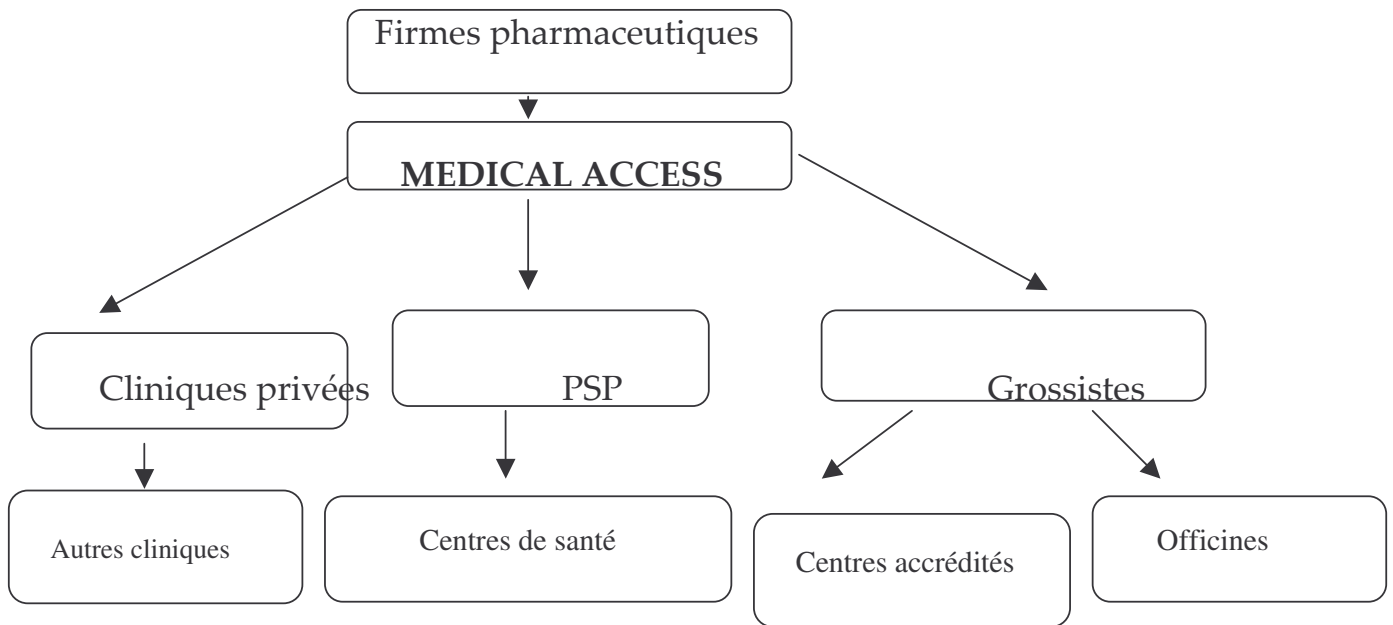
#### **IX.3.3. Circuit de distribution en 1999 après l'échec de « Medical access ».**

Après l'échec de « Medical access », le relais dans la gestion des ARV a été confié à la PSP.

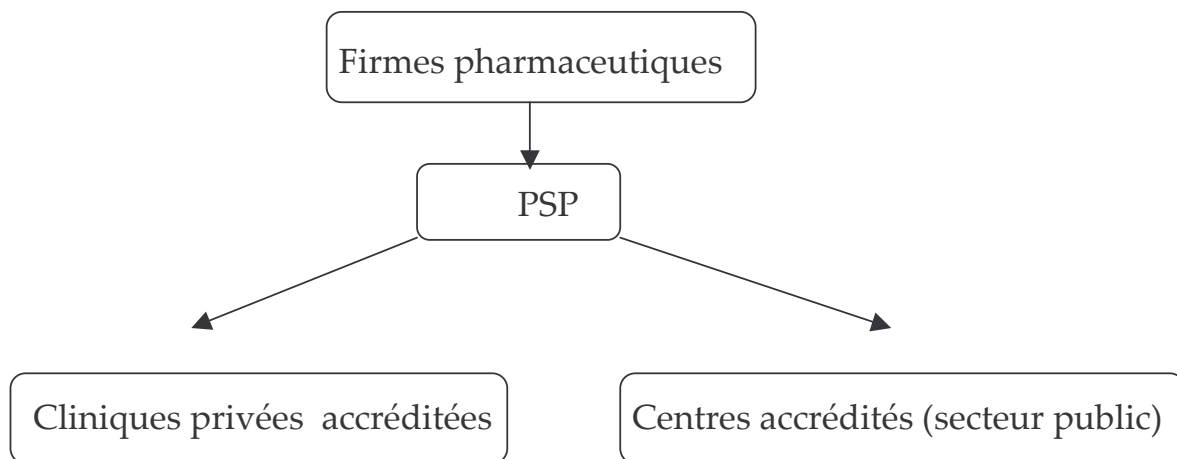
Le schéma 5a montre le circuit officiel de distribution des ARV en Côte d'Ivoire.



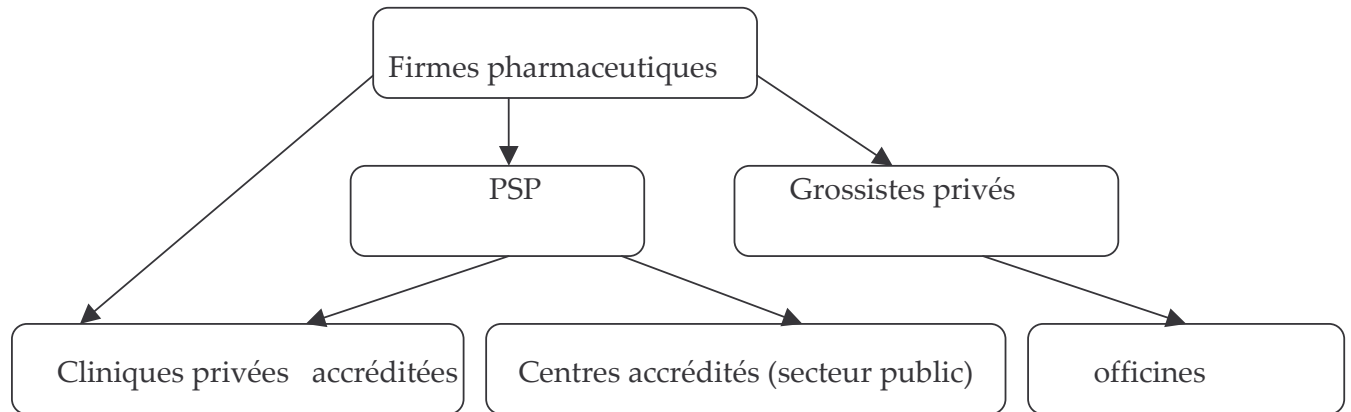
**Schéma3:** Organigramme du circuit du médicament en Côte d'Ivoire avant l'Initiative ONUSIDA [ 13 ]



**Shéma4** : Circuit initialement prévu par l'Initiative. [12]



**Schéma 5 a** : Circuit de distribution des ARV prévu par l'Initiative en 1999 [ 13 ]



### Schéma5b : Circuit de distribution des ARV depuis 1999[12]

NB : Quelques cliniques et grossistes privés procèdent également par un achat direct de quantités infimes aux firmes pharmaceutiques.

## X-GESTION DE STOCK DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX

### X-1 Définition et objectifs [34]

La gestion des médicaments antirétroviraux est l'ensemble des techniques qui régissent l'utilisation de ces produits.

L'objectif d'une bonne gestion est :

- d'assurer la disponibilité permanente des médicaments antirétroviraux dans tous les centres accrédités,
- de rendre plus accessibles ces médicaments,
- de préserver le capital << médicament >> de la structure



## **X-2. principes généraux**

La gestion des antirétroviraux nécessite :

- Un local adapté à la bonne conservation des antirétroviraux et qui garantit un minimum de confidentialité aux patients
- un suivi et une supervision régulière ainsi que l'auto évaluation
- un contrôle externe périodique
- un logiciel de gestion adéquat
- des instruments d'enregistrement des différentes opérations de gestion ( cahier registre, fiche de stocks )
- un personnel formé à la gestion de ces produits ARV et à la délivrance ainsi que de la dispensation
- une disponibilité permanente des outils de gestions et la bonne utilisation de ceux-ci.

## **X-3. Les stocks et leurs définitions caractéristiques\***

### **X-3.1 La consommation moyenne**

C'est la sortie de médicament du stock sur une durée déterminée. Pour les antirétroviraux la durée est d'un mois. . Elle est calculée à partir des fiches de stocks mais aussi à partir d'informations portant sur une période suffisamment longue. L'idéal serait de disposer des informations portant sur au moins un an de consommation (sans rupture de stock) [34] :

La consommation moyenne mensuelle ou CMM est la somme des sorties sur un an divisée par 12 autrement dit, la CMM doit être calculée au moins chaque année.

### **X-3. 2. Temps d'écoulement**

C'est le temps au bout duquel la dotation initiale Q d'un médicament M donné a fini d'être consommée.

Temps ( en mois ) =  $Q / CMM$

### X-3. 3. Le stock de sécurité

C'est la quantité de médicament qui restant constamment en stock permet de pallier aux aléas de rupture de stock due soit à un retard de livraison ou une augmentation de la consommation. Le stock de sécurité est le produit de la consommation moyenne mensuelle par la moitié du délai de livraison.

$$SS = CMM \times DL / 2.$$

Pour les antirétroviraux, vu que les médicaments sont délivrés par combinaison de trois, le stock de sécurité (SS) se calcule de la façon suivante :

$$SS = [(CMM_x + CMM_y + CMM_z) / 3] \times DL / 2$$

DL = délai de livraison (quatre jours ou 1/7 de mois)

CMM<sub>x</sub> = consommation mensuelle moyenne du produit x de la combinaison

CMM<sub>y</sub> = consommation mensuelle moyenne du produit y de la combinaison

CMM<sub>z</sub> = consommation mensuelle moyenne du produit z de la combinaison

Le stock de sécurité calculé ainsi permet de définir les quantités de chaque produit qu'il y a en stock pour pouvoir délivrer une combinaison antirétrovirale donnée puisque l'absence d'un seul produit contrarie la délivrance de la combinaison.

### X-3. 4. Le Stock d'alerte

C'est le niveau de stock à partir duquel il est nécessaire de déclencher une commande. Le stock d'alerte (SA) pour une combinaison antirétrovirale donnée comportant trois molécules est :

$$SA = SS(\text{ de la combinaison}) + (IC + DL) \times [(CMM_x + CMM_y + CMM_z) / 3]$$

IC = Intervalle de commande (demi- mois environ)

A chaque modification de la CMM et/ou des modalités de commande ou de livraison, il convient de modifier le stock de sécurité et le stock d'alerte.

## X-4. GESTION DE STOCK

### X-4- 1. Commande [34]

La commande se fait auprès de la PSP (Pharmacie de la Santé Publique) seul fournisseur. Le bon de commande PSP est convenablement rempli, par le pharmacien et est signé par le chef de service et le pharmacien ensuite déposé au secrétariat du service de distribution de la PSP. La commande tient compte du

stock de sécurité et du seuil d'alerte. Tous les produits dont le stock d'alerte est atteint doivent être commandés : La quantité à commander est égale deux fois et demi la CMM ôtée du stock restant:

$$Q = 2,5 \text{ CMM-S (Stock solde) [34].}$$

Pour les antirétroviraux cette quantité se calcule de la façon suivante :

$$Q = 2.5 \times ( \text{CMM}_x + \text{CMM}_y + \text{CMM}_z ) / 3 - ( S_x + S_y + S_z )/3$$

$S_x$  = stock solde du produit x de la combinaison

$S_y$  = stock solde du produit y de la combinaison

$S_z$  = stock solde du produit z de la combinaison

#### **X-4- 2. La réception et mise en place**

Dès que les produits sont livrés il faut :

- vérifier la conformité entre les quantités effectivement livrées et celles inscrites sur le bordereau de livraison,
- contrôler l'état des produits livrés ainsi que leur date de péremption.
- inscrire les quantités livrées sur les fiches de stock respectives et ranger les produits suivant leur rayonnage.

#### **X- 4- 3. Suivi des mouvements de stock**

Il s'agit de porter sur les fiches de stock, les sorties et les entrées de médicaments et de mentionner les observations concernant ces différentes opérations à savoir inscription du numéro du bordereau de livraison, remarques portant sur les produits sortis pour casse ou péremption, correctifs éventuels suite à un inventaire.

