

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**Un peuple - Un But - Une Foi**

UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



**FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N° .....

**Thèse**

**Analyse de la performance du système  
d'approvisionnement et de distribution des  
antirétroviraux au niveau de la Pharmacie Populaire du  
Mali en 2021**

Présentée et soutenue publiquement le 12/07/2023 devant le jury

de la Faculté de Pharmacie par :

**M. Seydina Oumar DIALLO**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLOME D'ETAT)**

**Jury**

**Président :** Pr Issa KONATE

**Membres :** Dr Mohamed dit Sarmoye TRAORE

Dr Abdoul Kadri Issoufi

**Co-directeur :** Dr Issa COULIBALY

**Directeur de thèse :** Pr Sékou BAH

## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

### **DEDICACES**

Ce travail est dédié à

#### **Allah**

Louange à Allah, Seigneur de l'univers et que la paix et le salut soient sur le Prophète Muhammad (saws), ainsi que sur sa Famille, l'ensemble de ses compagnons et tous ceux qui lui suivront avec bienfaisance jusqu'au jour de la rétribution.

Nous remercions Allah qui par sa grâce et sa miséricorde a permis la réalisation de ce travail.

Nous prions Allah de mettre sa bénédiction dans tout ce que nous entreprenons ici-bas et que le résultat de tout soit une accession au paradis à l'au-delà. Amine !!!

#### **A mon père, Ousmane DIALLO**

Vous êtes pour nous un exemple. L'honnêteté, la patience, la rigueur dans le travail, le respect, l'amour du prochain et l'esprit du partage sont les valeurs que vous nous aviez inculquées. Que Dieu vous donne une longue vie pour goûter au fruit de ce travail.

#### **A ma mère, Aïssata KIRE**

Je vous dois non seulement le choix de cette merveilleuse profession, mais aussi toutes les réalisations de ma vie. Durant toute mon enfance et maintenant encore, vous n'avez jamais cessé de me pousser en avant et de m'encourager à exploiter mes capacités. Je tiens de vous mon courage, ma fidélité et mon honnêteté. Ce travail vous appartient mère, nous prions Allah de vous donner une longue vie pour nous envahir de cette amour incommensurable. Longue vie à vous chère mère.

#### **A la mémoire de mes grands-parents**

J'aurais voulu vous avoir à mes côtés en ce jour !

Que la terre vous soit légère et que vos âmes reposent en paix. Amine !

Enfin à toutes les personnes vivants avec le virus du SIDA, à toutes les femmes enceintes séropositives en Afrique et dans le monde.

## REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail.

-A mon oncle et homonyme, son épouse et leurs enfants ;

Vous m'avez admis dans l'intimité de votre famille avec la plus grande hospitalité, nous vous remercions pour votre soutien moral et financier, nous prions Allah de vous récompenser. Amine !

-A mon frère Boubacar, qui a toujours cru en moi, qui m'a toujours soutenu, vous êtes celui à qui je dois une grande partie de ce que je suis aujourd'hui. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude.

-A mes sœurs : Fatoumata, Raki, Kadidia, je ne saurais vous remercier pour vos soutiens et vos accompagnements durant toutes ces années. Recevez ici toute ma reconnaissance. Ce travail est le vôtre. Je vous souhaite heureux ménages.

-A mes oncles, mes tantes, mes frères et leurs femmes, mes cousins et cousines ;

Je ne saurais oublier les soutiens que vous m'avez apporté. Que ce travail soit la récompense de vos efforts déployés.

-Aux aînés

Je remercie tous mes aînés Dr ; Tapily Abdoulaye, Abdoul Kadri Issoufi, Haidara Gaoussou, Keita Amadou, Sanogo Aïchata, Bah Karim, Dembélé Siaka Z, Cissé Aliou, Diawara koly, Cissoko Brehima, merci pour votre accessibilité, votre soutien et votre suivi dans la réalisation de ce document, trouvez ici l'expression de ma gratitude infinie.

-Au personnel de la Pharmacie KAHIRA ;

A travers ces quelques mots, je voudrais vous dire sincèrement merci. Vous avez été un grand soutien durant toutes ces années. Vous m'avez appris le travail en équipe. Qu'Allah vous récompense.

- A tout le personnel de la PPM, recevez ici mes sincères remerciements.

-A la 12ème promotion du numerus clausus, promotion Elimane Mariko ;

Le chemin n'a pas été facile mais avec le soutien et l'accompagnement de tous les membres de la promotion, nous sommes arrivés à bon port.

-Mes amis ;

Vous avez été plus que des amis. Je garde de vous, l'image des frères. Je me souviendrai toujours des moments durs et agréables vécus ensemble. Je demande au tout puissant de renforcer notre amitié et d'exaucer nos vœux les meilleurs.

-A tous les membres du GESSCM (Groupement des Etudiants en Santé et Sympathisants du Cercle de Macina).

-A mes enseignants du fondamental, du lycée, de l'université pour la qualité de vos formations.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

### **A notre maître et Président du jury**

#### **Professeur Issa KONATE**

- **Maître de conférences en maladies infectieuses et tropicales à la FMOS ;**
- **Médecin spécialiste de maladies infectieuses et tropicales ;**
- **Diplôme interuniversitaire d'antibiologie et d'antibiothérapie en Afrique subsaharienne ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- **Secrétaire administratif de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT) ;**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI) ;**
- **Membre de la cellule assurance qualité de l'Université des Sciences Techniques et Technologies de Bamako (USTTB) ;**
- **Membre du groupe de coordination multisectorielle de lutte contre les résistances aux antimicrobiens.**

Cher maître,

Vous nous faites honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre compétence et votre rigueur scientifique font de vous un maître respecté et admiré de tous. Nous prions Allah de vous donner une longue et heureuse vie pour que nous puissions continuer d'apprendre auprès de vous.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre reconnaissance pour tous les efforts consentis aux bénéfices de cette faculté.

## **A notre maître et juge**

- **Docteur Mohamed dit Sarmoye TRAORE**
- **Assistant à la FAPH ;**
- **Spécialiste en Pharmacie Hospitalière ;**
- **Chef de service de Pharmacie Hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire Pr Bocar Sidy SALL.**

Cher maître,

Nous n'avons pas été surpris que vous ayez accepté de siéger dans ce jury, vu votre simplicité et votre disponibilité permanente pour la formation des étudiants. Votre rigueur dans le travail et vos qualités d'homme de science ont sans doute contribué à rendre ce travail plus parfait.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre profond respect.

## **A notre maître et juge**

### **Docteur Abdoul Kadri Issoufi**

- **Secrétaire aux relations extérieures du syndicat national des pharmaciens du Mali (SYNAPHARM) ;**
- **Chef de division, direction générale de la Pharmacie Populaire du Mali ;**
- **Responsable de la gestion du stock des ARV ;**
- **Responsable de la gestion du stock des antituberculeux ;**
- **Responsable de la gestion des produits de santé COVID ;**
- **Responsable de la gestion des produits de santé de l'UMRSS (Unité de Mise pour le Renforcement du Système de Santé au Mali).**

Cher maître,

Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de porter un regard critique sur notre travail. Votre humanisme, votre abord facile, vos remarquables connaissances scientifiques nous ont toujours impressionnés.

Veillez recevoir cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

## **A notre maître et Co-directeur de thèse**

### **Docteur Issa COULIBALY**

- **Maître -assistant en gestion à la FAPH ;**
- **Chargé de cours de gestion à la FMOS ;**
- **Praticien hospitalier au CHU Bocar Sidy SALL de Kati ;**
- **Chef de service des examens et concours de la FAPH ;**
- **Membre du Groupe de Recherche sur le secteur public en Afrique ;**
- **Membre du Laboratoire de Recherche en GRH/Stratégie et Organisation de l'Université Cheick Anta DIOP de Dakar.**

Cher maître,

Malgré l'immensité des responsabilités qui vous incombent, vous avez accepté de co-diriger cette thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement théorique à la faculté. Votre rigueur, votre qualité dans la transmission, votre disponibilité et votre dynamisme resteront pour nous un bel exemple.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

Qu'Allah vous accorde une longue vie. Amine !

## **A notre maître et Directeur de thèse**

### **Professeur Sékou BAH**

- **Maître de conférences de pharmacologie à la FAPH ;**
- **PhD en pharmacologie ;**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière au CHU du Point G ;**
- **Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie.**

Cher maître,

Permettez-nous de vous remercier pour la confiance que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail.

Nous gardons de vous l'image d'un homme de sciences rigoureux, appliqué et attaché au travail bien fait. Tout au long de cette thèse nous avons été animés par le souci de produire un travail à la hauteur de vos attentes. Nous avons suivi avec grand intérêt vos enseignements de qualité.

Puisse Allah le tout miséricordieux vous rend vos bienfaits et nous permettre de suivre vos pas.

## **SIGLES ET ABBREVIATIONS**

**ADN** : Acide Désoxy riboNucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARV** : Antirétroviral

**ASC** : Association de Santé Communautaire

**AZT** : Zidovudine

**CCR5** : Récepteurs de Chimiokines

**CESAC** : Centre d'Ecoute de Soins d'Animation et de Conseils

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CMM** : Consommation Moyenne Mensuelle

**CSCOM** : Centre de Santé Communautaire

**CSLS-TBH** : Cellule Sectorielle de Lutte contre le VIH/SIDA, la Tuberculose et les Hépatites Virales

**CS Réf** : Centre de Santé de Référence

**CVP** : Charge Virale Plasmatique

**CXCR4** : Récepteur de Chimiokines

**DL** : Délai de Livraison

**DMT** : Département de Médecine Traditionnelle

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

**DRC** : Dépôts Répartiteurs de Cercle

**DTS** : Directives Thérapeutiques Standards

**DV** : Dépôts de Ventes

**EDSM** : Enquête Démographique et Santé au Mali

**EFZ** : Efavirenz

**EIVG** : Etablissements d'Importation et des Ventes en Gros des produits pharmaceutiques

**ELISA**: Enzyme Linked Immuno-sorbent Assay

**Env** : Enveloppe

**Gag** : Group antigen

**HGT** : Hôpital Gabriel Touré

**HPG** : Hôpital du Point G

**IC** : Intervalle de Commande

**II** : Inhibiteur de l'Intégrase

**IMAARV** : Initiative Malienne d'Accès au Antirétroviraux

**INNTI** : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

**INSP** : Institut National de Santé Publique

**INTI** : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

**INTR** : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Reverse

**INNTR** : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Reverse

**IO** : Infections Opportunistes

**IP** : Inhibiteurs de Protéase

**IST** : Infections Sexuelles Transmissibles

**LNME** : Liste National des Médicaments Essentiels

**LNS** : Laboratoire National de la Santé

**ME** : Médicaments Essentiels

**MSDS** : Ministère de la Santé et du Développement Social

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

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

**PEPFAR** : Plan d'urgence présidentiel de lutte contre le SIDA

**POS** : Procédures Opératoires Standards

**Pol** : Polymérase

**PPM** : Pharmacie Populaire du Mali

**PVVIH** : Personnes Vivants avec le VIH

**RT-PCR** : Reverse Transcriptase Polymérase Chain Réaction

**S**: Stock Solde

**SA**: Stock d'Alerte

**SDADME** : Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels

**SE/HCNLS** : Secrétariat Exécutif du Haut Conseil National de Lutte contre le SIDA

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**SS** : Stock de Sécurité

**TAR** : Traitement Antirétroviral

**3TC** : Lamivudine

**TCD4** : Taux de lymphocytes CD4

**TDF** : Tenofovir

**TI** : Transcriptase Inverse

**UMPP** : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humaine

## Table des matières

INTRODUCTION .....	1
OBJECTIFS.....	3
Objectif général .....	3
Objectifs spécifiques .....	3
I. GENERALITES.....	4
1.1 Approvisionnement des ARV .....	4
1.2 Gestion de stock des médicaments ARV .....	10
1.3 Distribution.....	13
1.4 VIH : Virus de l’Immunodéficience Humaine.....	18
1.5 Antirétroviraux .....	20
1.6 Epidémiologie.....	23
1.7 Clinique .....	27
1.8 Marqueurs biologiques .....	31
1.9 Diagnostic.....	32
1.10 Prévention.....	36
1.11 Traitement.....	37
II. METHODOLOGIE .....	47
2.1- Cadre de l’étude : PPM .....	47
2.2-Type et Période d’étude .....	47
2.3-Population d’étude .....	47
2.3.1- Critères d’inclusion .....	47
2.3.2- Critères de non inclusion.....	47
2.3.3- Echantillonnage.....	48
2.4-Variables étudiées .....	48
2.5-Collecte des données .....	48
2.6-Saisie et analyse des données.....	49
2.7-Ethique .....	49
III. RESULTATS .....	50