# **NOTRE ETUDE**

## **I.OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **I-1.Objectif général :**

- Analyser le circuit de distribution des ARV dans le secteur privé et public

### **I-2.Objectifs spécifiques**

- Analyser les moyens humains du circuit
- Analyser les moyens techniques
- Analyser les moyens de distribution dans le secteur public
- Analyser les moyens de distribution dans le secteur privé (officines, cliniques, etc...).
- Déterminer les différentes prescriptions des ARVs
- Suivre l'évolution du nombre de patients traités par les ARV depuis le début de l'initiative
- Déterminer le nombre de patients suivi par centre
- déterminer le nombre de patients traité et non traité

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **II-1. Cadre de l'étude**

L'étude s'est déroulée à Abidjan, capitale économique de la Côte d'Ivoire, peuplée de 3 millions 877.948 d'habitants dont 1 451 341 d'hommes et 1 426 607 de femmes avec une séroprévalence estimée à 12,8% selon les dernières données épidémiologiques [44].

Abidjan est la seule ville où les ARV sont prescrits en Côte d'Ivoire. En outre, il existe une centrale d'achat en matière de médicaments, la pharmacie de la santé publique (PSP) qui a en charge la commande, la gestion et la distribution des ARV.

## **II-2. Lieu de l'étude**

### **II.2.1 Présentation des centres accrédités.**

Les 8 centres accrédités sont :

**-Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT).** Centre de référence de la prise en charge en Afrique de l'Ouest, il est situé au sein du CHU de Treichville.

Le service reçoit en moyenne 3.000 patients /an dont 80 % sont admis pour des affections opportunistes liées au VIH.

La mortalité hospitalière liée au VIH oscille entre 5 et 10% [10 ; 12] parmi les patients traités.

Dix infectiologues et un pharmacien assurent la prescription et la dispensation des antirétroviraux.

Actuellement, environ 1230 patients sont traités par les ARV.

**-Le Service de Pneumo-physiologie (PPH)** est situé au CHU de Cocody. Une équipe pluridisciplinaire comprenant six médecins, dix infirmiers, une assistante sociale et une secrétaire y travaillent. La prévalence du VIH parmi les patients hospitalisés est supérieure à 65%. La prise en charge de ces patients dans le cadre de l'Initiative est effectuée par un médecin et un infirmier dispensateur.

Actuellement, environ 189 patients sont traités par les ARV.

**-L'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC)** est situé au CHU de Treichville. C'est une structure autonome qui reçoit environ 2400 patients / an dont la presque totalité est infectée par le VIH. La prise en charge thérapeutique est effectuée par cinq médecins et un pharmacien.

Actuellement, plus de 809 patients sont traités par les ARV [11].

**-Le Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA).**

Il est situé à proximité du CHU de Treichville. Institution privée spécialisée dans la recherche sur le VIH/SIDA et la prise en charge de personnes infectées, il reçoit en moyenne 1500 patients /an .Il a pour objectif d'établir un programme de recherche biologique liée aux pathologies du VIH, un programme de formation et de communication sur la connaissance et la prévention de l'infection à VIH.

Depuis Juin 1998, les consultations médicales sont ouvertes dans ce centre qui reçoit en moyenne 1500 patients/an.

La prescription et la dispensation des ARV sont assurées par six médecins et un auxiliaire en pharmacie.

Actuellement, plus de 395 patients sont traités par les ARV. [11].

**-Le Centre Antituberculeux (CAT) d'Adjamé.** C'est une structure sanitaire publique spécialisée dans le dépistage et la prise en charge des personnes atteintes de tuberculose. Ce centre reçoit plus de 5.000 patients /an dont plus de la moitié ont une co-infection VIH/Tuberculose qui constitue un "couple maudit " [16].

En raison de la prévalence élevée de l'infection à VIH chez les patients tuberculeux (45%), ce centre dispose depuis Août 1998, d'une unité de soins et de prise en charge des personnes infectées par le VIH/SIDA.

Ce centre abrite également un service annexe du Projet RETRO-CI et offre des médicaments de première nécessité à tarif réduit.

Trois médecins et un pharmacien se chargent de la prescription et de la dispensation des ARV.

Actuellement, plus de 535 patients sont traités par les ARV. [11].

#### **-L'Hôpital Militaire d'Abidjan (HMA)**

Situé dans la commune d'Abobo, initialement créé pour les militaires, il accueille depuis 1994 des civils également. Il reçoit environ une centaine de personnes /jour et effectue des consultations médicales, chirurgicales et gynécologiques. Les consultations sont gratuites pour les patients atteints de VIH /SIDA. Un médecin et un pharmacien s'occupent de la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Actuellement, plus de 308 patients sont traités par les ARV. [11].

#### **-Le Service de Pédiatrie du CHU de Yopougon.**

C'est un service qui s'occupe des enfants de moins de 15 ans et également le seul disposant d'un médecin spécialisé dans la prise en charge des enfants atteints de VIH/SIDA. Les consultations et les médicaments pour le traitement des affections opportunistes et le traitement antirétroviral sont gratuits dans le cadre du VIH /SIDA.

La dispensation des antirétroviraux est assurée par un gestionnaire en pharmacie.



Actuellement, plus de 223 patients sont traités par les ARV. [11].

#### **- Le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS)**

Centre de collecte de sang au niveau national situé entre le CIRBA et la PSP. Il est doté d'un laboratoire d'analyses médicales performant. Les analyses sont gratuites pour les donneurs de sang.

Les donneurs séropositifs VIH sont pris en charge gratuitement par trois médecins du projet PRIMO –CI qui est contigu au CNTS.

Ce centre dispose d'une pharmacie qui délivre les antirétroviraux dont la gestion est confiée à un technicien de laboratoire.

Actuellement, plus de 58 patients sont traités par les ARV. [11].

### **II.3- Type de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a eu comme période d'étude le début de l'initiative ONUSIDA en 1998 jusqu'en 2004. L'étude a consisté à l'analyse du circuit de distribution et de tous les autres aspects qui tournent autour de ce circuit.

### **II.4-Matériel et outil d'enquête**

Elle a consisté en un recueil actif des données à travers des questions et une observation directe des outils de travail du dispensateur et de ses attitudes. L'enquête s'est déroulée sous forme de recueil actif avec collecte de l'information dans les dossiers des malades ainsi que les différentes ordonnances. Dans notre étude, nous avons utilisé des personnes ressources au niveau de la PSP et dans certaines structures publiques comme la DPM, CNOP et MLS et le ministère de l'économie et des finances.

Les documents diffèrent selon le lieu d'étude :

#### **II.4-1. PSP**

- Les bons de commande adressés par la PSP aux fournisseurs
- Les bordereaux de livraisons délivrés par la PSP aux différents centres accrédités
- les fiches de stock
- les bordereaux de livraisons de la PSP aux fournisseurs

#### **II-4.2. Les centres accrédités**

- Les bons de commandes des centres à la PSP
- Les bordereaux de livraison par la PSP aux centres.
- les fiches de stock
- Les dossiers des malades
- Les dossiers médicaux classiques des CHU et des centres de santé
- Les différentes ordonnances « TYPE PNLS/ONUSIDA »

#### **II-5. Etude statistique**

L'analyse des données s'est faite à l'aide de logiciels informatiques tels que EXCEL. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux. Le test de Khi 2 a été utilisé pour les comparaisons des données. Les différences observées ont été considérées comme significatives au risque  $\alpha=5\%$  avec un intervalle de confiance de 95%.

# RESULTATS

## **I. DONNEE GENERALE SUR LA POPULATION ETUDIEE**

### **I.1 Les patients**

D'octobre 1998 à juin 2004, 20 116 patients ont été admis dans l'ensemble des centres accrédités pour infection à VIH. Parmi eux, seulement 5 926 soit 29,5% ont été traités. Cette population est en majorité féminine avec une sex-ratio de 0,8. Les adultes de 15 à 50ans constituent 80% de cette population. Cela se traduit par un impact négatif de l'infection à VIH sur la productivité sociale compte tenu du fait que cette frange touchée en majorité est la plus active. Cette population renferme en majorité des personnes à revenu mensuel faible (70%), sans assurance médicale et à niveau d'instruction bas. Toutes les couches professionnelles sont représentées au sein de cette population et réside pour la majorité à Abidjan.

Par ailleurs le fait d'avoir eu accès aux traitements est sans surprise lié au niveau du revenu mensuel des patients.

**Tableau VI : Données générales sur la population d'étude**

Caractéristiques	Traités	Non traités	Total	p
<b>Sexe</b>				
Femmes	3 092	8 357	11 449	> 0,25
Hommes	2 834	5 833	8 667	
<b>Total</b>	<b>5 926</b>	<b>14 190</b>	<b>20 116</b>	
<b>Age</b>				
0 à 14 ans	579	805	1 384	> 0,25
15 à 50 ans	4 779	11 963	16 742	
> 50 ans	568	1 422	1 990	
<b>Total</b>	<b>5 926</b>	<b>14 190</b>	<b>20 116</b>	
<b>Lieu de résidence</b>				
Abidjan	5 627	12 482	5 627	> 0,25
Intérieur	299	1 706	299	
Etranger	-	2	2	
<b>Total</b>	<b>5 926</b>	<b>14 190</b>	<b>20 116</b>	
<b>Assurance maladies</b>				
Non assurés	4 725	12 593	17 318	> 0,05
Assurés	1 201	1 597	2 798	
<b>Total</b>	<b>5 926</b>	<b>14 190</b>	<b>20 116</b>	
<b>Revenu mensuel</b>				
Faible	3 777	11 204	14 981	< 0,05
Moyen	1 185	1 634	2 819	
Elevé	882	1 298	2 180	
Très élevé	82	54	136	
<b>Total</b>	<b>5 926</b>	<b>14 190</b>	<b>20 116</b>	
<b>Niveau d'instruction</b>				
Aucun	938	3 431	4 369	> 0,25
Primaire	1 265	3 789	5 054	
Secondaire	2 581	5 399	7 980	
Universitaire	1 142	1 571	2 713	
<b>Total</b>	<b>5 926</b>	<b>14 190</b>	<b>20 116</b>	
<b>Profession</b>				
Cadre moyen	1 387	1 653	3 040	> 0,25
Cadre supérieur	349	266	615	
Chef exploitation	213	198	411	
Etudiant	210	359	569	
Ménagère	498	1 441	1 939	
Ouvrier/manoeuvre	1 704	3 383	5 087	
sans emplois	1 565	6 890	8 455	
<b>Total</b>	<b>5 926</b>	<b>14 190</b>	<b>20 116</b>	

### I.1.2. Répartition des patients en fonction des structures de prises en charge

Les centres les plus actifs sont :

- le SMIT avec 4 407 (25%) patients admis pour 1 489 traités soit 34%
- l'HMA avec 3 655 (18%) patients dont 1 444 traités soit 40%
- l'USAC 1 340 (23%) patients traités parmi 3 518 (17%)
- le CAT d'Adjamé avec 3 671 (19%) patients admis pour 689 traités soit 18%

Ce sont en fait des centres publics dont la mission première actuelle est la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Les autres centres sont soit semi privés ou s'adressent à une catégorie particulière de personnes vivant avec le VIH du fait de leur spécificité (Pédiatrie Yopougon, PPH cocody etc...)

**Tableau VII** : Répartition des patients en fonction des centres

	Traités		Non traités		Totaux		pourcent patients traités
	n	%	n	%	N	%	
CAT	689	12%	3 182	22%	3 871	19%	18%
SMIT	1 489	25%	2 919	21%	4 407	22%	34%
USAC	1 340	23%	2 178	15%	3 518	17%	38%
CIRBA	624	11%	1 841	13%	2 465	12%	25%
HMA	1 444	24%	2 211	16%	3 655	18%	40%
PED							
YOP	100	2%	663	5%	763	4%	13%
PPH							
CDY	235	4%	767	5%	1 001	5%	23%
CNTS	5	0%	430	3%	435	2%	1%
<b>Totaux</b>	<b>5 926</b>	<b>100%</b>	<b>14 190</b>	<b>100%</b>	<b>20 116</b>	<b>100%</b>	<b>29%</b>

Répartition des patients traités par centre

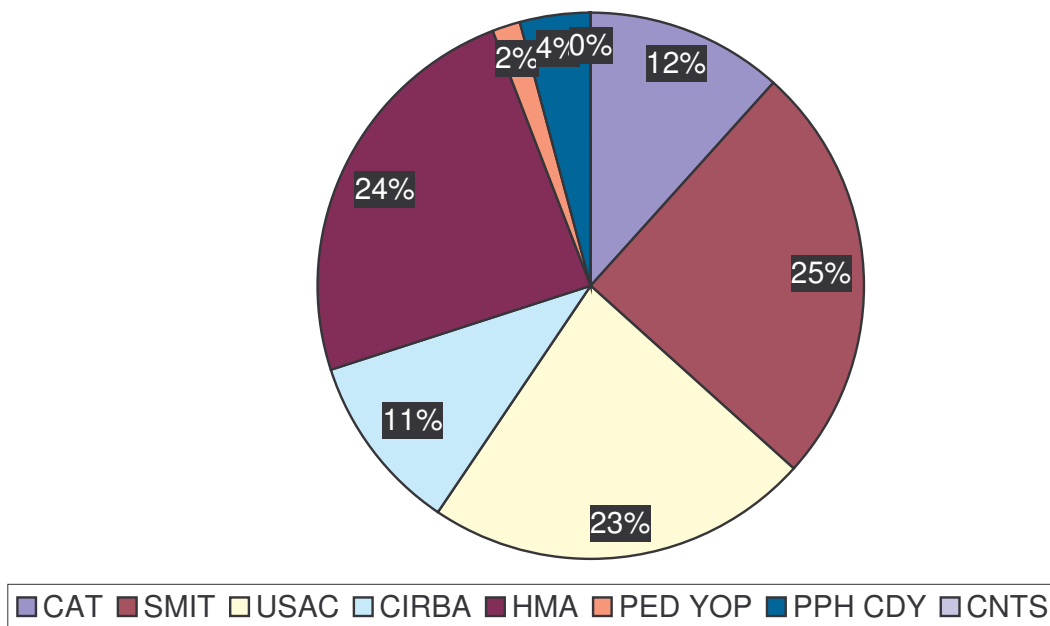


FIGURE 7 : Répartition des patients par centre

### **I.13. Devenir des patients**

Les 20 116 patients admis ont eu des devenirs divers. A noter le décès de 391 patients (6,6%) et la perte de vue de 199 patients (3,4%) parmi les patients traités. Les causes de décès parmi les patients traités sont divers et parfois difficiles à déterminer surtout quand celui-ci a lieu en dehors du centre accrédité.

De 1998 à 2004, à noter une croissance exponentielle du nombre de patients admis. Ce chiffre est passé de 438 en 1998 à 6 138 en 2001 et à 20 116 en 2004 soit une croissance de 4 400%. Durant la même période la proportion de patients traités a légèrement chuté passant de 55% à 29% soit une baisse de 40%. La proportion de patients décédés a baissé de 9 fois passant de 12% à 1,9%. La proportion de nouveaux patients traités a également chuté de 11 fois passant de 55% à 5%. Cette chute drastique s'explique d'une part par l'efficacité des traitements antirétroviraux et le fait que les patients sont de plus en plus admis aux stades précoces de l'infection compte tenu de la large diffusion des informations autour de l'infection et n'ont par conséquent besoin de traitement. Le nombre de nouveaux patients s'est accru de 40% de 1999 à 2001 et a chuté à 7% entre 2001 et 2003 soit une hausse globale de 49% de 1999 à 2003. Par ailleurs, les différences observées entre les nombres de patients traités nouveaux, de décès et de vivants entre 1999-2001 et 2001-2003 sont significatives au seuil de 5%. On note donc une modification notable de la structure de la file active durant cette période.



**Tableau VIII : Devenir des patients dans les structures de prise en charge**

	Traités	Non traités	Total	p
Bilan non fait	30	468	498	0,0026
Patient projet care	39	482	521	
Traitement ARV différé	44	0	44	
Bilan initial négatif	0	107	107	
Arrêt du traitement ARV	4	59	63	
Patient avec suivi régulier	4 925	1 217	6 141	
Patients perdus de vue	295	10 996	12 291	
Perdu de vue revenus	199	192	391	
Patients décédés	391	669	1 060	
Total	5926	14190	20116	

**Tableau IX : Devenir des patients du début de l'Initiative en 1998 jusqu'en 2004**

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Patients totaux	438	1 790	3 322	6 138	9 673	13 413	20 116
Décédés	112	365	546	774	950	1 037	1 060
Vivants	326	1 425	2 776	5 364	8 723	12 376	19 056
Nouveaux patients	438	1 352	1 532	2 816	3 535	3 740	6 703
Traités	240	800	1 481	2 566	3 641	4 956	5 926
Décédés	53	160	246	333	377	387	391
Vivants	187	640	1 235	2 233	3 264	4 569	5 535
Nouveaux patients traités	240	560	681	1 085	1 075	1 315	970

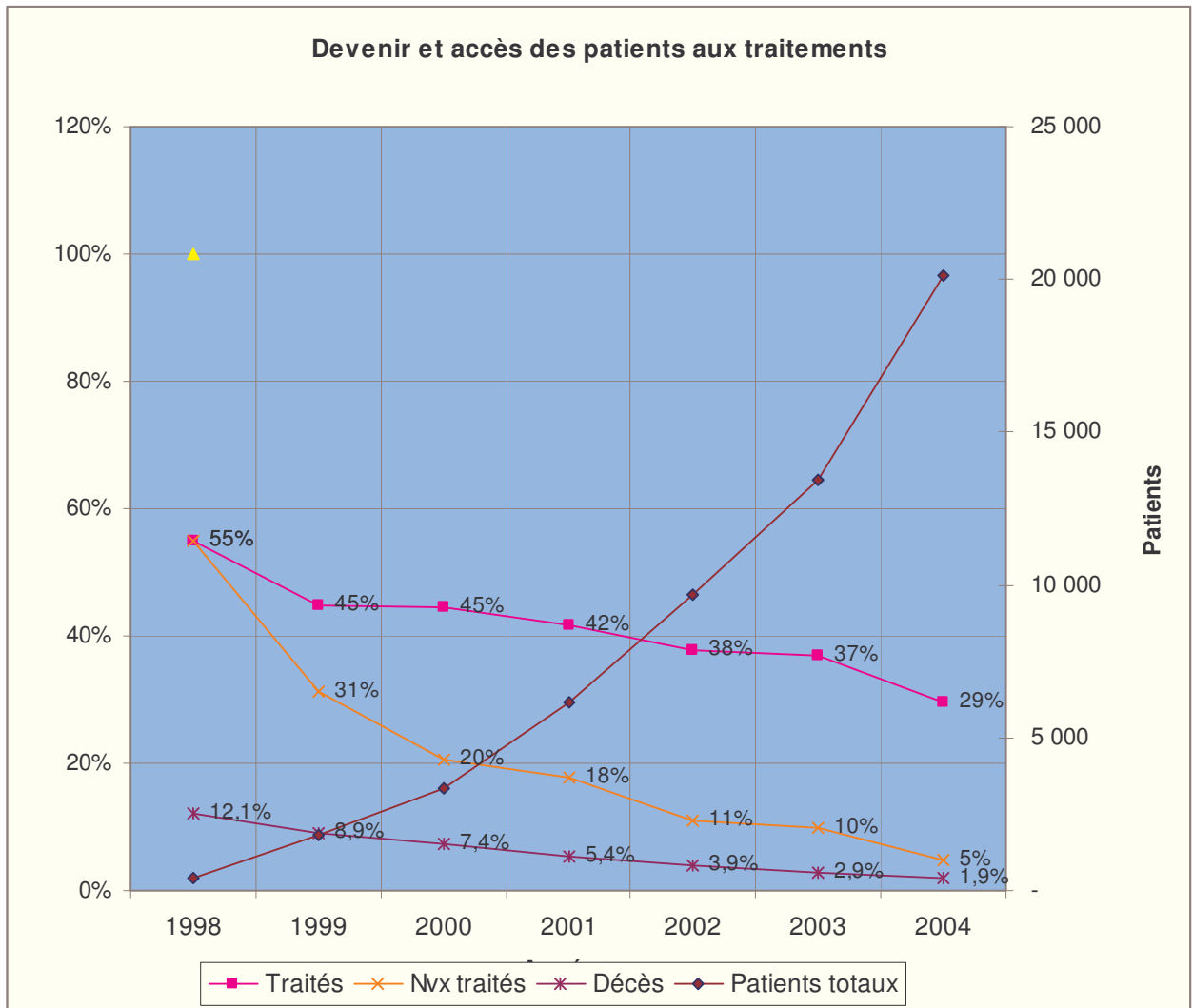


FIGURE 8 :Devenir et accès des patients aux traitements

#### **I-1.4. Evolution de l'admission des patients dans l'initiative d'accès aux antirétroviraux de 1998-2004**

**TABLEAU X : Evolution des patients de 1998 à 2004**

<b>Année</b>	<b>traités</b>	<b>pourcentage</b>	<b>Non traités</b>	<b>totaux</b>
<b>1998</b>	232	50.65%	226	458
<b>1999</b>	772	41.57%	1085	1857
<b>2000</b>	1411	40.98%	2032	3443
<b>2001</b>	2510	38.69%	3977	6487
<b>2002</b>	3 641	37.64%	6738	9 673
<b>2003</b>	4 956	36.94%	8457	13 413
<b>2004</b>	5926	41.76%	14190	20116

## II- CONSOMMATION DES ANTIRETROVIRAUX

### II-1. Evolution de la consommation des antiretroviraux dans les centres accrédités

**Tableau XI:** Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 au SMIT (en nombre d'unités)

Médicaments	Année				
	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp	0	0	0		3180
didanosine 50mgcp	30 240	9000	24 400	10 200	20 340
Didanosine100mg	28 500	12 060	18 720	9000	42 780
Didanosine150mg	0	0	13 200	14 400	8400
Didanosine200mg	0	0	3 600	26 400	16800
Efavirenz 200mg cp	0	15 300	87 300	171 540	64 350
Efavirenz 600mg cp	0	0	0		83 550
Indinavir 400mg cp	27 540	46 620	111 600	228 600	200 700
Lamivudine 150mg	17 580	33 900	79 500	111 960	179 640
Lamivudine susp	0	40	245	820	30
Lopinavir/ritonavir	0	0	0		8460
Nelfinavir 250mg	10 530	59 940	231 660	189 270	133 830
Nelfinavir50mg pdr	0	0	845	5	1
Ritonavir 100 mg	0	672		14 280	27 720
Saquinavir 200mg	18 900	0	0	19 170	50 220
Stavudine1mg susp	0	0	0	0	
Stavudine 20mg cp	0	0	560	7 280	0
Stavudine 30mg cp	13 328	7 692	43 896	83 944	121 632
Stavudine 40mg cp	11 032	9 420	27 128	49 720	70 336
Zalcitabine 0,375mg	2 712	500	0	0	0
Zidovudine susp	0	80	0	34	
Zidovudine 100 mg	6 200	33 400	11 500	16 000	19 200
Zidovudine 300mg	18 040	27 300	0	21 000	22 320
Zidovudine+lamivudine	0	5 580	67 500	101 280	133 200

**Tableau XII** : Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 à l'USAC

	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp					
didanosine 50mgcp	15 300	4500	27 000	21 900	33 600
Didanosine100mg	24 300	10 200	30 000	32 400	81 120
Didanosine150mg	0	0	16 200	9960	0
Didanosine200mg	0	0	6000	43 800	21 600
Efavirenz 200mg cp	0	4500	51570	146 070	63 000
Efavirenz 600mg cp	0	0	0		74 750
Indinavir 400mg cp	13 320	21 420	187 560	316 280	290 800
Lamivudine 150mg	14 400	15 300	27 720	75 600	144 600
Lamivudine susp				100	
Lopinavir/ritonavir	0		0		
Nelfinavir 250mg	1350	27 540	240 570	210 600	140 130
Nelfinavir50mg pdr			0	780	
Ritonavir 100 mg	0	0		504	2016
Saquinavir 200mg	3510	4320	0	0	0
Stavudine1mg susp	0		0	0	0
Stavudine 20mg cp	0	0	0	1120	0
Stavudine 30mg cp	3472	3648	23 620	74 480	125 888
Stavudine 40mg cp	6552	6800	26 248	62 328	90 160
Zalcitabine 0,375mg	0	0	0	0	0
Zidovudine susp					
Zidovudine 100 mg	0	6100	14 600	0	0
Zidovudine 300mg	21 320	12600	20 130	27 600	4200
Zidovudine+lamivudine	0	0	75 000	100 180	115 200

**Tableau XIII** : Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 au CIRBA

	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp					840
didanosine 50mgcp	74 760	11 400	31 620	4140	13 200
Didanosine100mg	12 600	22 200	23 520	1800	69 300
Didanosine150mg	0	0	9000	19 800	0
Didanosine200mg	0	0	16 200	33 600	20 520
Efavirenz 200mg cp	0	6930	85 950	158 400	61 020
Efavirenz 600mg cp	0		0		58 500
Indinavir 400mg cp	25 200	9000	65 700	91 880	180 360
Lamivudine 150mg	46 080	25 200	148 200	76 500	137 400
Lamivudine susp	12	0	0	16	164
Lopinavir/ritonavir	0	0	0		2700
Nelfinavir 250mg	0	28 890	93 150	55 350	166 050
Nelfinavir50mg pdr			3360	0	
Ritonavir 100 mg	0	0		5292	10 416
Saquinavir 200mg	0	540	540	5760	6750
Stavudine1mg susp	18	25	90	101	859
Stavudine 20mg cp	0	0	0	0	0
Stavudine 30mg cp	13 160	4032	21 344	32 480	68 712
Stavudine 40mg cp	19 768	9196	21 644	33 376	76 608
Zalcitabine 0,375mg	0	0	0	0	0
Zidovudine susp	73	55	0	3	24
Zidovudine 100 mg	39 400	12 700	0	0	0
Zidovudine 300mg	29 300	15 000	28 200	13 260	16 200
Zidovudine+lamivudine	6000		177 480	80 400	121 200
ABC+3TC+AZT					840