IV. DISCUSSION .....	83
CONCLUSION .....	86
RECOMMANDATIONS .....	87
REFERENCES .....	88
ANNEXES .....	94

## Liste des Tableaux

Tableau I: Classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent selon l'OMS [34].....	30
Tableau II: Les schémas thérapeutiques.....	45
Tableau III : Conformité du circuit d'approvisionnement des ARV au SDADME au niveau de PPM.....	50
Tableau IV : Délais de livraison des ARV aux sites de prise en charge des PVVIH50	
Tableau V: Délais de validation des bons de commande d'ARV au niveau de la CSLS-TBH/MSDS .....	51
Tableau VI : chaine d'approvisionnement des ARV .....	51
Tableau VII : conformité des sous composantes stockage du système d'approvisionnement et de distribution des ARV .....	52
Tableau VIII : conformité des sous composantes distribution du système d'approvisionnement et de distribution des ARV .....	53
Tableau IX : Situation des classes d'ARV n'ayant pas connu de ruptures de stock selon les structures.....	55
Tableau X: Périodes de rupture des ARV au CESAC .....	56
Tableau XI: conformité des sous composantes sélection, quantification et acquisition du système d'approvisionnement et de distribution des ARV .....	57
Tableau XII : Distribution des ARV par la PPM à moins de six mois de la date de péremption selon les structures .....	59
Tableau XIII : récapitulatif de la quantité d'INTI commandée par le CESAC à la PPM .....	60
Tableau XIV : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2 INTI + 1II) commandée par le CESAC à la PPM .....	61
Tableau XV: récapitulatif de la quantité d'INNTI commandée par le CESAC à la PPM .....	62
Tableau XVI: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) commandée par le CESAC à la PPM .....	62

Tableau XVII : récapitulatif de la quantité d'IP commandée par le CESAC à la PPM .....	63
Tableau XVIII : récapitulatif de la quantité d'INTI livrée par la PPM au CESAC..	64
Tableau XIX : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison .....	65
Tableau XX: récapitulatif de la quantité d'INNTI livrée la PPM au CESAC .....	65
Tableau XXI : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) livrée par la PPM au CESAC .....	66
Tableau XXII : récapitulatif de la quantité d'IP livrée par la PPM au CESAC.....	67
Tableau XXIII: récapitulatif de la quantité d'INTI commandée par l'HGT à la PPM .....	68
Tableau XXIV: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison .....	69
Tableau XXV : récapitulatif de la quantité d'INNTI commandée par l'HGT .....	69
Tableau XXVI: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) commandée par l'HGT .....	70
Tableau XXVII : récapitulatif de la quantité d'IP commandée par l'HGT à la PPM .....	71
Tableau XXVIII : récapitulatif de la quantité d'INTI livrée par la PPM à l'HGT ...	72
Tableau XXIX : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison .....	72
Tableau XXX : récapitulatif de la quantité d'INNTI livrée par la PPM à l'HGT ....	73
Tableau XXXI: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) livrée par la PPM à l'HGT .....	73
Tableau XXXII : récapitulatif de la quantité d'IP livrée par la PPM à l'HGT .....	74
Tableau XXXIII: récapitulatif de la quantité d'INTI commandée par l'HPG à la PPM .....	75
Tableau XXXIV: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison .....	76
Tableau XXXV: récapitulatif de la quantité d'INNTI commandée par l'HPG à la PPM .....	76
Tableau XXXVI: récapitulatif de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) commandée par l'HPG à la PPM.....	77

Tableau XXXVII: récapitulatif de la quantité d'IP commandée par l'HPG à la PPM .....	77
Tableau XXXVIII : récapitulatif de la quantité d'II commandée par l'HPG à la PPM .....	78
Tableau XXXIX: récapitulatif de la quantité d'INTI livrée par la PPM à l'HPG ....	79
Tableau XL: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison .....	80
Tableau XLI : récapitulatif de la quantité d'INNTI livrée par la PPM à l'HPG .....	81
Tableau XLII: récapitulatif de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) livrée par la PPM à l'HPG .....	81
Tableau XLIII : récapitulatif de la quantité d'IP livrée par la PPM à l'HPG .....	82
Tableau XLIV : récapitulatif de la quantité d'II livrée par la PPM à l'HPG .....	82
Tableau XLV : conformité du circuit d'approvisionnement des ARV au SDADME au niveau de la PPM.....	94
Tableau XLVI: Délais de livraison des ARV par la PPM aux sites de prise en charge des PVVIH.....	95
Tableau XLVII: Délais de validation des bons de commande d'ARV au niveau de la CSLS-TBH/MSDS .....	95
Tableau XLVIII : Conformité des sous composants stockage du système d'approvisionnement et de distribution des antirétroviraux à la PPM.....	97
Tableau XLIX : Conformité des sous composants distribution du système d'approvisionnement et de distribution des antirétroviraux .....	99
Tableau L: Situation des classes d'ARV n'ayant pas connu de ruptures de stock selon les structures .....	100
Tableau LI : Conformité des sous composants sélection, quantification et acquisition du système d'approvisionnement et de distribution des antirétroviraux à la CSLS-TBH/MSDS .....	101
Tableau LII: Distribution des ARV par la PPM à moins de six mois de la date de péremption selon les structures .....	102

## Liste des figures

Figure 1: Le guide Quantification of Health Commodities: A Guide to Forecasting and Supply Planning for Procurement. (La quantification des intrants de santé : un guide pour la prévision et la planification de l'approvisionnement en vue des achats) .....	6
Figure 2 : Circuit de distribution des médicaments essentiels au Mali.....	17
Figure 3 : Structure des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) Les différents poids moléculaires des protéines structurales du VIH-1 sont indiqués sur la gauche de la figure, et du VIH-2 sur la droite. ARN : acide ribonucléique ; gp : glycoprotéine. ....	20
Figure 4 : Sites d'action des ARV.....	22
Figure 5: Différents modes de transmission du VIH .....	23
Figure 6: Estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2017 .....	25
Figure 7 : Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH entre 1990 et 2017	26
Figure 8: Décès liés au SIDA dans le monde entre 1990 et 2017.....	26
Figure 9 : Evolution de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ...	29
Figure 10: Principe du test Elisa de 4 <sup>ème</sup> génération .....	33
Figure 11 : Evolution des différents marqueurs au cours de l'évolution de la maladie .....	34
Figure 12 : Schéma des étapes de dépistage du VIH .....	36
Figure 13: Modes d'action des antirétroviraux .....	39

## INTRODUCTION

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) constitue encore un problème majeur de santé publique dans le monde et particulièrement en Afrique subsaharienne plus de trois décennies après sa découverte. Selon le rapport de l'ONUSIDA, en 2019 on comptait dans le monde environ 37,9 millions de personnes vivant avec le VIH, dont 1,7 million de nouvelles infections. La même année, un million de personnes sont décédées d'une ou des causes liées au VIH dans le monde [1]. L'Afrique subsaharienne constitue la région la plus touchée avec 25,6 millions de cas en 2018 soit 70% des Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde [1].

La séroprévalence du VIH est de 1,1% dans la population générale au Mali [2].

Les ARV permettent d'obtenir une charge virale basse et de maintenir le système immunitaire en élevant le nombre de lymphocytes TCD4. Ils permettent de réduire la fréquence des complications, améliorer l'état de santé et prolonger la survie des patients [3].

L'accès à la thérapie antirétrovirale (TAR) au Mali a été marqué par l'élaboration de l'initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV) qui a débuté en novembre 2001 à partir de 03 sites de TAR dont le centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G et d'un laboratoire de référence tous situés à Bamako [4]. En juillet 2004, une lettre circulaire instaurait la gratuité des antirétroviraux (ARV) au Mali. Cette gratuité a été complétée par une déclaration de la gratuité de l'ensemble des soins y compris le traitement des infections opportunistes et le suivi biologique [5]. La Pharmacie Populaire du Mali fut créée le 05 octobre 1960 suivant l'ordonnance n°18/P-GP comme société et entreprise d'Etat ; deux (2) semaines après la proclamation de l'indépendance du Mali. Elle a été érigée depuis le 11 juin 1993 en Etablissement Public à caractère Industriel et Commercial (EPIC) suivant la loi n° 93-032/AN-RM [6]. Elle est l'outil privilégié de la mise en œuvre de la politique pharmaceutique nationale. À ce titre, elle est une entité stratégique responsable des achats, du stockage et de la distribution des produits pharmaceutiques du niveau central vers le niveau régional ou district selon les produits [7].

De plus la PPM est responsable du stockage et de la distribution des médicaments achetés par les bailleurs tels que le fond mondial, l'USAID ou certaines agences des Nations unies [7]. Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont une des difficultés existantes dans la pratique pharmaceutique mondiale [8]. Le Mali n'a pas été épargné par des ruptures de stocks d'antirétroviraux. La problématique des ruptures d'approvisionnement date longtemps. Cependant il existe relativement peu de données tant sur les causes que sur les conséquences de ces ruptures portant sur le travail des professionnels et l'état de santé des personnes vivants avec le VIH. Le système d'approvisionnement et de distribution des antirétroviraux est-il performant au niveau de la PPM ?

C'est pour répondre à cette question, que nous avons voulu initier cette étude. Elle va nous permettre de comprendre les enjeux liés à la performance du système d'approvisionnement et de distribution des ARV au niveau de la PPM. Pour le concrétiser nous nous sommes fixés les objectifs suivants.

## **OBJECTIFS**

### **Objectif général**

Analyser la performance du système d'approvisionnement et de distribution des ARV au niveau de la PPM de 2020 à 2021.

### **Objectifs spécifiques**

- Décrire le circuit d'approvisionnement des médicaments ARV au niveau de la PPM ;
- Déterminer la disponibilité des médicaments ARV au niveau de la PPM ;
- Identifier les forces et les insuffisances du stockage des ARV au niveau de la PPM ;
- Déterminer les conditions de distribution des ARV au niveau de la PPM.

## **I. GENERALITES**

### **1.1 Approvisionnement des ARV**

Selon la politique pharmaceutique nationale, l'approvisionnement en médicaments se fait à travers le Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution en Médicaments Essentiels (SDADME).

#### **Définitions et objectifs de l'approvisionnement**

L'approvisionnement est l'étape de l'acquisition des médicaments sélectionnés. L'acquisition est l'achat aux fabricants (ou fournisseurs) des médicaments sélectionnés [9].

La sélection des médicaments doit être basée en premier lieu sur l'efficacité, l'innocuité ou la sécurité, la qualité et ensuite le coût : on parle d'efficience [9]. L'acheteur d'un médicament devra donc exiger de ses fournisseurs tous les référentiels permettant de garantir les trois principaux critères de « Qualité, Efficacité, Sécurité ». Ces critères complémentaires peuvent difficilement être dissociés et expriment la qualité des médicaments au sens large du terme [10].

L'approvisionnement et la gestion des médicaments, consommables et réactifs nécessaires à la prise en charge sont réalisés par la Pharmacie Populaire du Mali et/ou les grossistes privés agréés, selon les plans validés par la CSLS- TBH/MSDS [11].