**Tableau XIV** : Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 au CAT

	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp					
didanosine 50mgcp	24 600	3000	25 440	3600	17 160
Didanosine100mg	36 300	18 840	36 000	0	46 200
Didanosine150mg	840	0	23 400	28 200	14 400
Didanosine200mg	0	0	11 640	29 100	15 780
Efavirenz 200mg cp	0	8550	41 850	55 800	44 190
Efavirenz 600mg cp	0		0		18 900
Indinavir 400mg cp	36 720	65 880	159 660	139 860	160 200
Lamivudine 150mg	18 660	18 840	32 340	25 500	31 200
Lamivudine susp				0	
Lopinavir/ritonavir	0		0		
Nelfinavir 250mg	4590	41 850	254 610	272 700	279 720
Nelfinavir50mg pdr			840	2000	
Ritonavir 100 mg	0	0		420	1260
Saquinavir 200mg	18 360	7560	8370	2790	2700
Stavudine1mg susp				0	
Stavudine 20mg cp	0	0	0	0	0
Stavudine 30mg cp	7112	560	24 940	42 392	44 016
Stavudine 40mg cp	8232	7888	26 540	29 512	33 600
Zalcitabine 0,375mg	14 096	8500	11 000	4000	4900
Zidovudine susp					
Zidovudine 100 mg	25 700	2000	0	0	0
Zidovudine 300mg	38 360	31 300	32 100	20 100	9600
Zidovudine+lamivudine	0	7920	39 720	57 600	85 260
ABC+3TC+AZT					

**Tableau XV :** Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 au HMA

	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp					
didanosine 50mgcp	0	1200	9600	4200	10 200
Didanosine100mg	1680	3000	5580	5400	13 500
Didanosine150mg	0	0	5700	13 800	6600
Didanosine200mg	0	0	0	5400	6600
Efavirenz 200mg cp	0	450	6750	53 100	18 000
Efavirenz 600mg cp	0	0	0		31 600
Indinavir 400mg cp	2520	18 000	71 640	100 800	82 080
Lamivudine 150mg	1560	8400	24660	52 200	75 480
Lamivudine susp				0	
Lopinavir/ritonavir	0		0		
Nelfinavir 250mg	0	6480	99 360	115 830	140 940
Nelfinavir50mg pdr			0	0	
Ritonavir 100 mg	0	0		2940	1680
Saquinavir 200mg	0	1080	8100	8190	1350
Stavudine1mg susp				0	
Stavudine 20mg cp		0	0	0	0
Stavudine 30mg cp	0	600	11 048	27 440	36960
Stavudine 40mg cp	784	1624	13 592	34 844	54 880
Zalcitabine 0,375mg	0	0	0	0	0
Zidovudine susp					
Zidovudine 100 mg	0	7000	0	0	1200
Zidovudine 300mg	1280	6000	5400	8400	7200
Zidovudine+lamivudine		1800	21 360	33 000	45 000
ABC+3TC+AZT					



**Tableau XVI :** Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 au service de pédiatrie de Yopougon

	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp	0	0	0	0	0
didanosine 50mgcp	6180	4500	22 860	28 800	10 800
Didanosine100mg	1200	4380	7440	15 000	18 000
Didanosine150mg	1560	0	12 720	16 800	4800
Didanosine200mg	0	0	0	0	2400
Efavirenz 200mg cp	0	0	6360	27 630	36 000
Efavirenz 600mg cp	0		0		6600
Indinavir 400mg cp	1800	0	360	0	0
Lamivudine 150mg	1200	2400	12 900	24 000	47 400
Lamivudine susp	11	23	368	395	1228
Lopinavir/ritonavir	0		0		
Nelfinavir 250mg	5670	17 820	132 300	156 060	275 140
Nelfinavir50mg pdr	0	0	130+252	250	344
Ritonavir 100 mg	0	0		1008	0
Saquinavir 200mg	0	0	270	0	2001
Stavudine1mg susp	31	15	897	400	
Stavudine 20mg cp	0	0	1848	10 472	23 520
Stavudine 30mg cp	728	3336	19 184	21 840	21 280
Stavudine 40mg cp	728	0	0	3248	4480
Zalcitabine 0,375mg	192	0	200	0	0
Zidovudine susp	38		304	680	1454
Zidovudine 100 mg	6997	0	23 700	0	51 600
Zidovudine 300mg		0		0	
Zidovudine+ lamivudine	0		540	8460	7200
ABC+3TC+AZT					

**Tableau XVII** : Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 au PPH de Cocody

	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp	0	0	0	0	0
Didanosine 50mgcp			0		3600
Didanosine 100mg		600	600		5640
Didanosine 150mg			4800		2400
Didanosine 200mg			4800		4200
Efavirenz 200mg cp			67750	49 500	21 600
Efavirenz 600mg cp			0		24 600
Indinavir 400mg cp			18 720	4500	23 040
Lamivudine 150mg		1200	8400	30 000	58 000
Lamivudine susp					
Lopinavir/ritonavir			0		1800
Nelfinavir 250mg		2700	48 600	32 400	21 600
Nelfinavir 50mg pdr			0		
Ritonavir 100 mg					
Saquinavir 200mg			0	810	
Stavudine 1mg susp					
Stavudine 20mg cp			0		
Stavudine 30mg cp			3024	22 400	28 000
Stavudine 40mg cp			3024	18 720	39 200
Zalcitabine 0,375mg					
Zidovudine susp					
Zidovudine 100 mg				40 000	
Zidovudine 300mg	1200		1200		
Zidovudine+lamivudine			16 200	16 800	9600
ABC+3TC+AZT					

**Tableau XVIII** : Evolution de la consommation des produits entre 1999 et 2003 au CNTS

	1999	2000	2001	2002	2003
Abacavir 300 mg cp	0	0	0	0	0
didanosine 50mgcp	3600	4800	0	0	0
Didanosine100mg	31 740	21 600	4800	5400	7800
Didanosine150mg	0	0	0	0	
Didanosine200mg	0	0	0	2400	
Efavirenz 200mg cp	0	2160	7200	9900	5940
Efavirenz 600mg cp	0		0		1200
Indinavir 400mg cp	18 360	11 520	3600	9000	18 900
Lamivudine 150mg	16 200	18 000	10 200	11 400	6600
Lamivudine susp					
Lopinavir/ritonavir					
Nelfinavir 250mg		8640	18 090	4050	
Nelfinavir50mg pdr					
Ritonavir 100 mg					
Saquinavir 200mg	4320	9180	3240		
Stavudine1mg susp					
Stavudine 20mg cp					
Stavudine 30mg cp	2352	4360	1100		
Stavudine 40mg cp	3192	5520	5256	4480	8120
Zalcitabine 0,375mg		1400	1400		
Zidovudine susp					
Zidovudine 100 mg	21 600	12 000			
Zidovudine 300mg	16 800	14 700	6300	7200	2700
Zidovudine+lamivudine		5040	14 700	19 800	18 000
ABC+3TC+AZT					

### **III. DISPENSATEURS (Tableau VII)**

L'âge moyen des dispensateurs était de 33 ans avec des extrêmes allant de 26 à 38 ans.

La moyenne en mois dans les activités de la prise en charge est de 37,1 mois avec un minimum de 3 mois et un maximum de 60 mois.

Il y avait 12 hommes (75%) pour 4 femmes (25%) avec un sex-ratio H/F de 3.

### **IV. PRESCRIPTEURS**

La moyenne en mois dans la prise en charge était de 30 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 60 mois. **(Tableau VIII)**

L'âge moyen était de 41 ans avec des extrêmes allant de 27 à 75 ans.

Dans notre échantillon de 98 médecins et infirmiers, 64 soit 65,3% prenaient en charge les patients

séropositifs et 34 personnes soit 34,7% ne suivaient aucun patient séropositif.

Sur ces 64 qui étaient tous des médecins, on a 19 appartenant à des centres accrédités, 5 aux cliniques et centres médicaux et 8 aux entreprises.

On distinguait deux types de prescripteurs dans cette prise en charge : 32 prescripteurs d'antirétroviraux composés des 19 médecins accrédités, 13 médecins non accrédités et 32 non prescripteurs d'antirétroviraux de centres médicaux qui suivaient les patients séropositifs uniquement pour les affections opportunistes.

**(Tableau XX)**

**Tableau XX** : Répartition des praticiens en fonction de la prise en charge.

Prise en charge Type de prescripteurs	Oui	Non	Total
	Prescripteurs des centres accrédités	19	0
Prescripteurs d'entreprises	8	0	8(8,2%)
Prescripteurs des cliniques et centres médicaux	5	0	5(5,1%)
Non prescripteurs	32	34	66(67,3%)
<b>Total</b>	<b>64 (65,3%)</b>	<b>34 (34,7%)</b>	<b>98(100%)</b>

## **V- CIRCUIT DE DISTRIBUTION**

### **V-1.PSP et la disponibilité des antirétroviraux : approvisionnement et distribution**

#### **V-1.1- Approvisionnement**

Toutes les pharmacies des centres accrédités sont approvisionnées par la PSP comme l'avait voulu l'initiative. Le circuit de distribution est resté le même, la Pharmacie de la Santé Publique demeure le seul grossiste et répartiteur responsable de la distribution des antirétroviraux en Côte d'Ivoire.

Cinq laboratoires pharmaceutiques ont fourni des antirétroviraux à la PSP au cours de ces années : GSK, BMS, ABBOTT Fr, MSD et le laboratoire ROCHE.

Le laboratoire BMS est le fournisseur ayant été le plus sollicité, GSK est le plus prompt dans les livraisons avec un délai moyen de treize jours contre cent jours pour le laboratoire ROCHE qui a fractionné ses livraisons (tableau R1).

Au plan thérapeutique, les commandes des INTI occupent 61% des commandes et 61.4 des livraisons avec un délai de moyen de 68 jours (plus de deux mois)(tableau R-2).

Le délai de livraison est une donnée importante dans la disponibilité des ARV et peut être à la base d'une rupture plus ou moins prolongée en médicament à la PSP. Le délai de livraison même lié à divers paramètres tel que la nature du produit, la quantité commandée, aussi la promptitude dans le paiement des factures par la PSP. Les laboratoires compte tenu de la prescription obligatoire des ARV en trithérapie, devraient honorer les commandes une fois qu'ils ont été retenus par l'appel d'offre.

### **V-1.2. Aspect quantitatif et qualitatif**

Les ARVs sont essentiellement délivrés aux 8 centres accrédités que sont le SMIT, le CIRBA, la pédiatrie CHU YOPOGON, le CAT d'Adjamé, le PPH de Cocody, le CNTS, l'USAC et l'HMA. tous les centres ont le même privilège et disposent de tous les médicaments présents à la PSP. Tous les médicaments confondus, les quantités en nombre de boîte les plus importantes ont été délivrés respectivement au SMIT, à l'USAC et au CAT. Ces trois centres sont en effet les plus accessibles et les plus fréquentés. En revanche les présentations pédiatriques ont en majorités été livrés au service de Pédiatrie du CHU de Yopogon.

Depuis le début de l'initiative, les ruptures de stocks intervenues à la PSP sont surtout dues à trois principales raisons (Tableau xxI...) :

- a) Accroissement de la consommation au niveau des centres alors que le budget d'achat de la PSP est limité.
- b) Accroissement insuffisant consécutif à un manque de formation des gestionnaires en gestion des stocks dans les centres accrédités.
- c) Retard de livraison des ARVs dans les centres accrédités du au manque de véhicules de liaison à la PSP.

**Tableau XXI :** fréquence des causes de rupture des ARV dans les centres accrédités

Causes de rupture	USAC	SMIT	CAT	PPH	CIR-BA	HMA	CNTS	PEDYOP	TO-TAUX
Accroissement de la consommation	7	4	9	7	6	6	8	8	55
Approvisionnement	3	7	6	4	4	3	5	5	37
Retard de livraison	5	6	2	6	6	6	7	7	45
Totaux	15	17	17	17	16	15	19	20	137



### **V.1.3. L'appel d'offre**

L'appel d'offre lancé en mi février et les premières commandes sont faites en avril.

## **VI. LES STRUCTURES DE DISPENSATION DES MEDICAMENTS**

Sur les huit centres, seulement trois (37,5%) ont installé à leur propre compte un logiciel de gestion. Ce sont le **CIRBA**, le **SMIT** et le service de **pédiatrie du CHU de Yopougon**.

Les pharmacies du **SMIT** et du **CIRBA** possèdent un réfrigérateur pour la bonne conservation de certains produits.

Pendant notre visite, trois pharmacies avaient leur ordinateur en panne pendant qu'un autre fonctionnait mais était en très mauvais état et trois (37,5%) ont prévu une salle d'entretien garantissant une confidentialité et une meilleure éducation du malade. (**Tableau XXII**).

La dispensation des antirétroviraux se fait par quatre pharmaciens et quatre non pharmaciens.

**Tableau XXII : Analyse structurelle des pharmacies des centres accrédités**

CA Description	HMA	SMIT	CIRBA	PED YOP	CNTS	USAC	PPH Cocody	CAT
Ordinateur	En bon état	En panne	En bon état	En bon état	En bon état	En panne	En panne	En panne
Logiciel de gestion	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Réfrigérateur	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Conditions de délivrance	Salle de réception	Salle de réception	Livraison dans le couloir	Pas de salle de réception	Salle de réception	Livraison au comptoir	Salle de réception	Livraison au comptoir
Climatisation	Oui	En panne	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Dispensateur	Pharmacien	Pharmacien	Non Pharmacien	Non pharmacien	Non pharmacien	Pharmacien	Non pharmacien	Pharmacien

## **VII. PRIX DES ANTIRETROVIRAUX DANS LES CENTRES ACCREDITES**

La PSP fournit aux centres accrédités les antirétroviraux aux prix mentionnés et ces derniers doivent les livrer à ces prix PSP aux malades.

Le CIRBA du fait de son autonomie de gestion applique officiellement un pourcentage de 3% pour faire face à ses charges.

### **VII.1. Evolution des prix des antiretroviraux (Tableau XXV)**

= Famille	Médicaments	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
INTI	DDI 50 MG	402 24121 0	296 17760	300 18000	300 18000	300 18000	117 7020	117 7020	117	117
	DDI 100 MG		597 35820	600 36000	600 36000	600 36000	157 9420	157 9420	157 9420	157 9420
	DDI 150 MG						227 13620	227 13620	227 13620	227 13620
	DDI 200MG						316 18960	314 18840	314 18840	314 18840
	AZT 100 MG			278 16680	278 16680	196 11760	196 11760	196 11760	176 9120	152 9120
	AZT 300 MG					850 51000	556 33360	556 33360	193	
	3TC 150 MG			885 53100	885 53100	805 48300	250 15000	225 13500	123 7380	123 7380
	AZT/3TC				1334 80040	1334 80040	757 45420	732 43920	316 18960	316 18960
	D4T 30 MG		1355 81300	1360 81600	1360 81600	857 51420	49 2940	49 2940	49 2940	49 2940
	D4T 40 MG		1047 62920	1410 84600	1410 84600	1040 62400	55 3300	55 3300	55 3300	55 3300
	ABC								938 56280	938 56280
	AZT+3TC+ABC								1193 71580	1193 71580
	EFV 200MG					1475 132750	326 29340	326 29340	326 29340	287 25830
Tableau XXV : Evolution des prix des différentes molécules									589 17670	589 17670
IP	NFV 250 MG				732 197640	720 194400	689 186030	689 186030	528 142560	170 51000
	IDV 400 MG		1091 196380	1040 187200	1037 186660	1037 186660	196 35280	196 35280	172 30960	172 30960
	SQV 200MG				552 149040	678 183060	678 183060	276 74520	176 47520	176 47520
	RITONAVIR 100 MG						471 39564	124 10416		75 4500
	LOPINAVIR/RI TONAVIR									151 27180

Diplôme de docteur en pharmacie 2005

### VII-1.1. Evolution des prix chez les différents laboratoires pharmaceutique

Tableau XXVI : Evolution des prix chez les laboratoires pharmaceutique

CLASSES	LABORATOIRES	DESIGNATION	Avant juin 2001	Après juin 2001
INTI	BMS	D4T 40 MG	1044	55
		D4T 30 MG	857	49
		DDI 50 MG	299	117
		DDI 100 MG	597	157
	GSK	3TC 150 MG	803	225
		AZT+3TC	1334	722
		AZT100 MG	278	198
	RANBAXY	AZT 300 MG	688	530
		3TC 150 MG (G)		80
		AZT+3TC (G)		227
		CIPLA		
INNTI	MSD	EFV	1475	326
IP	ROCHE	NFV	720	528
		SQV	678	176
	MSD	IDV	1037	196
	ABOTT	RTV	471	124
	RANBAXY	IDV		172

### VII-2. Analyse de la variation des prix

Tableau XXVII : Variation des prix des différentes molécules

Classe	Médicament	1999	2000	2001 Vs 99 – 00	% Variation	2001	2002	2003	02 – 03 Vs 2001
INTI	Didanosine 50 mg	18 000	18 000	<b>14 340</b>	-51%	7 020	7 020	7 020	<b>7 020</b>
	Didanosine 100 mg	36 000	36 000	<b>27 140</b>	-65%	9 420	9 420	9 420	<b>9 420</b>
	Didanosine 150 mg			<b>13 620</b>		13 620	13 620	13 620	<b>13 620</b>
	Didanosine 200 mg			<b>18 960</b>		18 960	18 960	18 960	<b>18 960</b>
	Zidovudine 300 mg		51 000	<b>42 180</b>	-21%	33 360	33 360	11 580	<b>26 100</b>
	Zidovudine 100 mg	16 680	16 680	<b>15 040</b>	-22%	11 760	11 760	9 120	<b>10 800</b>
	Lamivudine 150 mg	53 100	48 300	<b>38 800</b>	-61%	15 000	13 500	7 380	<b>11 960</b>
	Zidovudine 300 mg / Lamivudine 150 mg	80 040	80 040	<b>68 500</b>	-34%	45 420	43 920	18 960	<b>36 100</b>
	Stavudine 30 mg	81 300	51 420	<b>45 220</b>	-93%	2 940	2 940	2 940	<b>2 940</b>
	Stavudine 40 mg	84 600	62 400	<b>50 100</b>	-93%	3 300	3 300	3 300	<b>3 300</b>
	Abacavir							56 280	<b>56 280</b>
Zidovudine / Abacavir / lamivudine							71 580	<b>71 580</b>	
INNTI	Efavirenz 200 mg		132 750	<b>81 045</b>	-64%	29 340	29 340	29 340	<b>29 340</b>
	Efavirenz 600 mg							17 670	<b>17 670</b>
IP	Indinavir 400 mg	186 660	186 660	<b>13 4200</b>	-74%	35 280	35 280	35 280	<b>35 280</b>
	Nelfinavir 250 mg	197 640	197 640	<b>19 3770</b>	-4%	186 030	186 030	186 030	<b>186 030</b>
	Saquinavir 200 mg	149 040	183 060	<b>171 720</b>	-7%	183 060	74 520	74 520	<b>110 700</b>
	Ritonavir 100 mg			<b>39 564</b>	-0%	39 564	10 416	10 416	<b>20132</b>
	Lopinavir / Ritonavir							27 180	<b>27 180</b>

### VII-3. Comparaison du coût de certaines associations thérapeutiques

**Tableau XXVIII** : Comparaison du coût mensuel des six principales associations antirétrovirales avant et après juin 2001

	Avant juin 2001	Après juin 2001	Taux de réduction
D4T/3TC/EFV	243 570	47 340	19.4%
D4T/3TC/IDV	297 480	53 280	17.9%
D4T/3TC/NFV	308 460	204 030	66.2%
AZT/3TC/EFV	212 790	74 760	35.2%
AZT/3TC/IDV	266 700	80 700	30.3%
AZT/3TC/NFV	277 680	231 450	83.3%

## VIII. LES DIFFERENTS SCHEMA THERAPEUTIQUE PRESCRITS

**Tableau XXIX** : les différentes combinaisons prescrites

Combinaisons	1999 - 2001		2001 - 2003		%Variation
	n	%	N	%	
2IN	67	10%	0	0%	-100%
2INTI + 1INNTI	275	43%	499	47%	82%
3INTI	41	6%	73	7%	78%
2INTI + HU	8	1%	7	1%	-17%
2INTI + 1IP	252	39%	446	42%	77%
3INTI + 1IP		0%	4	0%	
2INTI + 1IP-RTV	0	0%	44	4%	



## **IX- DISTRIBUTION DES ANTIRETROVIRAUX DANS LES OFFICINES DE PHARMACIE PRIVÉE**

Parmi les huit pharmacies visitées, trois pharmacies vendent les antirétroviraux seulement pendant ces trois dernières années (2001, 2002, 2003) tandis que cinq autres les dispensent depuis 1998 (**Tableau XXX**).

Parmi ces huit, quatre (Mazuet, Commerce, Brasseurs, Finances) ont arrêté la dispensation pour des difficultés de recouvrement entre 2002 et 2003.

Jusqu'en 1999, ces pharmacies étaient approvisionnées par les grossistes privés que sont Laborex, Copharmed, GOMPCI.

Depuis 2000, les commandes sont faites auprès de laboratoires et grossistes privés français.

La délivrance des antirétroviraux se fait sur présentation de l'ordonnance qui provient de centres médicaux et de centres accrédités.

Il n'existe, pour aucune des officines, un aménagement particulier pour recevoir le client qui vient s'approvisionner en antirétroviraux.

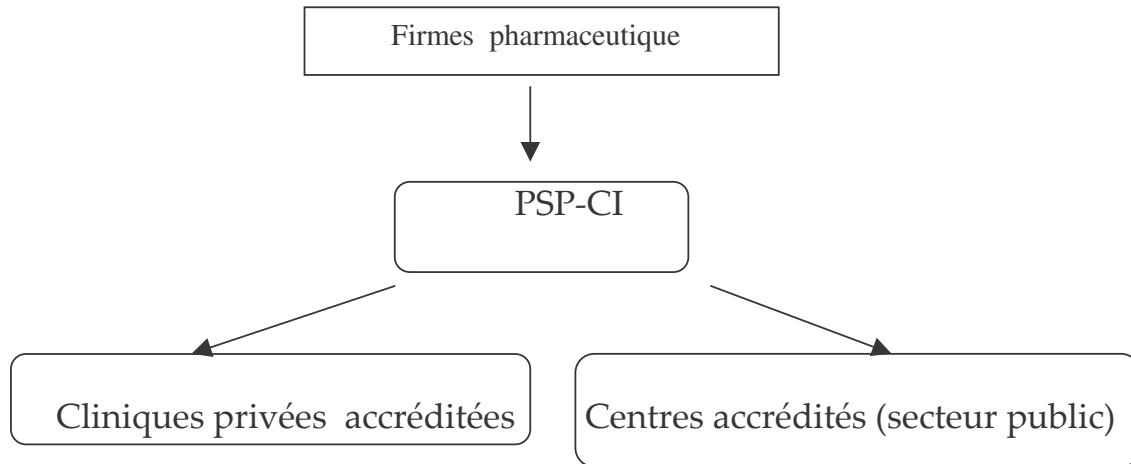
Ce circuit démontre bien le changement produit comparativement à celui prévu par l'Initiative à l'accès aux ARV en 1999. (**Schéma 5a** et **Schéma 5b**)

.

<b>Tableau XXX</b> :Dispensation des antirétroviraux dans les officines privées								
Pharmacies	Mazuet	Commerce	Brasseur	Finance	Lagunes	Palais des sports	Jeceda	Hania man
Année de début de la vente	1998	1998	2002	2003	1998	1998	1998	2003
Année d'arrêt	2003	2003	2002	2003	Continue d'en vendre	Continue d'en vendre	Continue d'en vendre	Continue d'en vendre
Raisons de l'arrêt	Problèmes de recouvrement	Problèmes de recouvrement	Problèmes de recouvrement	Problèmes de recouvrement				
Fournisseurs	Laborex-ci France	Laborex-ci France	France	France	France Laborex-ci Gompici *	France	Laborex Cophar-med France	France
Provenance de l'ordonnance	CA CM	CA CM	CM	CM	CA CM	CA CM	CA CM	CM
Aménagement particulier	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

CM=Centres médicaux ; CA=Centre accrédités

### IX.1-Circuit de distribution prévu par l'initiative



**Schéma 5a** : Schéma prévu par l'Initiative d'accès aux ARV en 1999

## IX.2-Circuit de distribution observé sur le terrain

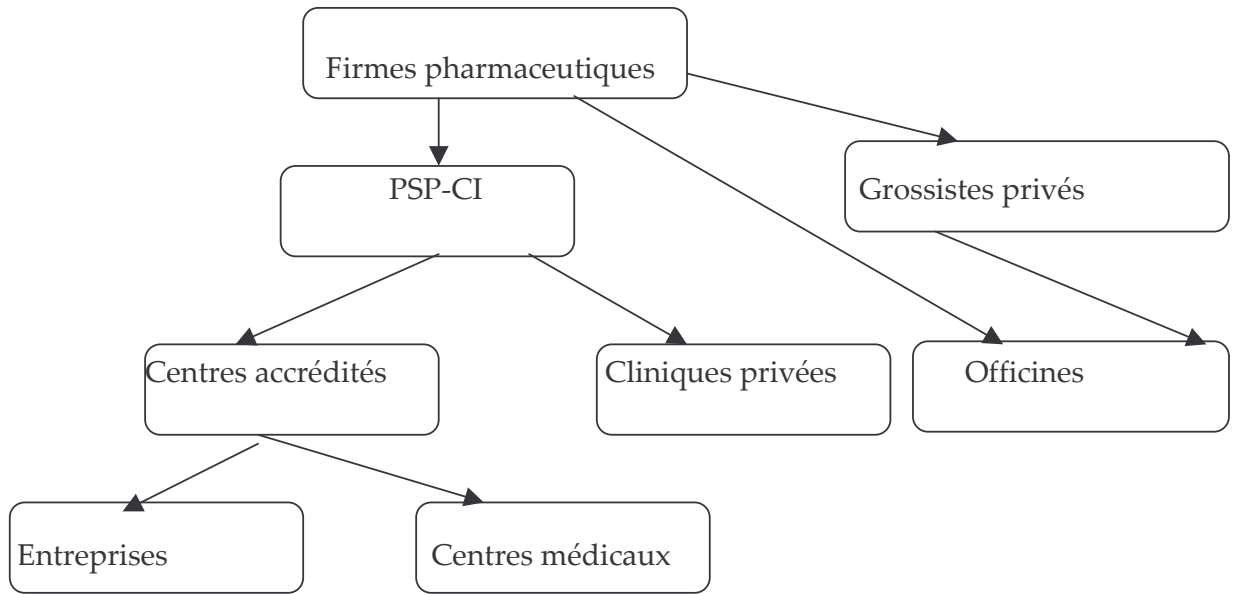


Schéma 5b: Circuit observé sur le terrain.