Ses grands principes sont les suivants :

#### **1.1.1 Choix des produits**

Seuls seront achetés les médicaments figurant dans les normes et protocoles thérapeutiques validés par la CSLS-TBH/MSDS. Les produits pharmaceutiques ne figurant pas sur la liste nationale des médicaments essentiels pourront cependant être retenus après une autorisation spécifique du Ministère de la Santé et du développement social à travers la DPM [11].

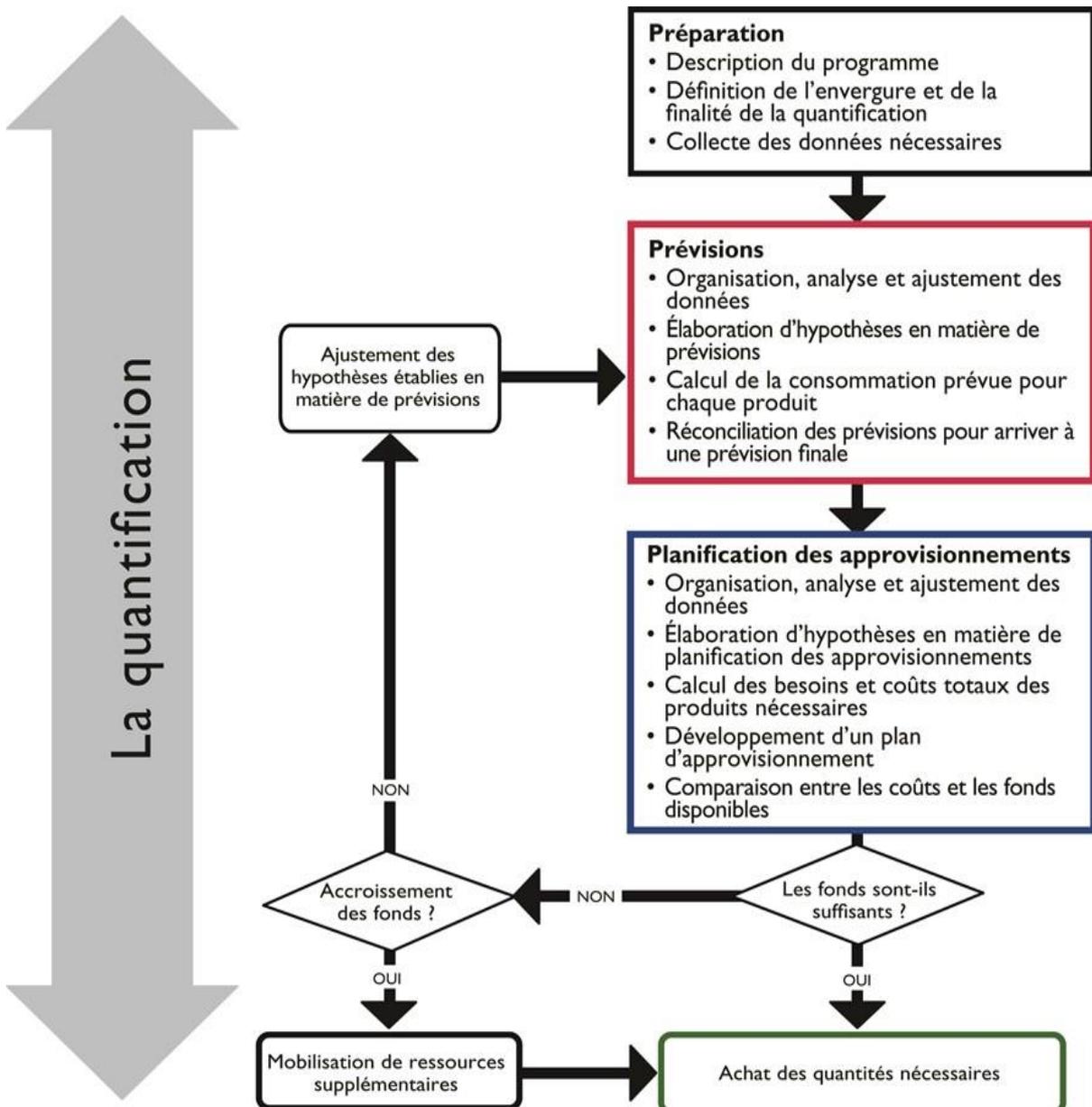
#### **1.1.2 Estimation des besoins**

La responsabilité de l'estimation des besoins est partagée entre la DPM, la CSLS-TB/MSDS et la PPM sous la coordination de la DPM [11].

Les besoins sont estimés pour l'ensemble des sites (publics et privés) de prise en charge, en tenant compte des guides de soins standardisés et en utilisant des outils de quantification standardisés [11].

La quantification n'est jamais un exercice unique, mais plutôt un processus répétitif. Les plans d'approvisionnement doivent être suivis de près et les prévisions mises à jour de manière régulière, au fur et à mesure que des données, nouvelles ou meilleures, deviennent disponibles afin de vérifier toutes les ressources et hypothèses et de les réviser si nécessaire. Ceci est particulièrement important pour des programmes ou produits qui sont nouveaux ou récemment introduits, qui ont peu de données historiques et où les prévisions dépendent largement des hypothèses d'évaluation de la demande ou de l'utilisation [12].

### Les étapes de La quantification



**Source: USAID | DELIVER PROJECT**

**Figure 1:** Le guide Quantification of Health Commodities: A Guide to Forecasting and Supply Planning for Procurement. (La quantification des intrants de santé : un guide pour la prévision et la planification de l'approvisionnement en vue des achats) [14].

### **1.1.3 Procédures d'achat**

Les achats de produits pharmaceutiques sont effectués par un appel d'offre international ouvert auprès des fabricants d'ARV pré qualifiés par l'OMS et le PEPFAR par des marchés à bon de commande et dont les produits ont une Autorisation de Mise sur le Marché au Mali. La PPM est responsable de la qualité des médicaments commandés. Des contrôles sont régulièrement effectués pour s'assurer que les prix des médicaments sont conformes aux usages internationaux [11].

### **1.1.4 Procédures de réception des médicaments, réactifs et consommables médicaux**

La commission nationale est conviée dans les 72 heures suivant l'arrivée des produits à la PPM pour la réception. Cette commission est composée de :

Les membres de la commission interne de réception de la PPM ;

Le représentant de la DPM ;

Le représentant du LNS ;

Le représentant de la CSLS-TBH/MSDS ;

Le représentant du SE/HCNLS ;

Le représentant de l'INSP et de la DPM santé ;

Le représentant du partenaire financier ;

Eventuellement les représentants des structures techniques.

A la réception, des prélèvements d'échantillons de médicaments, réactifs et consommables médicaux doivent être effectués pour contrôles de qualité par les services compétents. Les résultats doivent être mis à la disposition de la PPM pour permettre la prise de décision [11].

### **1.1.5 Distribution et gestion des stocks**

La PPM est responsable de l'élaboration des normes « Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) » et de tous les documents nécessaires à l'exécution de ces BPD. La PPM gère ses approvisionnements en prévoyant un stock de sécurité.

Les modalités pratiques de distribution et les rythmes de livraison sont définis dans les plans d'approvisionnement de la Pharmacie Populaire du Mali.

Seuls les sites agréés par la CSLS-TB/MSDS pour la prise en charge peuvent être approvisionnés.

La traçabilité des produits réceptionnés est assurée par l'enregistrement sur des fiches de stock qui doivent faire ressortir le numéro de lot, la date de péremption des produits et les quantités réceptionnées.

Le stockage des produits s'effectue dans des locaux garantissant la sécurité et la qualité conformément aux recommandations du fabricant ou du distributeur. Les points sur la gestion (périmés, retraits, rappels de lot et retours de produits) doivent être précis et explicités dans les BPD (Bonnes Pratiques de Distribution) [11].

### **1.1.6 Dispensation et appui à l'observance des traitements**

La dispensation nécessite la prise en compte des composantes de la gestion des stocks, la gestion de la dispensation et la gestion du patient.

Elle doit se faire dans un local assurant la confidentialité et le confort nécessaire aux patients.

Elle doit être assurée par un pharmacien ou par un agent formé à cette activité sous la responsabilité effective d'un pharmacien : interne en pharmacie, préparateur en pharmacie, assistant médical ou technicien labo-pharmacie, technicien de santé. Ces agents, formés à la gestion des ARV et à la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le Sida, participent activement à l'éducation thérapeutique du patient et au suivi de l'observance. Cette observance est soutenue par l'appui des psychologues ou éducateurs thérapeutiques, notamment à travers des « clubs d'observance », mis en place avec l'appui des associations des personnes vivant avec le VIH et le Sida.

L'observance doit être régulièrement évaluée :

Au niveau individuel ou collectif

Au niveau du programme par la réalisation d'enquêtes d'observance recherchant les facteurs associés à la bonne ou mauvaise observance.

Des cahiers de suivi individuel des patients sous traitement doivent être tenus régulièrement au niveau de la pharmacie [11].

### **1.1.7 Contrôle et évaluation de la gestion**

Les inventaires sont effectués périodiquement par les responsables chargés de la gestion des stocks au niveau des sites de prise en charge et au niveau des magasins centraux. Un système d'information est mis en place pour permettre le suivi des stocks au niveau de l'ensemble des sites de prise en charge. Des missions de suivi et d'évaluation périodiques sont effectuées, au niveau des sites par les équipes du Ministère de la Santé et du développement social. L'Inspection de la Santé peut aussi effectuer des contrôles à tout moment au niveau central et au niveau de tout site de gestion des ARV [11].

### **1.1.8 Pharmacovigilance et suivi de la résistance**

Les réactions indésirables ou inattendues aux ARV et autres médicaments sont gérées par les sites de prise en charge et notifiées à la DPM. Cette dernière a élaboré et proposé aux sites un système de pharmacovigilance et des supports de notification. A cet effet, l'arrêté N° 08\_224/MS-SG du 30 janvier 2008 fixant les modalités de mise en œuvre de la pharmacovigilance au Mali a été pris.

La détection et le suivi des résistances aux antirétroviraux reposent sur :

- Un groupe d'experts nationaux coordonné par la CSLS-TBH/MSDS ;
- La mise en place d'indicateurs d'alertes précoces de la résistance. Ces indicateurs sont d'abord mis en place sur des sites pilotes puis seront étendus à l'ensemble des sites ;
- La réalisation des tests de résistances chez les patients traités par les médicaments antirétroviraux et en échec virologique ;
- La réalisation d'enquête pour détecter les résistances transmises chez les sujets nouvellement infectés ;
- La création d'une base de données nationale sur les résistances, compatible avec les bases de données créées par l'OMS ;
- L'élaboration d'un rapport annuel de détection et de suivi des résistances.

- Les enquêtes virologiques ponctuelles réalisées sur les sites de prise en charge dans le cadre de projets de recherche.
- L'assurance qualité [11].

## **1.2 Gestion de stock des médicaments ARV**

### **1.2.1 Définition et objectifs**

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 accessible ces médicaments ;
- De préserver le capital « médicament » de la structure [13].

### **1.2.2 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 stock) ;
- 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 gestion et de la bonne utilisation de ceux-ci [13].

### **1.2.3 Les stocks et leurs définitions caractéristiques**

#### **1.2.3.1 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) [13].

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

#### **1.2.3.2 Temps d'écoulement**

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

Temps (en mois) =  $Q / CMM$

#### **1.2.3.3 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 calcul 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 [13].

#### **1.2.3.4 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 [13].

#### **1.2.4 Gestion de stock**

##### **1.2.4.1 Commande**

La commande se fait auprès de la PPM (Pharmacie Populaire du Mali). Les différents sites élaborent leurs commandes, qu'ils envoient au niveau de la cellule sectorielle de lutte contre le SIDA, la Tuberculose et les Hépatites Virales pour validation, une fois validée la cellule transmet officiellement la commande à la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) qui procède à la livraison.

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.

$$Q = 2.5 \times CMM - S \text{ (stock solde) [13].}$$

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

$$Q = 2.5 \times (CMM_x + CMM_y + CMM_z) / 3 - (S_x + S_y + S_z) / 3$$

$S_x$  = 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.

### **1.2.4.2 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.

### **1.2.4.3 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 [13].

## **1.3 Distribution**

La distribution est un processus qui comprend une réquisition ou une allocation aux structures concernées, leur validation, la préparation et la livraison des produits de santé vers les entrepôts régionaux ou les formations sanitaires, dans des conditions garantissant leur qualité.

Il s'agit de rendre disponibles les produits de santé aux fins de satisfaire les besoins en aval [14].

### **1.3.1 Circuit de distribution et distribution physique**

#### **1.3.1.1 Définitions**

##### **1.3.1.1.1 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 » [15].

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 » [16].

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 » [17].

#### **1.3.1.1.2 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 » [16].

Selon Kotler et Dubois : « la distribution physique rassemble toutes les activités mise 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 » [17].

#### **1.3.2 Fonctions de la distribution**

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 [17].

#### **1.3.3 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 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 [17].

### **1.3.4 Mise en place d'un circuit de distribution**

Pour mettre en place un circuit 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 [17].

### **1.3 .5 Circuit de distribution au Mali**

Au Mali, les médicaments nécessaires pour répondre aux besoins de la population proviennent de l'usine malienne de produits pharmaceutiques (UMPP), du département de Médecine traditionnelle (DMT) et des importations (par des établissements pharmaceutiques d'importation et des ventes en gros).

Structures de distribution des médicaments au Mali

#### **a. Les structures d'importations et de vente en gros des produits pharmaceutiques**

Les établissements d'importation et des ventes en gros des produits pharmaceutiques (EIVG) sont des sociétés autorisées à importer et à vendre en gros, tous les produits pharmaceutiques conformément aux dispositions en vigueur. Les conditions d'importations des produits pharmaceutiques au Mali sont fixées par l'arrêté interministériel n° 91-2776/MEFMDRE-MSPAS-PF du 25juillet 1991 [18].

### **-La société d'importation et de vente en gros des produits pharmaceutiques étatiques**

Aujourd'hui, la PPM a pour mission l'acquisition par appel à la concurrence internationale et la distribution des ME génériques sur toute l'étendue du territoire national selon un schéma directeur d'approvisionnement. Elle dispose de 15 points de ventes repartis en magasins régionaux et en officines témoins. En outre, il existe un seul point de vente au détail à savoir l'officine initiative de Bamako.

### **-Les sociétés d'importation et de vente en gros des produits pharmaceutiques privés**

Depuis la libération du secteur pharmaceutique en 1985 [18], le nombre des grossistes privés n'a cessé d'augmenter au Mali. Bien que leur installation ne fût pas facile, ces structures privées ont pour but de renforcer l'accessibilité des populations aux médicaments.

Et ceci par l'installation d'un réseau d'importation et de distribution des médicaments à plusieurs circuits [18].

#### **b. Les structures de ventes en détail : les officines et dépôt de pharmacie**

Rappelons que les officines de pharmacie sont des établissements pharmaceutiques affectés à l'exécution des ordonnances magistrales, à la préparation des médicaments inscrits aux pharmacopées autorisées, à la vente des objets de pansement ou tout article présenté comme conforme à la pharmacopée autorisée et enfin des produits vétérinaires. Elles sont habilitées à vendre les médicaments en détail aux populations.

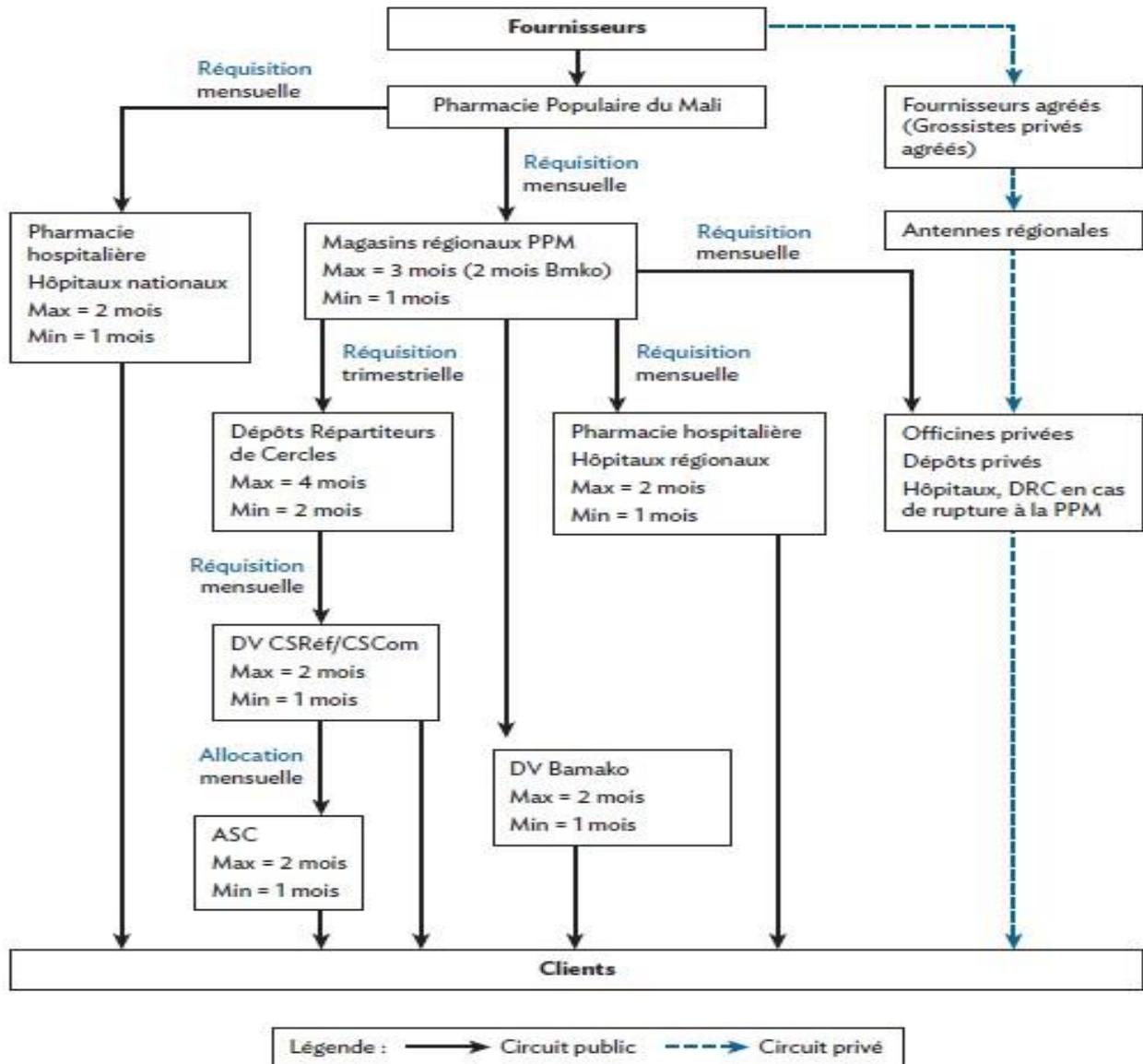
Les dépôts sont des établissements pharmaceutiques habilités à vendre en détail les produits pharmaceutiques dans les localités dépourvues d'officine ouverte au public. La liste des produits vendus dans les dépôts est fixée par un arrêté de ministre de la santé [19-20].

#### **c. Autres structures de distribution des médicaments au Mali**

On peut citer entre autres les organismes de coopération internationale, multinationale ou bilatérale, les organisations non gouvernementales, et les missions religieuses qui interviennent largement dans le secteur sanitaire au Mali.

Leur appui s’exerce principalement au niveau des programmes régionaux des soins de santé primaires, mais aussi dans les hôpitaux [19-20].

**La chaîne de distribution des médicaments essentiels au Mali et le système de contrôle d’inventaire**



**Figure 2 :** Circuit de distribution des médicaments essentiels au Mali [21]

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

### **1.4.1 Rappels sur le VIH**

Un virus est une particule biologique simple, comprenant du matériel génétique entouré d'une coque protéique : la capsid, renfermant également diverses enzymes, et parfois entourée d'une enveloppe. Un virus est incapable de se reproduire ailleurs qu'au sein d'une cellule vivante. Il peut s'intégrer au sein du patrimoine génétique de la cellule infectée et la forcer à fabriquer de nouvelles particules virales. Le VIH est un rétrovirus de la famille des *Retroviridae* ; c'est un virus à ARN. De ce fait il a besoin pour s'intégrer dans le génome humain de se transcrire en ADN. Cette opération est permise par une enzyme virale : la transcriptase inverse. Une fois que le l'ADN proviral est intégré à l'ADN cellulaire, il pourra commencer à faire fabriquer de nouvelles matières virales : les virions et des protéines virales : capsid, ARN, et enveloppe [24].

### **1.4.2 Classification et structure**

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des *Retroviridae*, genre *Lentivirus*. Il fait partir de l'espèce *HumanImmunodéficiciency virus* 1 et 2 (VIH-1 et VIH-2). Le VIH-1 est présent sur l'ensemble des continents alors que le VIH-2 est présent surtout en Afrique de l'Ouest.

Les VIH se définissent par leur structure. Ce sont des particules enveloppées de 100 nm de diamètre, possédant un génome fait de deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) simple brin. Il est constitué de 3 régions codantes : gag, pol, env qui codent respectivement les antigènes de la nucléocapsid, les enzymes assurant la réplication virale (rétro transcriptase, intégrase et protéase) et les protéines de surface du virion.

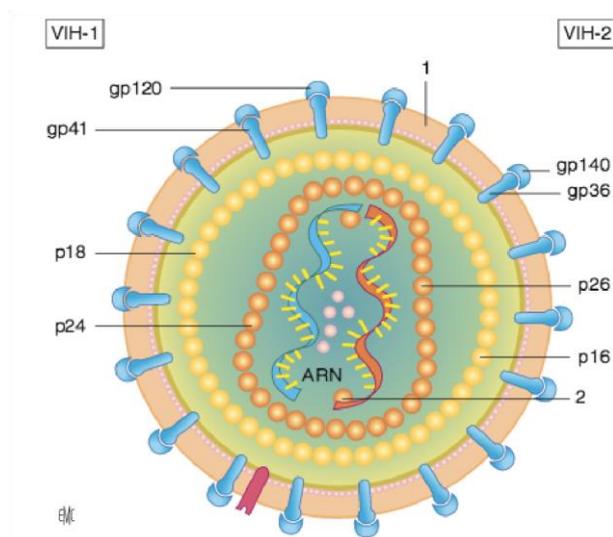
Le génome est diploïde, il est composé de 2 ARN (+) monocaténaïres identiques.

On distingue, une enveloppe virale, formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire, et de deux glycoprotéïnes (gp) virales. La glycoprotéïne transmembranaïre, appelée glycoprotéïne de fusion (gp41) traverse la double couche lipidique. Elle est attachée à la glycoprotéïne d'enveloppe externe, appelée glycoprotéïne de surface, (gp120), qui fait saillie à la surface du virus sous forme de spicules [23].

La gp120 est l'élément viral qui viendra reconnaître le CD4 lors de l'attachement du virus. Elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière. A l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une matrice protéique composée de la protéine p17 et, encore à l'intérieur, la capsid composée de protéines p24. La capsid est formée par l'assemblage de la protéine p24. Elle contient le génome viral et des enzymes.

Par ailleurs, la capsid contient des enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Leur particularité est la capacité de l'enzyme transcriptase inverse de rétro transcrire l'ARN génomique en ADN proviral. Il va s'intégrer au génome humain sous la forme d'un ADN proviral.

La variabilité génétique des VIH est importante. Une classification des VIH-1 en trois groupes distincts a été établie [24]. Le groupe M, majoritaire, regroupant 9 sous-types VIH-1(A-D, F-H, J et K). Au niveau mondial, les sous types C sont majoritaires, et en France, c'est le sous type B qui est majoritaire ; Le groupe O (outlier) identifié au Cameroun et au Gabon, beaucoup plus rare. Et, le groupe N identifié au Cameroun. La possibilité de co-infection par des sous-types VIH-1 différents est l'origine de nouveaux virus recombinants. Par exemple il peut y avoir une co-infection d'un virus du groupe O plus un virus du groupe M [24].