### **IX.3- Prix des antirétroviraux vendus dans des officines de pharmacies privées**

Les officines qui dispensent les antirétroviraux en Côte d'Ivoire vendent la majorité des spécialités retrouvées dans les centres accrédités.

Les prix ne sont pas homologués. Ils varient d'une pharmacie à l'autre et sont beaucoup plus élevés quand il s'agit d'une commande chez les privés français. Le prix minimal est de 17.920 FCFA et le prix maximal de 424.995 FCFA. (**Tableau XXXI**)

Les marges bénéficiaires varient de 5 % à 62% avec des moyennes de 30% et 38% dans deux officines pharmacie privées.

\*Les prix appliqués dans les officines de pharmacies privées comparativement à ceux des centres accrédités sont 3 à 45 fois plus élevés.

Une trithérapie associant combivir® et sustiva® coûte 765.170 FCFA alors qu'elle vaut dans les centres accrédités 44.790 FCFA soit 17 fois plus cher dans le privé. (**Tableau XXXII**)

**Tableau XXXI:** Prix des antirétroviraux dans quelques officines de pharmacies privées.

Pharmacie	Pharmacie I			Pharmacie II			Pharmacie III		
	Prix d'achat	Prix de vente	Marge	Prix d'achat	Prix de vente	Marge	Prix d'achat	Prix de vente	Marge
Epivir150 mg	106.000	116.600	10.600(10%)	ND	ND	ND		192.015	
Invirase200 mg	192.125	201.730	9.605(5%)	ND	ND	ND			
Videx 150 mg	53.710	102.050	48.340(62%)	ND	ND	ND		119.055	
Videx100mg	43.000	68.040	25.040(46%)	67.396	107.865	40.469(46%)			
Videx50 mg	17.920	34.050	16.130(62%)	35.496	56.825	21.329(46%)			
Crixivan400 mg	186.000	204.600	18.600(10%)	124.632	218.135	93.503(54%)			
Zerit30 mg	76.000	83.600	7.600(10%)	ND	ND				
Zerit40 mg	78.730	149.585	70.855(62%)	135.464	216.775	81.311(46%)			
Retrovir100 mg	56.850	59.850	3.000(6%)	56.850	59.850	3.000(5.2%)			
Retrovir250 mg	63.000	66.150	3.150(5%)	66.285	116.000	49.715(54%)			
Sustiva200 mg	ND	ND	ND	210.603	34.0195	129.592(46%)			
Sustiva100 mg	ND	ND	ND	36.086	57.770	21.684(46%)			

*Dispensation des antirétroviraux en Afrique : L'expérience Ivoirienne*

Sustiva50 mg	ND	ND	ND	18.440	29.535	11.095(46%)			
Viracept250 mg	ND	ND	ND	281.129	417.105	135.976(38%)			
Viracept50 mg	ND	ND	ND	27.870	29.870	2.000(7%)			
Hivid 0, 375	ND	ND	ND	45.812	61.245	15.433(28%)			
Combivir cp	ND	ND	ND	287.124	424.975	137.851(38%)			
<b>Moyenne</b>			<b>30%</b>			<b>38%</b>			

ND = Non Déterminé

**Tableau XXXII** : Prix de vente des médicaments et la marge différentielle appliquée dans les officines de pharmacie privées.

Médicaments	Prix de vente minimal officine en FCFA	Prix de vente centres accrédités en FCFA	Marge différentielle en FCFA	Prix officine / Prix accrédité = nombre de fois plus cher
Epivir 150 mg	116.600	13.620	102.980	8
Invirase 200 mg	201.730	47.520	154.210	4
Videx 150 mg	102.050	13.620	88.430	7
Videx 100 mg	67.396	9.420	57.976	7
Videx 50 mg	34.050	7.020	27.030	5
Crixivan 400mg	204.600	30.960	173.640	6
Zerit 30 mg	83.600	2.940	80.660	28
Zerit 40 mg	149.585	3.300	146.285	45
Retrovir 100 mg	59.850	17.600	42.250	3
Sustiva 200 mg	340.195	25.830	314.365	13
Viracept 250 mg	417.105	142.560	274.545	3
Viracept 50 mg	29.870	9.425	20.445	3
Combivir cp	424.975	18.960	406.015	22



## **X. DISTRIBUTION DANS LES CENTRES MEDICAUX ET CLINIQUES PRIVEES**

Au total, au cours de notre enquête, nous avons visité dix centres médicaux et cliniques privées qui prescrivent des antirétroviraux, la plupart s'approvisionnent dans les centres accrédités. Les dispensateurs sont rarement des pharmaciens et le stockage des médicaments pour la majorité se fait dans les centres accrédités. (**Tableau XXXIII**)

**Tableau XXXIII : Circuit de distribution des ARV hors initiative**

	Fournisseurs	Dispensateur	Stockage	Clients
Centre 1	<b>BMS</b> (1996) <b>PSP</b> (1999-2000) <b>CIRBA</b> (1999-2001) <b>HMA</b> (depuis 2002)	Comptable du CM Prescripteur du CM	Pharmacie du CM.	Patients du CM
Centre 2	<b>CIRBA</b>	Prescripteur du CM	Pharmacie du CM	Patients du CM
Centre 3	<b>CNTS</b>	Prescripteur du CM	CNTS	Patients du CM
Centre 4	<b>CNTS</b> <b>CIRBA</b>	Prescripteur du CM	Bureau du prescripteur	Patients du CM
Centre 5	<b>CIRBA</b>	Prescripteur du CM	CIRBA	Patients du CM
Entreprise 1	<b>SMIT</b>	Pharmacien du SMIT	SMIT	Patients du CM
Entreprise 2	<b>SMIT</b>	Pharmacien du SMIT	SMIT	Patients du CM
Entreprise 3	<b>SMIT ET PSP</b>	Pharmacien du SMIT	Pharmacie du CM	Patients du CM
Entreprise 4	<b>SMIT</b>	Pharmacien du SMIT	SMIT	Patients du CM
Entreprise 5	<b>SMIT</b>	Pharmacien du SMIT	SMIT	Patients du CM

BMS= Bristol Myer Squibb

### X.1. Prix des antirétroviraux dans trois centres médicaux et dans les entreprises en Août 2003.( Le Tableau XXXIV )

**Tableau XXXIV:** Prix de certains antirétroviraux dans trois centres médicaux et dans les entreprises en Août 2003.

Prix et marge Médicaments	Prix dans les centres accrédités	Prix d'achat du centre 1 à HMA	Prix d'achat des centres 3 et 4 à CNTS	Prix des entreprises au SMIT	Marge bénéficiaire de HMA	Marge Bénéficiaire de CNTS.	Marge bénéficiaire du SMIT
Epivir (150mg)	7.380	14.160	9.000	7.380	31%	10%	0%
Videx (100mg)	9.420	36.000	10.500	9.420	58%	5%	0%
Crixivan (400mg)	30.960	35.000	39.000	30.960	6%	11%	0%
Zerit (40mg)	3.300	4.000	3.600	3.300	9%	4%	0%
Retrovir (300mg)	31.800	60.000	ND	31.800	31%		0%
Viracept (250mg)	142.560	236.000	ND	142.560	25%		0%
Combivir cp	43.320	43.603	43.320	43.320	0%	0%	0%
Stocrin (600mg)	17.670	ND	18.500	17.670		2%	0%
Stocrin (200mg)	25.830	ND	32.500	25.830		11%	0%
AZT (300mg)	31.800	ND	37.000	31.800		7%	0%

NB : Le centre 2 n'a pas voulu fournir le prix d'achat.

## **XI. DISPENSATEURS**

### **XI.1. Dispensateurs des centres accrédités**

La dispensation est assurée par :

-4 pharmaciens (50%),

-4 non -pharmaciens (un infirmier, un technicien de

laboratoire, un gestionnaire et un auxiliaire de pharmacie).

Sur les 8 dispensateurs, six ont reçu une formation (75%). Parmi ces 6, trois sont pharmaciens.

Mais, seulement trois (50%) parmi ces 6 ont reçu une formation complète (dispensation, PEC médicale, prise en charge psychosociale). Parmi ces 3, deux pharmaciens ont reçu la formation complète. (**Tableau XXXVI**)

Sur les 6 qui ont reçu une formation, seulement quatre ont reçu une dernière formation et trois sur ces 4 ont assisté à au moins un séminaire de formation.

Sur les 6 qui ont reçu une dernière formation, seulement deux dispensateurs : des pharmaciens, ont reçu une dernière formation, il y a moins de 6 mois.

Les 3 dispensateurs pharmaciens concernés ont tous reçu une formation.

### **XI-2. Expérience du personnel soignant dans la prise en charge**

On a seulement trois dispensateurs qui ont plus de deux ans d'expérience dont deux

sont des pharmaciens. Les cinq autres ont l'expérience oscillant entre 3 et 24 mois. (**Tableau XXXVII**)

**Tableau XXXVI : Qualité de la prise en charge du dispensateur**

Dispensateurs	Pharmaciens (50%) n=4		Non pharmaciens (50%) n=4	
	Oui	Non	Oui	Non
<b>Qualité de la prise en charge</b>				
<b>Formation</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Formation complète</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Dernière formation de moins de 6 mois</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Collaboration avec les médecins</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

**Tableau XXXVII : Expérience du dispensateur dans la prise en charge**

Expérience Profession	3-12 mois	24-48 mois	>48mois	<b>Total</b>
	<b>Pharmacien</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Non-pharmacien</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Total</b>	<b>2(25%)</b>	<b>3(37,5%)</b>	<b>3 (37,5%)</b>	<b>8 (100%)</b>

### **XI-3. Activités de dispensation dans les centres accrédités**

En cas de rupture de stock, la vente au détail peut être utilisée par le dispensateur. Quatre dispensateurs (50%) dont deux pharmaciens (50%) assurent la vente au détail. Aucun des dispensateurs ne substitue un produit par un autre. (**Tableau XXXVIII**)

Deux dispensateurs (25%) s'assurent le plus souvent que le patient observe bien son traitement dont un pharmacien. (**Tableau XXXIX**)

Six dispensateurs livrent plus d'un mois de médicaments (75%) dont trois pharmaciens.

Les ordonnances doivent provenir du centre accrédité, pour s'approvisionner, il faut que le patient soit suivi par un médecin de ce centre accrédité.

Six pharmacies collaborent entre elles en cas de manque de médicaments chez l'une d'elles (75%), seul, le service de pédiatrie du CHU de Yopougon du fait de son statut particulier ne collabore pas avec les autres pharmacies.

Trois pharmacies en plus d'approvisionner leurs patients fournissent les antirétroviraux à des cliniques qui prennent en charge des séropositifs. (**Tableau XXXXI**)

**Tableau XXXVIII : Comportement du dispensateur en cas de rupture :**

<b>Fonction</b> <b>Comportement</b>	<b>Pharmacien</b>		<b>Non pharmacien</b>		<b>Total</b>
	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
<b>Vente au détail</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
<b>Substitution</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

**Tableau XXXIX : Mesure de l'observance**

<b>Observance du traitement</b> <b>Profession</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Total</b>
<b>Pharmacien</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Non -pharmacien</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Total</b>	<b>2(25%)</b>	<b>6(75%)</b>	<b>8 (100%)</b>

**Tableau XXXX : Modalités de la délivrance des ARV**

<b>Plus d'un mois</b> <b>Profession</b>	Oui	Non	Total
<b>Pharmacien</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Non -Pharmacien</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Total</b>	<b>6(75%)</b>	<b>2(25%)</b>	<b>8</b>

**Tableau XXXXI : Provenance de l'ordonnance**

<b>Provenance</b> <b>Profession</b>	CA	Cliniques CM Entreprises	Total
<b>Pharmacien</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Non -Pharmacien</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>Total</b>	<b>5 (62,5%)</b>	<b>3 (37,5%)</b>	<b>8</b>

Trois types de provenance : Centres accrédités (CA)

Cliniques et centres médicaux (CM)

Entreprises



## **XII- Dispensateurs en officine**

Tous les dispensateurs interrogés n'ont jamais reçu de formation et ne recherchent pas l'information à travers les livres de prise en charge de personnes vivant avec le VIH/SIDA. Ils livrent les antirétroviraux sans prodiguer de conseils car ne détiennent aucune information autre que celles contenues dans la notice du médicament.

# DISCUSSION

Au terme de notre étude, nous voudrions relever les difficultés que nous avons rencontrées lors de la réalisation de l'enquête sur le terrain. Ces difficultés relevaient des objectifs mêmes de notre travail. Cependant la grosse difficulté était l'analyse du circuit de distribution, de la gestion des médicaments et du personnel soignant. Il fallait être vigilant, vérifier plusieurs fois l'information et ne pas retenir immédiatement les premières réponses du dispensateur.

Le rappel des caractéristiques sociodémographiques des patients auxquels sont destinés les antirétroviraux est indispensable pour comprendre les difficultés liées à la gestion des antirétroviraux par les centres accrédités et la nécessité pour la PSP de disposer de médicament pour la prise en charge de ces derniers. Il s'agit pour la majorité d'adulte ayant un revenu assez faible et moyen .

Celui-ci est dominé par les femmes 3092 et 2834 hommes, ces patients habitent pour la plupart à Abidjan et seulement 13.9% bénéficient d'une assurance maladie.

De 1998 à décembre 2004 seuls 5926 patients reçus dans les centres accrédités ont bénéficié d'un traitement antirétroviral. Toutefois le nombre de patients traités est en hausse de 242 en 1998 à 5926 en 2004, la baisse des prix et la sensibilisation en sont certainement les causes. 5926 patients mis sous traitement en 2004, la proportion de patients décédés a baissé de 9 fois passant de 12% à 1,9%. La proportion de nouveaux patients traités a également chuté de 11 fois passant de 55% à 5%. Cette chute drastique s'explique d'une part par l'efficacité des

traitements antirétroviraux et le fait que les patients sont de plus en plus admis aux stades précoces de l'infection compte tenu de la large diffusion des informations autour de l'infection et n'ont par conséquent besoin de traitement. Le nombre de nouveaux patients s'est accru de 40% de 1999 à 2001 et a chuté à 7% entre 2001 et 2003 soit une hausse globale de 49% de 1999 à 2003. Par ailleurs, les différences observées entre le nombre de nouveaux patients traités, de décès et de vivants entre 1999-2001 et 2001-2003 sont significatives au seuil de 5%. Tous ces faits démontrent que tant que les antirétroviraux resteront onéreux, l'observance du traitement sera partielle et la PSP devra dégager de plus en plus de fonds de moyens financiers pour continuer à s'approvisionner en médicament.

Pour traiter tous ces patients, la PSP s'est approvisionnée en ARV auprès de cinq laboratoires pharmaceutiques, ce qui représente une masse de travail en terme d'envoi de commande et de réception des colis. Le véritable problème est le délai de livraison qui en 2002 était de 34 jours tous laboratoires confondus. Le traitement doit s'administrer de manière continue et surtout en combinaison, la PSP est sous la contrainte d'une part de la prescription mais également du délai de livraison qui en se prolongeant entraînerait inévitablement une rupture de stock pour laquelle la PSP est parfois jugée responsable par des prescripteurs et des PVVIH.

Cette étude rapporte que les inhibiteurs de la protéase, molécule incontournable des thérapeutiques antirétrovirales ont un délai de

livraison de 68 jours soit 2 mois et plus. Il faut par conséquent attendre deux mois pour une livraison si l'on vient à être en rupture.

Qualitativement la PSP met à la disposition des prescripteurs les molécules actuellement disponibles dans l'arsenal thérapeutique.

Au plan thérapeutique, les combinaisons antirétrovirales les plus prescrites ou les plus dispensées sont celles de l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques (AZT, D4T, DDI, 3TC) et d'un inhibiteur non nucléosidique (EFV) de la transcriptase inverse, ces associations ont pour l'avantage d'être à la fois efficaces et moins coûteuses et de prise réduite, elles doivent être davantage promues et privilégiées car elles permettent le traitement d'un grand nombre de patients à moindre coût. De 2001 à 2003, 47% des prescriptions ont utilisé ces associations, outre leurs prix réduits ces associations permettent de traiter des patients sous antituberculeux.

En effet, il existe une interaction médicamenteuse néfaste entre les antituberculeux et les inhibiteurs de protéase qui voient leur efficacité baissées, voir annihilée en cas de prise concomitante avec les antituberculeux, elles garantissent également une bonne observance des traitements car souvent deux fois par jour.

Notons une présence de plus en plus remarquer du ritonavir comme « Booster » dans les combinaisons comportant un autre antiprotéase à l'image du saquinavir et de l'indinavir.

Notre travail nous a permis de comprendre que le circuit de distribution et de dispensation des antirétroviraux en Côte d'Ivoire est un circuit négligé.

Le circuit de distribution des antirétroviraux n'a pas bénéficié d'évaluation, ni de suivi de la part des structures et organismes nationaux de prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH/SIDA.

En effet, l'objectif de l'ONUSIDA à travers le projet pilote était de faciliter l'accès des antirétroviraux à un prix réduit afin que le maximum de personnes puisse en bénéficier et de favoriser leur utilisation rationnelle. [13]

Les antirétroviraux existaient dans le secteur privé mais il n'y avait pas d'approche cohérente, il fallait introduire un peu de discipline [1 ; 13], mais malheureusement, cela ne s'est pas fait.

A Abidjan, malgré la réglementation de la vente des ARV, huit officines ont continué à en vendre puisqu'il n'a pas été mis en place un cadre juridique et administratif contrôlant ce secteur pharmaceutique privé [4]. Quatre de ces officines ont arrêté la vente pour des difficultés de recouvrement et de gestion de stock. Ces pharmacies ont suspendu leurs activités de distribution d'ARV entre 2001 et 2003, dates auxquelles les coûts des antirétroviraux ont connu des baisses considérables dans les centres accrédités [11] : cas de l'efavirenz qui est passé de 132.750 à 17670 FCFA soit une réduction de 70%.

La gestion de stock a été un problème majeur pour le dispensateur d'antirétroviraux dans les officines. Les traitements étant renouvelables de façon mensuelle, le pharmacien en fonction du traitement de départ fait sa commande. Il doit donc faire face à des changements brusques de multi thérapies ou au nomadisme du patient qui peut changer de pharmacie sans avertir son dispensateur [15]. Ceci est d'autant plus vrai que sur les huit pharmacies, sept font la vente sur commande auprès de fournisseurs français.

Cependant, cet autre circuit non prévu par l'Initiative est sûrement une bouffée d'oxygène dans un circuit officiel jonché de nombreuses ruptures [ 11].

En effet, cinq pharmacies sur les huit en contact avec les ARV constituent un dépannage épisodique pour le patient qui ne souhaite pas interrompre son traitement en cas de ruptures de plusieurs jours voire plusieurs semaines à la PSP.

Toutefois, cette vente en officine a des inconvénients : la vente des médicaments antirétroviraux dans la plupart des officines visitées ne s'accompagnait pas de conseil ni d'éducation du malade (accompagnement psychologique, vérifications des posologies...). En outre, les pharmaciens d'officine n'assuraient pas eux mêmes la dispensation. La vente des médicaments antirétroviraux se faisait au comptoir comme la plupart des médicaments sans confidentialité ni anonymat. Ce comportement démontre qu'ils ne détiennent aucune

information sur les antirétroviraux et explique les notes particulièrement mauvaises de l'évaluation. Le conseil pharmaceutique lors de la dispensation des ARV contre l'infection à VIH doit conduire le patient à adhérer au traitement [9] et à résoudre les problèmes qui compromettent l'observance [4].

La dispensation des antirétroviraux dans les centres accrédités est sous la responsabilité du dispensateur et du responsable du centre accrédité. Ce secteur a longtemps été un secteur négligé.

En effet, le logiciel de gestion prévu depuis 1998 par l'Initiative n'a jamais été installé dans les centres accrédités.

Seulement, trois centres ont installé un logiciel de gestion conçus par eux-mêmes.

Il est regrettable de noter dans les pharmacies des centres accrédités, l'absence de pharmaciens, de salle d'attente et d'équipement tel que le réfrigérateur conformément aux dispositions d'accréditation lors de la mise en place de l'Initiative [8]. L'absence de locaux climatisés pour une meilleure conservation des médicaments a été également notée.

Le CIRBA et l'USAC qui sont pourtant spécialisés pour le VIH/SIDA accordent très peu d'importance à la fonction du pharmacien. Ainsi donc, le premier qui existe depuis 1998 n'a toujours pas de pharmacien. Sa pharmacie est gérée par un des employés tandis que, le second créé depuis 1990 n'a admis un pharmacien qu'en 2003. Sur les huit centres, seulement trois emploient des pharmaciens alors que les autres emploient soit des gestionnaires, soit des vendeurs en pharmacie.



Or, le pharmacien tient un rôle important dans la chaîne de relation client prestation de soins [4].

Dans le domaine du VIH/SIDA, il faut une dispensation correcte des ARV [4], ce qui n'est pas toujours le cas dans les centres accrédités où il arrive que l'infirmier soit le gestionnaire de la pharmacie ou consulte lorsque le médecin est en congé (PPH). Il n'est pas admissible que le dispensateur apporte aux patients leurs médicaments dans le couloir d'attente (CIRBA et pédiatrie de Yopougon) et que le gestionnaire ou le vendeur remette les médicaments aux patients sans entretien préalable, la dispensation se faisant à travers une lucarne (CAT, USAC).

De plus, les modalités d'approvisionnement et de gestion des médicaments antirétroviraux ne sont pas standardisées. Les attitudes du dispensateur diffèrent d'un centre à l'autre. Ainsi en cas de rupture, les médicaments restants seront délivrés au détail dans la moitié des centres accrédités tandis que dans l'autre moitié, on servira uniquement aux premiers venus. Certains livreront plus d'un mois de traitement et serviront à crédit sans contrepartie financière immédiate pendant que d'autres ne le feront pas.

Cette étude nous a montré que d'énormes et graves incohérences subsistent lors de la délivrance des antirétroviraux aux patients hors Initiative.

Notre enquête nous a montré que seul le SMIT parmi ceux qui ont reconnu livrer à des structures hors Initiative vend réellement au prix d'achat PSP tandis que le CNTS et le HMA appliquent différents

pourcentages sur ces prix. Par ailleurs, les médicaments livrés par le CIRBA ont été jugés trop chers par les cliniques privées bénéficiaires. Cependant, même si le SMIT a une traçabilité du patient privé à partir de la conservation de l'ordonnance, il ne peut suivre réellement le patient qui demeure sous la seule responsabilité de son médecin traitant. Ainsi donc, pendant que la PSP ne perçoit pas de marge bénéficiaire sur la distribution des ARV alors que les frais de transit, de stockage et d'emmagasinement restent totalement à ses dépens, certains dispensateurs et responsables de centres accrédités fixent des prix de vente selon leur bon vouloir (HMA, CNTS, CIRBA) et livrent des ARV à des médecins dont ils ignorent la compétence (CNTS et HMA).

Malgré les nombreux problèmes qui jalonnent le circuit de distribution et de dispensation en Côte d'Ivoire, l'accessibilité aux médicaments antirétroviraux a été nettement améliorée du fait de la forte diminution des prix. Cela s'explique par les longues files d'attente devant les pharmacies des centres accrédités.

A côté des centres accrédités la PSP livre de plus en plus les ARV par le biais du SMIT à d'autres structures tel les entreprises et les cliniques privées, cette livraison donne une garantie de recouvrement des fonds, contribue à une large diffusion des ARV et permet aux salariés de ces centres un accès plus aisé au traitement.

Une observance thérapeutique défailante étant à l'origine de nombreuses résistances au traitement antirétroviral [5; 6].

Cependant, le pharmacien bien formé donne des informations justes et claires au patient qui s'inquiéterait de la survenue d'effets secondaires brusques, du bien fondé du respect strict de la posologie, des raisons de changements de traitement [4] de part sa qualité de professionnel de santé et permet au patient d'éviter de recourir au médecin pour des questions qui ne nécessitent pas la seule compétence du médecin.

Les dispensateurs non pharmaciens ne sont pas à leur place. Ce qui expliquerait le niveau très mauvais de ces types de dispensateurs qui ne pourront pas être un véritable soutien surtout pour des patients qui ne sont pas naïfs de traitement [1;12;8].

La prescription médicale et la dispensation des antirétroviraux sont des actes moteurs de tout le processus de la prise en charge des PVVIH/SIDA

# CONCLUSION

Le choix de la Côte d'Ivoire parmi les quatre pays sous développés retenus par l'Initiative ONUSIDA d'accès aux ARV était une lueur d'espoir pour le pays qui fait partie des 15 pays les plus atteints de la planète.