**Figure 3** : Structure des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) Les différents poids moléculaires des protéines structurales du VIH-1 sont indiqués sur la gauche de la figure, et du VIH-2 sur la droite. ARN : acide ribonucléique ; gp : glycoprotéine.

1. Double couche lipidique ; 2. transcriptase inverse [23]

## 1.5 Antirétroviraux

### 1.5.1 Définition des ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments antiinfectieux antiviraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [25].

### 1.5.2 Historique

La Zidovudine premier antirétroviral à avoir été mis sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée alors pour des propriétés anticancéreuses). Son activité antirétrovirale (sur le virus de freind) fut démontrée en 1975 ; son efficacité in vitro contre le VIH a été démontrée au national cancer institut (USA) puis son développement clinique subventionné conduit dans un temps record à une autorisation de mise sur le marché (en 1987). Molécule simple dérivée de la thymidine extraite de la laitance de hareng, la Zidovudine a bénéficié rapidement de modes de production moins coûteux, à partir de D-xylose [26].

En 1987, la food and drug administration aux USA a homologué la Zidovudine (AZT). Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits (Didanosine, Zalcitabine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine).

Les principaux problèmes rencontrés avec tous ces produits, y compris l'AZT sont leur activité limitée, leur toxicité et leur intérêt diminuant avec le temps, avant tout à cause de l'apparition de résistances.

En 1996, une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la tri thérapie. En effet la tri thérapie (association de trois ARV) a donné des résultats impressionnants à court terme, réduisant à la fois la morbidité et offrant réellement aux personnes vivant avec le VIH l'espoir d'une vie meilleure et plus longue.

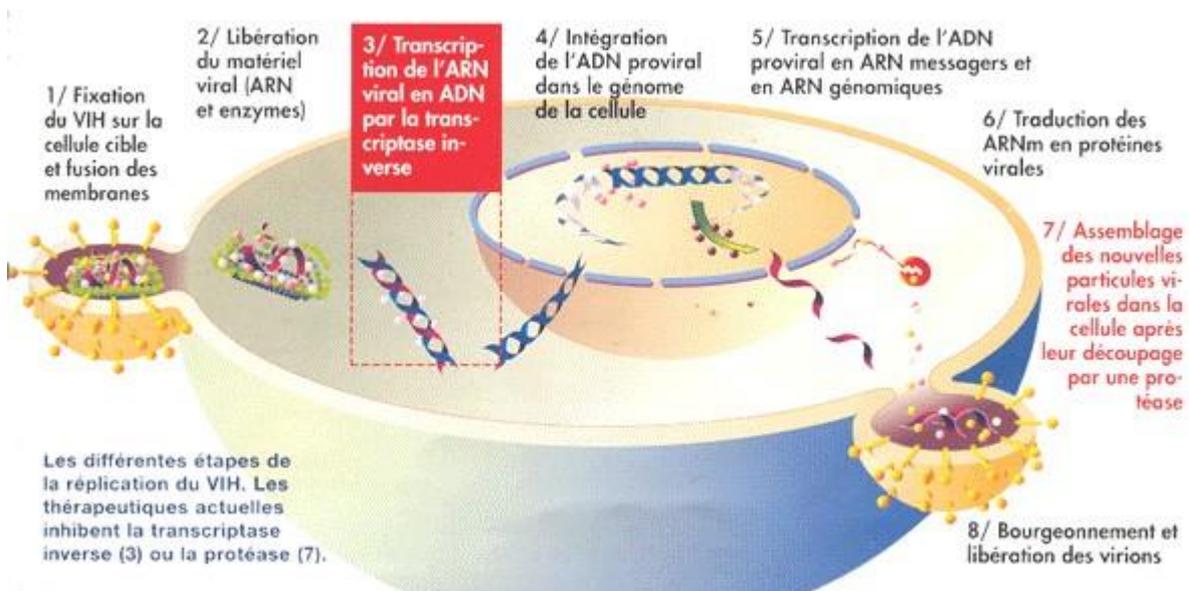
En conséquence ces associations thérapeutiques sont devenues la règle d'or du traitement antirétroviral [27].

### **1.5.3 Les bases physiopathologiques de leur utilisation**

L'infection des cellules cibles commence par l'attachement du VIH à leur surface. Cet attachement se fait par l'intermédiaire des glycoprotéines de l'enveloppe du virus et leurs récepteurs spécifiques (molécules CD4) associés à d'autres co-récepteurs (molécules CCR5 et CXCR4, récepteurs de chimiokines), situés sur les cellules cibles. Cette étape est suivie de la pénétration de l'ARN viral dans le cytoplasme de la cellule après fusion entre membrane cellulaire et l'enveloppe virale.

Une fois à l'intérieur, l'ARN viral est transformé en ADN proviral à partir des nucléosides triphosphates de la cellule hôte. Cette étape appelée transcription inverse est catalysée par une ADN polymérase ARN dépendante ou transcriptase reverse ou inverse (TI ou TR) caractéristique des rétrovirus. L'ADN proviral ainsi formé est intégré au matériel génétique de la cellule cible sous l'action de l'intégrase du VIH. L'ADN proviral intégré est transcrit 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 seul polypeptide qui dérive d'un gène polycistronique du VIH.

La séparation de ce polypeptide est nécessaire à la constitution de nouvelles particules virales infectieuses. Cette séparation qui a valeur de maturation est assurée par la protéase virale qui procède au clivage séquentiel du polypeptide. Les protéines et d'autres ARN messagers sont assemblés pour former de nouveaux virions. Ceux-ci sont libérés par bourgeonnement à travers de la membrane cellulaire. Le cycle dure 48 heures et le virus se multipliant activement génère des milliers de particules virales prêtes à infecter de nouvelles cellules [28].



**Figure 4 :** Sites d'action des ARV [22]

### Le déficit immunitaire

La réplication ininterrompue du VIH est à l'origine du processus pathologique et provoque le déficit immunitaire progressif ; ce déficit est quantitatif et qualitatif. Le déficit quantitatif est lié en grande partie à la chute du nombre des lymphocytes T CD4 résultant de trois mécanismes :

- L'effet cytopathogène direct du VIH ;
- Formation de syncytia durée de vie courte ;
- Et mort cellulaire par apoptose.

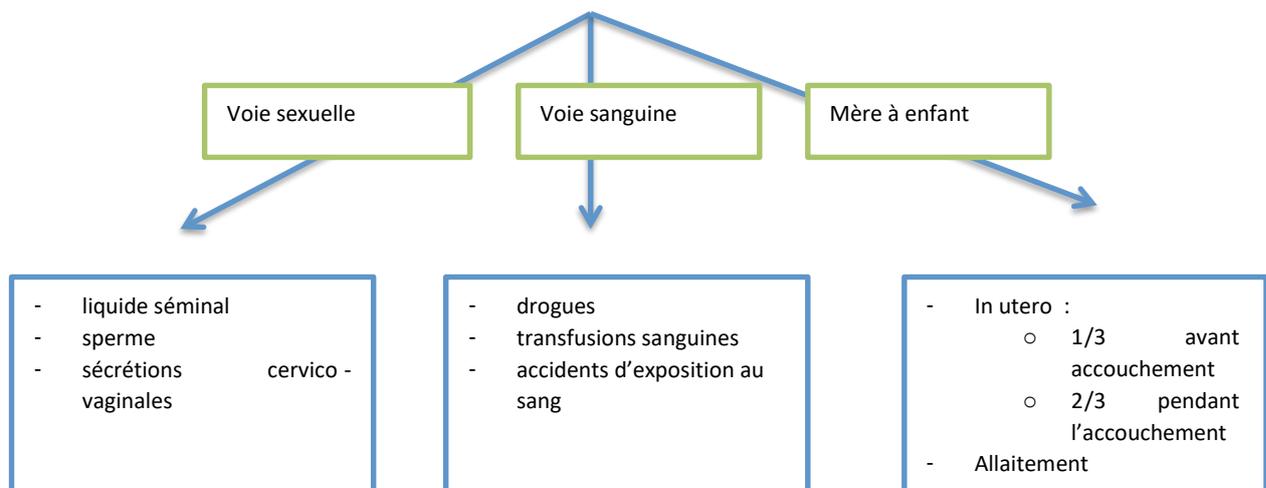
Le déficit qualitatif encore peu expliqué est caractérisé par l'anergie des lymphocytes T CD4 et par la baisse de production d'interleukine-2 (IL-2). Si le déficit quantitatif est bien corrigé par les antirétroviraux connus, le déficit fonctionnel est imparfaitement corrigé [29].

Ce déficit immunitaire est à l'origine de l'apparition d'infections opportunistes (IO) caractéristiques du sida ; exemples : la diarrhée, la tuberculose, le sarcome de Kaposi, les candidoses, la cryptococcose, la toxoplasmose cérébrale, le zona, les infections du cytomégalovirus (CMV) etc.

## 1.6 Epidémiologie

### 1.6.1 Transmission

Le VIH peut se transmettre de trois façons, par voie sexuelle, sanguine ou par transmission fœtale.



**Figure 5: Différents modes de transmission du VIH [30]**

#### 1.6.1.1 Transmission par voie sexuelle

Les virus VIH sont présents dans les sécrétions vaginales et le sperme. Ils sont transmis lors des rapports homosexuels ou hétérosexuels non protégés. En effet, le risque de transmission dépend du type de relation sexuelle et aussi de la quantité du virus présent dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales [30].

C'est le mode de contamination le plus fréquent, avec un risque estimé de transmission du VIH si le partenaire est séropositif de 0.04% en cas de rapport oral, 0.3-3% en cas de rapport anal réceptif et 0.05-0.15% en cas de rapport vaginal réceptif [24]. Le moyen le plus efficace de prévention contre le VIH est le préservatif masculin ou féminin, y compris lors des rapports oro-génitaux, qui permet également une protection contre les autres IST [24].

#### **1.6.1.2 Transmission par voie sanguine**

Le risque le plus important de transmission est chez les usagers de drogues intraveineuses. La transmission des VIH par le sang peut être effectuée lors d'une transfusion de sang ou de dérivés sanguins, lors de l'exposition percutanée à du sang infecté (personnel soignant), ou lors d'usage de drogues par voie intraveineuse (toxicomanes).

La transmission par transfusion de sang ou de dérivés sanguins est devenue presque nulle suite au dépistage systématique lors des dons de sang, et aux améliorations techniques liées au dépistage [30].

#### **1.6.1.3 Transmission de la mère à l'enfant**

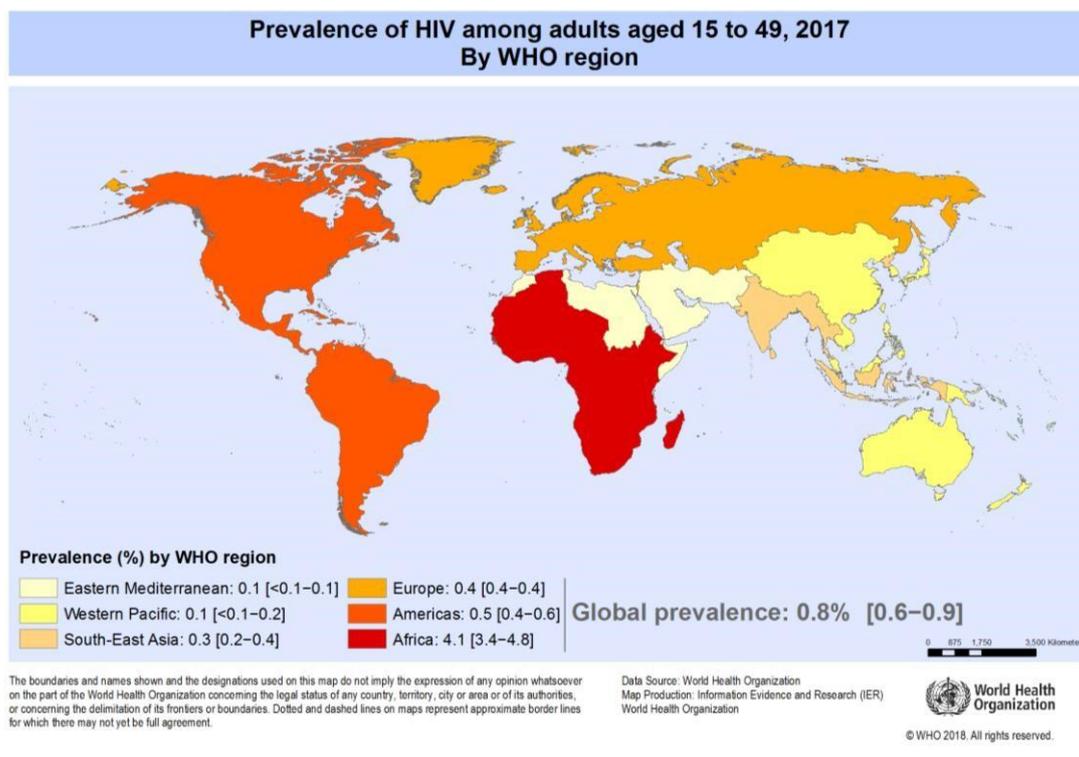
Elle a lieu surtout pendant l'accouchement. Elle peut également survenir en fin de grossesse et lors de l'allaitement. Le taux de transmission materno -foetal du VIH-1, en l'absence de traitement, est de l'ordre de 20%. Avec la trithérapie préventive, ce taux a chuté jusqu'à 2% [30].

### **1.6.2 Répartition géographique**

#### **1.6.2.1 Epidémiologie dans le monde**

Selon les dernières données de l'ONUSIDA extraites de la fiche d'information en date de juillet 2018, il y avait en 2017, 36,9 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde [31]. Parmi ces individus :

- **35,1 millions sont des adultes ;**
- **1,8 millions sont des enfants de moins de 15ans ;**

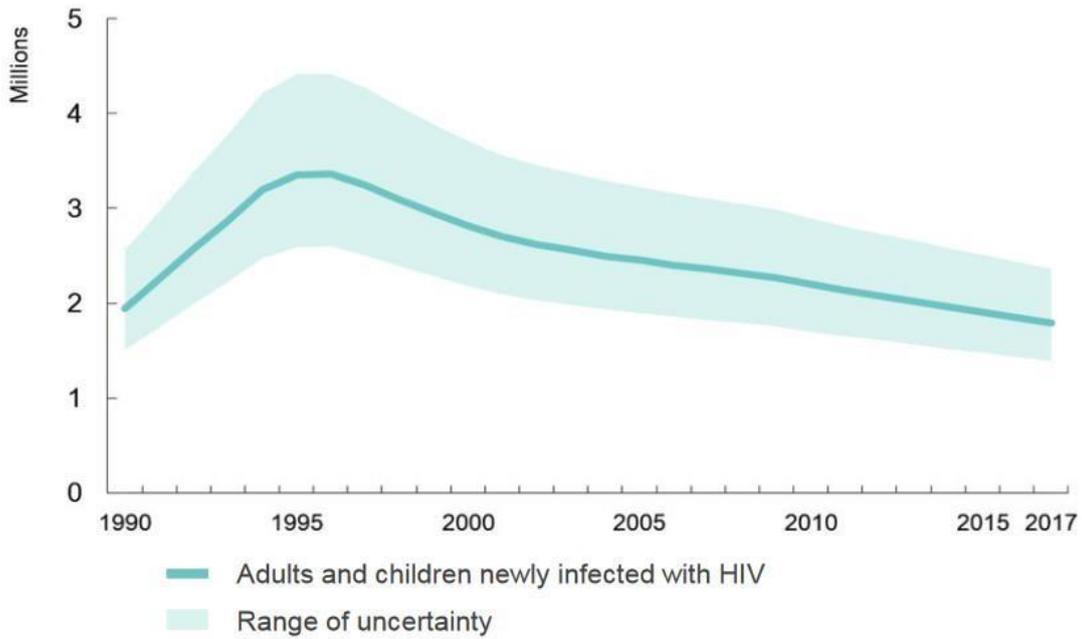


**Figure 6: Estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2017 [31]**

Parmi les 36,9 millions de personnes séropositives au VIH dans le monde, 21,7 millions bénéficiaient d'un traitement antirétroviral, selon la fiche d'information de juillet 2018, contre 17,1 millions en 2010. En 2017, la part des individus ayant accès à un traitement antirétroviral s'élève à 75%, dont :

- 59% des adultes de plus de 15 ans ;
- 52% des enfants de moins de 15 ans ;
- 80% des femmes enceintes vivant avec le VIH, de manière à prévenir la transmission du virus à leurs bébés.

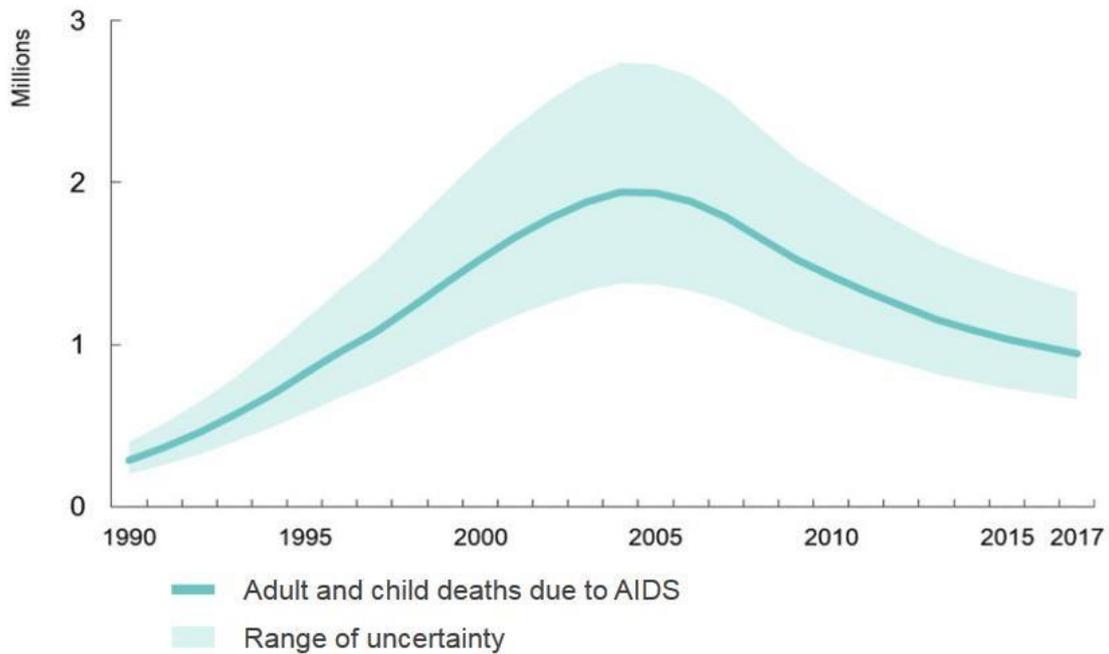
1,8 millions de personnes ont été infectées par le VIH dans le monde en 2017 mais le nombre de nouvelles infections annuelles chez les adultes a diminué de 16% depuis 2010 où il était de 1,9 millions. Chez les enfants de moins de 15 ans, ce nombre de nouvelles infections a également diminué puisqu'il est en 2017 de 180 000 nouvelles infections contre environ 300 000 en 2010.



Source : UNAIDS 2018 estimates

**Figure 7 : Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH entre 1990 et 2017**

Enfin, les décès liés au SIDA ont été réduits de moitié depuis le niveau le plus élevé de 2005 (1,9 millions) puisqu'ils s'élèvent en 2017 à 940 000 morts sur l'année.



Source : UNAIDS 2018 estimates

**Figure 8: Décès liés au SIDA dans le monde entre 1990 et 2017**

### **1.6.2.2 Prévalence du VIH au Mali**

Selon les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et Santé au Mali (EDSM-V 2013) le Mali a enregistré une baisse de la prévalence du VIH de 1,3 à 1,1. Ces données font du Mali un pays à faible prévalence pour le VIH. Cependant, cette étude n'a pas été réalisée dans les régions du nord (Gao, Tombouctou et Kidal) directement touchées par la crise sociopolitique de mars 2012.

Les prévalences diffèrent selon plusieurs variables. Les femmes restent les plus touchées par l'épidémie que les hommes (1,3% vs 0,8%). La région la plus touchée est Bamako (1,7%), suivie de Ségou (1,2%) et de Kayes (1%), zones urbaines au cœur de multiples mouvements migratoires. Le pic de séroprévalence se situe dans la tranche d'âge 30-34 ans, et c'est aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Quant aux groupes à risque, ce sont notamment les travailleuses du sexe les plus touchées, avec une prévalence du VIH de 24, 3%, et 2,9% des femmes enceintes sont séropositives (sur 6499 femmes enceintes dépistées) [32].

### **1.7 Clinique**

L'infection par le VIH va évoluer en 3 phases :

Tout d'abord la primo infection, elle se traduit par une quantité de virus dans le sang très élevée et une forte immunodépression. Il existe une répllication virale précoce et massive entraînant une dissémination très large du virus dans les organes lymphoïdes et le tissu nerveux central, avec possibilité d'une évolution rapidement défavorable de la maladie. Cette étape est symptomatique dans 50% des cas (c'est la phase de la répllication du virus et de la destruction des CD4+). C'est un tableau clinique non spécifique : fièvre, adénopathie, odynophagie (douleur pharyngée) avec pharyngite érythémateuse, angine, éruption maculo-papuleuse ou vésiculeuse prédominant au visage, au tronc et aux extrémités, myalgie, asthénie, céphalées. Plus rarement, méningite voire encéphalite. Sur le plan biologique, on observe un syndrome mononucléosique (apparition de nombreux lymphocytes basophiles de grandes tailles) avec hyperlymphocytose.

Il y a une augmentation du nombre des lymphocytes TCD8<sup>+</sup> et une déplétion des lymphocytes TCD4<sup>+</sup>. Durant la phase aigüe de l'infection VIH, il y a une augmentation de la charge virale circulante. Cette charge virale croissante est responsable de la diminution progressive des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> par un effet cytopathogène direct et indirect [24].

En fin de primo-infection, on observe une diminution progressive mais incomplète du nombre de particules virales dans le sang du fait de la mise en place de la réponse immunitaire. Les lymphocytes TCD8<sup>+</sup> cytotoxiques détruisent les lymphocytes TCD4<sup>+</sup> infectés, et les anticorps neutralisants empêchent l'infection des lymphocytes TCD4<sup>+</sup> par les virions libérés.

Il existe de multiples facteurs semblant jouer un rôle dans l'évolution lente de la maladie. En dépit d'une réponse immunitaire intense de l'hôte, l'infection à VIH est persistante, probablement du fait de la réplication constante du virus in vivo et des organes lymphoïdes qui sont un réservoir important du virus. En absence de traitement antirétroviral, la charge virale circulante se stabilise ainsi à un niveau plus ou moins élevé au cours de la phase chronique de l'infection, augmentant de nouveau lors de la survenue des infections opportunistes [24].

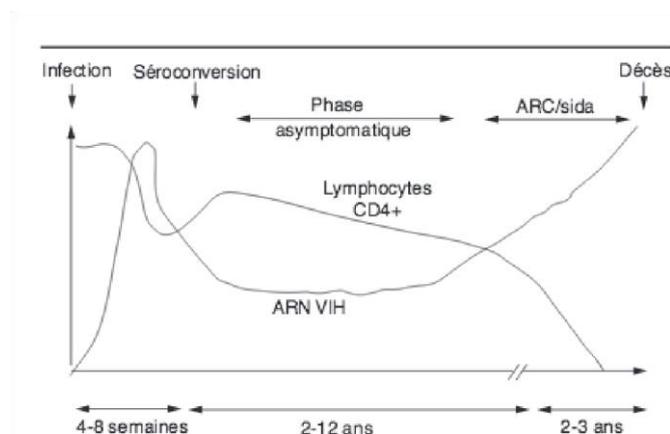
Ensuite, s'installe une phase de latence ou une phase asymptomatique pendant laquelle le système immunitaire semble contrôler la réplication virale. Le dépistage de l'infection à ce stade est essentiel, permettant de proposer à chaque patient une prise en charge et un traitement, si besoin. Cette prise en charge précoce est optimale avant l'installation des complications cliniques de l'infection.