Il s'agissait de réorganiser le circuit de distribution et de dispensation et de former des agents de santé à la prise en charge des malades séropositifs VIH.

Six ans après l'instauration de l'Initiative, ces objectifs ont été insuffisamment atteints.

En effet, la mise en place du programme d'accès aux ARV n'a pas fait disparaître les circuits d'approvisionnement préexistants et on assiste aujourd'hui à un système à deux vitesses. Une dispensation à moindre coût dans le cadre du programme avec des outils de dispensation, des locaux et du potentiel humain inadaptés avec un suivi privé limité aux plus aisés, sans contrôle des modalités de circulation puisque la dispensation des ARV en Côte d'Ivoire ne s'est pas faite autour d'un cadre juridique qui fixerait les règles de cette dispensation.

A cela, s'ajoute une formation gratuite non continue pour le compte des centres accrédités et une formation payante pour des professionnels de santé hors programme qui se sentent exclus de la prise en charge et prennent parfois leurs patients sur la base d'une autoformation à travers la littérature ou sur une méconnaissance totale de l'infection à VIH.

Notre étude a montré que l'accès hors programme est sollicité par des patients à la recherche de traitement ARV.

Promouvoir une meilleure maîtrise des soins dans les centres accrédités de traitement ARV et une collaboration plus grande et entière avec le secteur privé autour de dispositions de bonnes prescriptions et de bonnes dispensations contribuerait à faire du plan stratégique 2002-2007 une réussite totale.

# RECOMMANDATIONS

### **I- A l'endroit des centres accrédités**

- Organisation de la formation universitaire des futurs prescripteurs.
- Organisation de la formation médicale continue pour renforcer la formation des praticiens.
- Elaboration consensuelle avec les prescripteurs d'outils et de procédures notamment les référentiels et les recommandations.
- Respect strict des directives nationales existantes pour le choix des molécules pour les traitements de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> intention (atelier des experts, Abidjan 2001)
- Visites des systèmes d'évaluation au niveau des centres accrédités.

### **II- A l'endroit des structures privées.**

Les prescripteurs et les dispensateurs doivent :

- Accepter de se former et collaborer avec le centre accrédité pour une meilleure prise en charge.
- Diriger les patients vers le centre accrédité s'ils n'acceptent pas les contraintes de la formation.

### **III- A l'endroit de l'Initiative et des pouvoirs publics.**

- Intégrer la prise en charge des PVVIH/SIDA dans la planification stratégique nationale
- Mettre en place une équipe opérationnelle de formateurs pour concevoir et réaliser sur le terrain



des programmes pertinents d'information et de formation

-Etablir des partenariats avec les professionnels du secteur privé afin de faciliter à la fois la formation

et la réglementation.

-Proposer un plan de formation gratuite ou subventionnée largement promu et correctement administré.

-Exiger une formation complète à l'utilisation des ARV au secteur privé en attribuant un certificat qui serait décerné à l'issue d'un atelier de formation.

Ce système d'accréditation incitera l'agent de santé privé à poursuivre sa formation puisque le patient /client aura des informations sur le personnel de santé susceptible d'offrir des services satisfaisants.

-Inciter les entreprises et les assurances à s'impliquer dans la prise en charge en leur montrant les gains sur la mortalité, les hospitalisations et l'absentéisme.

-Mettre en place des mécanismes (textes de lois assortis de sanctions adaptées) afin de protéger l'intégrité de l'approvisionnement en médicaments ARV et le fonctionnement de ces mécanismes doivent être régulièrement contrôlés et évalués.

-Informers la population du prix des différents ARV dans les centres accrédités pour lutter contre

la méconnaissance et l'exploitation de médecins privés par leurs collègues accrédités ou de patients par les médecins et pharmaciens privés.

-Chercher des voies d'approvisionnement du secteur pharmaceutique privé où les prix seront homologués et permettre ainsi à ceux qui sont aisés ou qui bénéficient d'une couverture sociale de s'y approvisionner.

#### **IV- l'endroit de la PSP**

Elle doit :

-Faire partie du comité de suivi, de l'enrôlement et de l'octroi des subventions aux personnes infectées car cette structure se révèle un soutien financier de l'Initiative d'accès aux ARV.

-Développer un logiciel de gestion adéquat des ARV dans les centres accrédités.

-Mettre en place un processus de traçabilité des ARV de la PSP jusqu'au patient.

-Rechercher des partenaires pour le soutien financier.

# REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

**1- Trazié B.G.**

*Suivi de la dispensation des antirétroviraux au service des maladies infectieuses et tropicales du Chu de Treichville d'Octobre 1998 à Décembre 2000. Thèse Pharm. Abidjan 2001, 657, 108p.*

**2- Janier M.**

*Guide pratique du Sida. Médi-guides-2e ed Mimi Ed. Paris 1999, 132p. 30-33.*

**3-Brudon P. ; Dubreuil M.**

*Traitements antirétroviraux : Modules d'information  
Module 8 – Réglementation, distribution et surveillance. OMS/ONUSIDA.  
Genève 1998, 17p.*

**4-Brudon P. ; Dubreuil M.**

*Traitements antirétroviraux : Modules d'information  
Module 8 – Réglementation, distribution et surveillance. OMS/ONUSIDA.  
Genève 1998, 17p*

**5- Janier M.**

*Guide pratique du Sida. Médi-guides-2e ed Mimi Ed. Paris 1999, 132p.*

**6- Ribadeau D.F.**

*L'impact socio-économique de la pandémie. Transcriptase S, 2003, 112, 13-20.*

**7- Floyd K. ; Gilks C.**

*Traitements antirétroviraux: Modules d'informations ; Module 2 –Introduction des traitements ARV dans les systèmes de santé. OMS/ONUSIDA. Genève 1998, 32p.*

**8-Ayokoin M. ; Coulibaly I.M. ; Koffi J.**

*Projet PPP: huit ans de lutte contre les MST/SIDA en milieu prostitutionnel en Côte d'Ivoire. Kissi, 1998, 42-43.*

**9- Delfraissy J.F.**

*Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Flammarion Médecine-Sciences, 2002*

**10-Djadji A. T.L.**

*Impact de la réduction du coût des antirétroviraux sur la dispensation au service des maladies infectieuses et tropicales. Thèse Pharm. Abidjan 2003, 877, 114p*

**11- Mobio K.N.**

*Suivi de la distribution des antirétroviraux dans les centres accrédités : bilan d'activité de la période du 1er janvier 2002 au 31 décembre 2002 à la PSP. Thèse. Pharm. Abidjan 2004, 868, 88p.*

**12- Monnet D.**

*Expérience de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP) de Côte d'Ivoire dans la distribution et la gestion des antirétroviraux, 2002.*

**13- Msellati P. ; Vidal L. ; Moatti J.P.**

*L'accès aux traitements du VIH/SIDA en Côte d'Ivoire. Sciences Sociales et Sida, Paris 2001, 327p.*

**14-Lendrevie J.; London D. ; Mercator J.**

*Théorie et pratique du Marketing .Dalloz 5ème éd 1997.*

**15-Lendrevie J.; London D. ; Mercator J.**

*Théorie et pratique du Marketing .Dalloz 5ème éd 1997.*

**16-Auregan G.**

*Tuberculose et VIH : les leçons d'un « couple maudit ».* Transcriptase S, 2001, 8, 1-4.

**17-Masquelier B.**

*Un essai de « Switch » de molécules antirétrovirales.* Transcriptase S, 2003, 112, 6-8.

**18- Trazié B.G.**

*Suivi de la dispensation des antirétroviraux au service des maladies infectieuses et tropicales du Chu de Treichville d'Octobre 1998 à Décembre 2000.* Thèse Pharm. Abidjan 2001, 657, 108p.

**19-Touré Y.**

*La distribution pharmaceutique en Côte d'Ivoire : Situation, Impact de la dévaluation et perspectives.* Thèse Pharm. Abidjan 1997, 370, 209p.

**20- WASSA A.**

*Etude et Analyse du Marché Pharmaceutique Ivoirien. Situation et Perspectives après la dévaluation du franc CFA.* Thèse. Pharm. Abidjan. 1996, 301, 132p.

**21-Piot P.; Kapita B. M. ; Ngugi E.N. ; Mann J.M. ; Colebunders R. ; Wabitsch R.**

*Le Sida en Afrique: Manuel du praticien, 1993, 131p.*

**22- Praag V.E. ; Fernyak S.; Katz M.A.**

**23- Hiam A. ; Schewe C.**

*M.B.A Marketing: Synthèse des Meilleurs cours Américains .Ed Maxima, Paris 1994*

**24-Kotler P. ; Dubois B.**

*Marketing Management. Publi\_Union. 7è éd. Paris 1991.*

**25- Dariosecq J.M. ;Taburet A. M. ; Girard P-M.**

*1 Infection VIH : Mémento thérapeutique. Ed. Doin 2004*

**26- Groupe d'experts**

*Améliorer l'accès aux soins dans les pays en développement : Enseignements tirés de la pratique, de la recherche, des ressources et des partenariats. ONUSIDA/OMS / Minist. Af. Etr. Paris 2001, 147p.*

**27-Groupe d'experts**

*Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique. OMS, Genève 2002.*

**28-Groupe d'experts**

*Programmes Sida Nationaux : Guide de suivi et d'évaluation. ONUSIDA, Genève 2001, 145p.*

**29-Groupe Traitements et Recherche Thérapeutique (TRT-5)**

*Forum communautaire : vers une mobilisation globale. Transcriptase S, 2003, 111, 24-27.*

**30-Haran D. ; Gilks C.**

*Traitements antirétroviraux: Modules d'informations ; Module 3 –Planification, et intégration dans les services de santé. OMS/ONUSIDA. Genève 1998, 17p.*

**31-Heard M.**

*La raison économique au secours de l'éthique. Transcriptase S, 2003, 110, 21-26*

**32- Coulibaly M.; Coulibaly I.M.**

*L'Initiative ONUSIDA: Pour l'accès aux traitements en Côte d'Ivoire. Kissi, 1998, 44-51.*

**33- Singlas E et al.** Lettre de l'infectiologue. 1994, IX (19) : 640-50  
Allain P. Les Médicaments Estern 1996. p.315

**34-Ribadeau D.F.**

*L'impact socio-économique de la pandémie. Transcriptase S, 2003, 112, 13-20.*

**35-TaberneB.**

*Enjeux individuels et collectifs autour de la circulation des antirétroviraux. Transcriptase S, 2001, 6.*

**36-Pialoux G. ; Goudjo A.**

*La 2ème conférence de l'IAS, une étape dans la quête d'un « nerf de la guerre » contre le Sida. Transcriptase S, 2003, 109, 3-5.*

**37-Coulibaly M ; Coulibaly I.M.**

*L'Initiative ONUSIDA: Pour l'accès aux traitements en Côte d'Ivoire. Kissi, 1998, 44-51.*

**38-Coulibaly M. ; Kadio-Morokro S.M.**

*Point sur l'épidémie du VIH/SIDA en Côte d'Ivoire. Kissi, 1998, 21-34.*

**39- Rozenbaum W.**

*Guide infection à VIH 2001. Impact méd. Hebd. 208p*

**40- Ayokoin M. ; Coulibaly I.M. ; Koffi J.**

*Projet PPP: huit ans de lutte contre les MST/SIDA en milieu prostitutionnel en Côte d'Ivoire. Kissi, 1998, 42-43.*

**41- Djomand.G.; Roels.T.; ChorbaT.**

*HIV/Aids Drugs Access Initiative: Preliminary Report Covering the period August 1998-March2000, 2000, 22p.*

**42-JacobD., Ribert P, Souffi , Ravaux I.**

*Bongrand M.C H.A.D et SIDA*

*4ans d'expérience dans les capitaux publics de Marseilles.Pharm.Hosp.fr1997, 122 :133-141*



## FICHE SIGNALITIQUE

**NOM :** Assa

**PRENOM :** Koffi Eric

**TITRE DE LA THESE :** DISPENSATION DES ANTIRETROVIRAUX EN AFRIQUE: L'expérience Ivoirienne

**ANNEE :** 2004-2005

**PAYS D'ORIGINE :** Mali

**VILLE DE SOUTENANCE :** Bamako

**LIEU DE DEPOT :** Bibliothèque de la FMPOSet la bibliothèque de faculté de pharmacie d Abidjan

### RESUME

Le traitement antiretroviral est un élément essentiel de la prise en charge globale des personnes vivants avec le VIH. Notre étude consiste à analyser le circuit de distribution des antiretroviraux en COTE D'IVOIRE. Depuis 5 novembre 1997, le lancement de la phase pilote d'une Initiative visant à améliorer l'accès aux médicaments pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH dans quatre pays en développement : le Chili, la Côte d'Ivoire, l'Ouganda et le Vietnam.

Notre étude nous a permis d analyser son fonctionnement, de constater ses déviations et ses problèmes.

**Mots clés :** Exemples-Antiretroviraux-circuit de distribution- Cote d'Ivoire