C'est une phase cliniquement silencieuse mais biologiquement active. La réplication virale est constatée dans les organes lymphoïdes ; l'ARN viral est présent dans le plasma et les lymphocytes circulant chez près de 90% des patients, facteur de dissémination de la maladie. La destruction progressive du système immunitaire détermine l'apparition des manifestations cliniques de la phase symptomatique, qui survient ensuite [33].

Ces manifestations cliniques survenaient dans un délai moyen de 8 ans après la contamination, variable de 0 à 15 ans selon divers facteurs avant l'ère des trithérapies

avec inhibiteurs de protéase. Leur risque de survenue a été divisé par cinq à dix par ces nouveaux traitements. Aujourd'hui, grâce aux traitements antirétroviraux, la phase asymptomatique a été considérablement allongée.

Enfin, la maladie SIDA avec une immunodépression de plus en plus forte et une grande quantité de virus dans le sang. Elle apparaît en moyenne au bout de 10 ans (en absence de traitement). Elle se caractérise par un taux de lymphocytes TCD4+ < 200/mm<sup>3</sup>, une quantification de l'ARN viral plasmatique élevée et la survenue d'infections opportunistes qui permettent de classer la maladie [33].



**Figure 9 : Evolution de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [33]**

Selon l'OMS, on peut distinguer 4 stades de l'infection par le VIH en fonction des symptômes. Chaque stade correspond à un grade qui va du grade 1 où le patient est asymptomatique jusqu'au grade 4 où le patient est alité plus de la moitié de la journée. Cette classification va permettre notamment de savoir quand commencer le traitement et quel traitement utiliser [33].

**Tableau I:** Classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent selon l'OMS [34]

Stade	Symptomatologie	Grade
I	Asymptomatique Adénopathie généralisée persistante	Grade 1 de l'échelle d'activité : asymptomatique, activité normale
II	Perte de poids <10 % du poids corporel Atteintes cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire) Infection herpétique au cours des cinq dernières années Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne)	Et/ou grade 2 de l'échelle d'activité : symptomatique, activité normale
III	Perte de poids >10 % du poids corporel Diarrhée chronique inexplicquée >1 mois Fièvre prolongée inexplicquée (intermittente ou permanente) >1 mois Candidose buccale (muguet)	Et/ou grade 3 de l'échelle d'activité : alitement <50 % de la journée au cours du dernier mois
	Leucoplasie chevelue de la langue Tuberculose pulmonaire au cours de l'année passée Infections bactériennes graves (à savoir pneumonie, pyomyosite)	
IV	Syndrome cachectique du SIDA, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention <sup>a</sup> 15. Pneumopathie à <i>Pneumocystiscarinii</i> Toxoplasmose cérébrale	Et/ou grade 4 de l'échelle d'activité : alitement >50 % de la journée au cours du dernier mois

	<p>Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée &gt;1 mois 18. Cryptococcose extra pulmonaire</p> <p>Cytomégalovirose avec atteinte organique autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire</p> <p>Infection herpétique, cutanéomuqueuse &gt;1 mois, ou viscérale quelle que soit sa durée</p> <p>Leucoencéphalopathie multifocale progressive</p> <p>Toute mycose endémique généralisée (telle que histoplasmosse, coccidioidomycose) Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons Mycobactériose atypique généralisée</p> <p>Septicémie à <i>Salmonella</i> non typhoïdique</p> <p>Tuberculose extra pulmonaire</p> <p>Lymphome</p> <p>Sarcome de Kaposi</p> <p>Encéphalopathie à VIH, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

## 1.8 Marqueurs biologiques

### 1.8.1 Numération des lymphocytes CD4

Les lymphocytes CD4 sont la principale cible du VIH. Leur numération repose sur deux techniques, l'immunofluorescence et la cytométrie en flux. La valeur normale des lymphocytes CD4 varie de 600 à 1200/mm<sup>3</sup>.

Le taux de lymphocytes CD4 est un marqueur du niveau d'immunodépression et du risque de survenue d'infections opportunistes [35].

### **1.8.2 Mesure de la charge virale**

Elle correspond à la mesure du nombre de particules d'ARV VIH-1 circulants (charge virale plasmatique), témoin de la réplication virale.

La quantification de la CVP, mesurée en copies/ml, fait appel à 3 techniques : RT-PCR conventionnelle et/ou en temps réel, la NASBA (nucleicacidsequence-based amplification) et l'ADN branlé. Les deux premières techniques détectent l'ARN viral, la troisième détecte l'ADN. Les seuils actuels de détection varient de 20 à 50 copies/ml, en dessous desquels la CVP est dite indétectable [36-37].

La CVP est le marqueur le plus étroitement associé à une progression clinique. Chez les patients traités, la diminution de la CVP est significativement associée à une diminution du risque de progression clinique [36].

## **1.9 Diagnostic**

### **1.9.1 Tests de dépistages indirects sérologiques**

#### **1.9.1.1 Tests rapides**

Par définition, ce sont des tests le plus souvent unitaires qui donnent des résultats très rapidement (moins de 30 minutes) [23]. Les tests de dépistages rapides sont des tests à lecture visuelle, réalisés à partir d'un prélèvement sanguin. Ils sont basés sur des méthodes d'immunochromatographies avec une filtration ou une migration du sérum sur une membrane ou un support recouvert d'antigènes recombinants VIH-1 et VIH-2. En cas de positivité, les résultats doivent être confirmés par une méthode ELISA combinée, par test de dépistage rapide à orientation diagnostique ou par autotest [23].

#### **1.9.1.2 Test ELISA**

Il est basé sur la détection d'anticorps synthétisés par l'organisme contre les antigènes ou contre les protéines de structure du VIH.

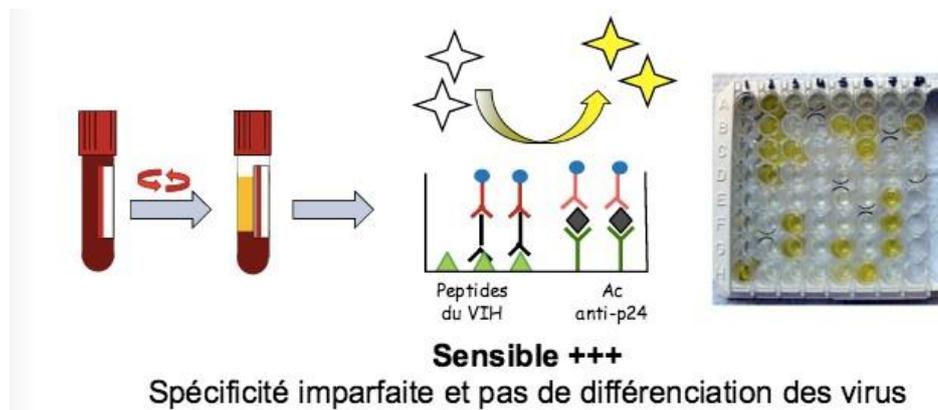
La recherche d'anticorps anti VIH repose principalement sur des tests immunoenzymatiques.

Ils sont nombreux et se basent sur l'utilisation d'une phase solide avec des billes ou des puits de micro-plaques sur laquelle sont fixés des antigènes du VIH. La majorité des tests utilisent des protéines recombinantes produites par génie génétique ou des peptides

synthétiques. Ces tests ELISA possèdent une excellente sensibilité et une bonne spécificité.

Depuis juin 2010 il existe des tests combinés antigène-anticorps : Appelés aussi tests de 4<sup>ème</sup> génération, ces tests ELISA permettent la détection des anticorps et de l'antigène p24 du VIH-1 à partir d'échantillon de sang [30].

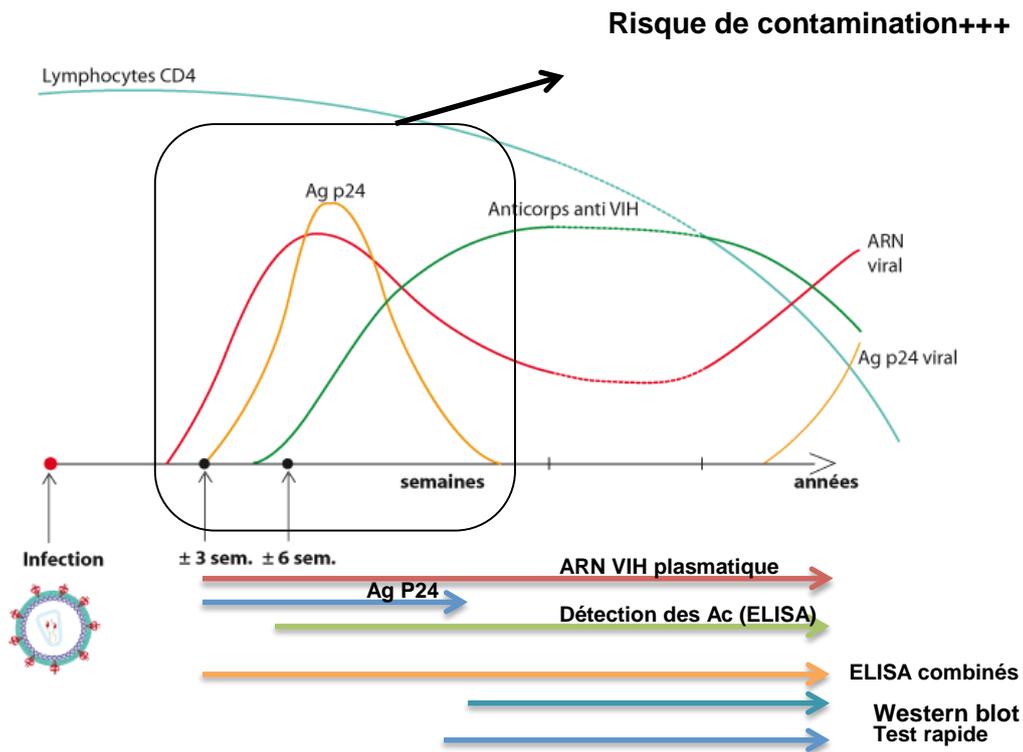
Les tests ELISA de 4<sup>ème</sup> génération permettent un dépistage précoce de l'infection, en moyenne 2 à 4 jours plus tôt que les tests ELISA dépistant les seuls anticorps [38]. Ils sont fiables 6 semaines après exposition au risque avec une sensibilité proche de 100%.



### Figure 10: Principe du test Elisa de 4<sup>ème</sup> génération [39]

L'antigène p24 est une protéine virale (capside) qui est sécrétée dans le sang au cours de l'infection. Au cours d'une primo infection on peut détecter cette protéine dans le sang grâce à des techniques ELISA.

Ensuite, des anticorps sont synthétisés, notamment des anticorps anti p24 qui vont se complexer à la protéine p24 : elle ne sera plus détectable par les tests ELISA la recherche de l'antigène p24 est donc le marqueur de la primo infection par le VIH.



**Figure 11 : Evolution des différents marqueurs au cours de l'évolution de la maladie [39]**

### 1.9.1.3 La technique du Western-Blot

Cette technique permet de confirmer l'infection du VIH. Le western blot met en évidence et distingue les anticorps dirigés contre les différentes protéines constitutives du VIH-1 ou du VIH-2.

Le sérum est mis en contact avec différents antigènes viraux séparés en fonction de leurs tailles. Les résultats sont quantitatifs et qualitatifs. Les critères d'interprétation sont proposés par divers organismes internationaux. Selon les recommandations de la HAS, pour le VIH-1, la présence d'au minimum deux anticorps anti-enveloppe (anti-gp160, gp120, gp41) associés à au moins un anticorps anti- protéine interne du virus (anti-p24, p55, p17, p68, p34) est indispensable pour considérer un sérum comme certainement positif [40].

La positivité sera probable si un anticorps anti-p24 et un anticorps anti-gp160 sont retrouvés ou si deux anticorps anti-enveloppe (anti-gp160 et anti-gp120) sont identifiés.

Un résultat sera considéré comme négatif en l'absence de toute bande ou en cas d'anticorps anti-p17 isolé.

En conclusion, le western blot sera positif s'il y a des anticorps dirigés contre 2 gp d'enveloppe (Gp 160, 120,40) et contre une autre protéine virale, n'importe laquelle.

Si le western blot est incomplet le diagnostic n'est pas certain : il peut s'agir d'une fausse positivité, ou d'une séroconversion VIH-1 en cours. En cas de suspicion d'une séroconversion, il faut rechercher l'ARN VIH-1 plasmatique (charge virale) par PCR détectable précocement à partir du 5<sup>ème</sup> jour [40].

## **1.9.2 Tests de dépistages directs sérologiques**

### **1.9.2.1 Test de détection de l'antigène P24**

L'antigène p24 est un marqueur direct de la multiplication virale active. Il peut être détecté très précocement, deux à trois semaines après la contamination ou plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie [41].

### **1.9.2.2 Techniques de biologie moléculaire**

Quantification de l'ARN viral plasmatique. C'est une recherche quantitative de l'ARN du VIH plasmatique par RT-PCR en temps réel.

La mesure de la charge virale comporte une étape d'extraction de l'ARN-VIH plasmatique suivie de l'étape d'amplification et de détection qui se fait grâce à la PCR en temps réel. Les résultats sont donnés en nombre de copies/ml de plasma et en log 10 du nombre de copie/ ml de plasma. Il est nécessaire que chez un même patient les mesures soient effectuées avec la même technique.

Il est indiqué lors du suivi virologique des patients, pour le diagnostic de la primo-infection et pour le diagnostic du nouveau-né de mère séropositive. La charge virale représente le facteur prédictif le plus déterminant sur le risque de la survenue du SIDA, d'une infection opportuniste ou du décès, il est aussi un bon marqueur pour évaluer l'efficacité d'un traitement antirétroviral [39].

### 1.9.3 Confirmation de l'infection par le VIH

Tout d'abord, lorsqu'on recherche une infection par le VIH, on commence par rechercher les anticorps anti VIH-1 et VIH-2 et l'antigène p24 par le test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération.

S'il est négatif il n'y a pas d'infection (cependant cette technique ne détecte que les infections survenues dans les 6 semaines précédant le test). S'il est positif, une déclaration est obligatoire et il va falloir faire un test de confirmation, le Western Blot. S'il est négatif ou suspect il faudra mettre en évidence le virus par un test de biologie moléculaire. De nouveau, s'il est négatif il n'y a probablement pas d'infection, il faudra refaire un western blot 6 semaines plus tard.

Dans le cas où le western blot était positif, il faut faire un second prélèvement et recommencer le test ELISA. En cas de négativité, il s'agit d'une erreur d'identification alors que s'il est positif l'infection VIH est confirmée.

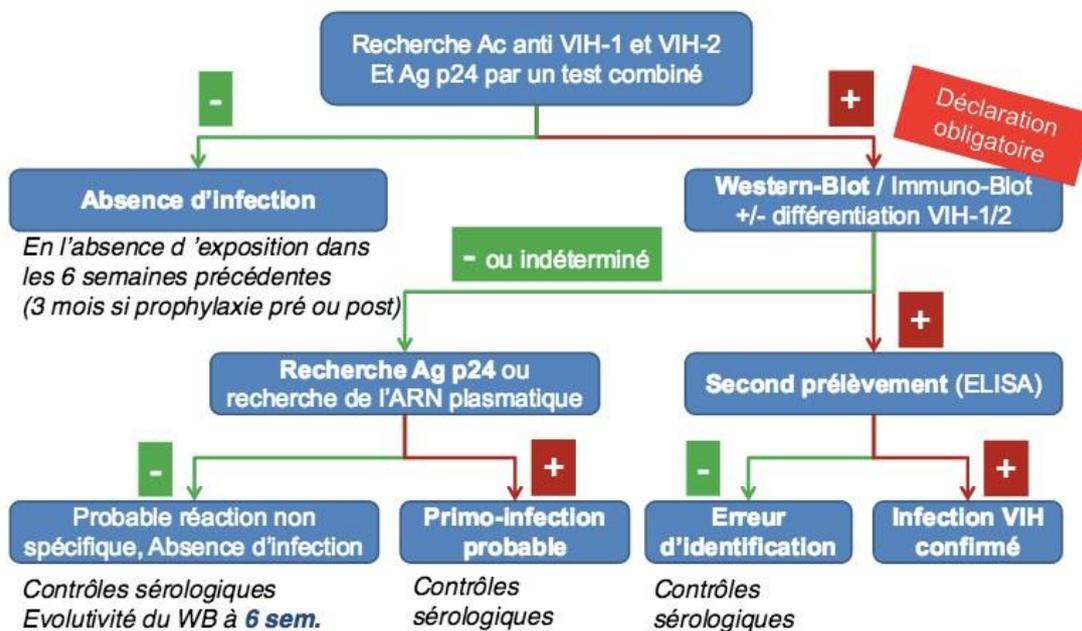


Figure 12 : Schéma des étapes de dépistage du VIH [39]

### 1.10 Prévention

La prévention doit aujourd'hui être pensée comme l'association de méthodes de prévention comportementales, de stratégies de dépistage et du traitement antirétroviral. En effet, les antirétroviraux contribuent à réduire le risque de transmission du VIH.

L'exemple le plus spectaculaire est celui de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Elle est évitée dans plus de 99% des cas lorsque la femme enceinte bénéficie d'un dépistage et d'un traitement antirétroviral efficace. Il existe d'autres utilisations préventives des antirétroviraux, le traitement post-exposition utilisé depuis plusieurs années, le traitement des personnes vivants avec le VIH qui contribue à une moindre transmission du VIH et est souvent désigné par l'acronyme anglais Tasp (treatment as prevention) et une prophylaxie préexposition qualifiée de PrEP envisagée depuis 2012. Plusieurs outils de la prévention peuvent être mise en place, il existe des méthodes visant à modifier les comportements [41].

Les stratégies comportementales visent à inciter les individus à modifier leur comportement afin de limiter, autant que faire se peut, les conditions qui les exposent à un risque de transmission. Les techniques et moyens de prévention sont connus (préservatifs, dépistage...) mais leur utilisation dépend des conditions de vie des personnes et de la possibilité d'en parler entre partenaire [41].

## **1.11 Traitement**

### **1.11.1 Principes des traitements antirétroviraux**

#### **1.11.1.1 Objectif des traitements**

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le SIDA en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>.

Dans la Collaboration Européenne de cohortes COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale [42]. Pour atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (<50 copies/ml), ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants [43].

Si l'efficacité immuno-virologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément, la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ; l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ; la réduction de la transmission mère-enfant du VIH. De plus, la réduction du risque de transmission du VIH par un traitement antirétroviral efficace pourrait constituer, en elle-même, une justification supplémentaire en faveur de l'introduction du traitement antirétroviral.

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [42].

#### **1.11.1.2 Modes d'action des traitements**

Les modes d'action des antirétroviraux concernent toutes les étapes du cycle de réplication du virus.

Tout d'abord, il y a **les inhibiteurs de fusion** qui empêchent la fusion entre la membrane de la cellule virale et celle de la cellule cible.

Ensuite, **les inhibiteurs du co-récepteur CCR5** qui empêchent l'intégration du virus dans le lymphocyte TCD4+ en se liant au récepteur aux chimiokines humain CCR5.

Il existe également, **les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** et **les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** qui limitent la réplication du VIH en bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN viral en formation [44].

Puis, **les inhibiteurs de l'intégrase (II)** qui empêchent l'intégration du génome viral au génome cellulaire et la propagation de l'infection virale dans l'organisme.

Et enfin, **les inhibiteurs de protéases (IP)** qui limitent la production de nouveaux virus. La protéase scinde de longues protéines en plus petites protéines ultérieurement assemblées pour constituer un nouveau virus fonctionnel [44].

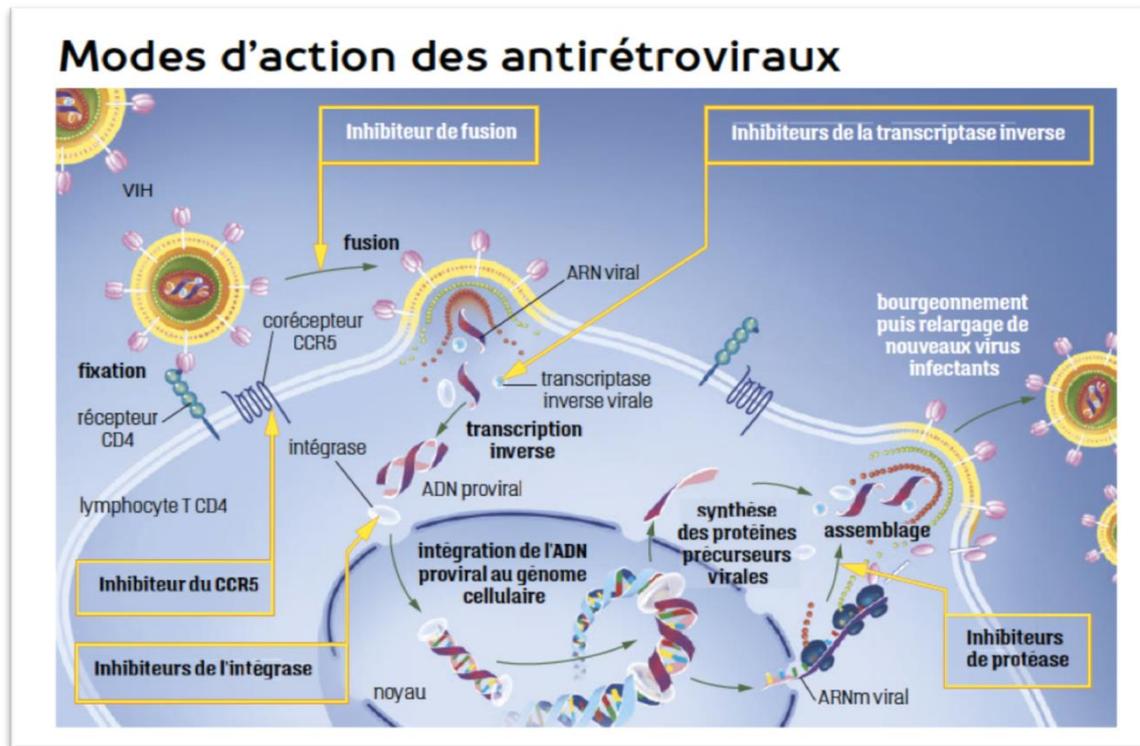


Figure 13: Modes d'action des antirétroviraux [44]

### 1.11.1.3 Molécules utilisées

Les **inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** ont chacun un profil de résistance et d'effets indésirables spécifiques. La zidovudine (AZT), la stavudine (D4T) et la didanosine (DDI), médicaments historiques, ne sont plus utilisés dans les trithérapies, au profit d'INTI dotés d'un meilleur profil de tolérance, notamment le ténofovir, la lamivudine, l'emtricitabine. L'association abacavir /lamivudine présente l'avantage de la simplicité de prise et d'une meilleure tolérance. Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence 5 %) est le principal inconvénient de cette association, mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B\*5701 (valeur prédictive négative de 99 %) qui, s'il est présent, contre-indique définitivement la molécule chez le patient, et qui impose une vigilance particulière en début de traitement. Le ténofovir existe sous deux formes (alafénamide ou disoproxil), sous forme d'alafénamide, la toxicité rénale serait diminuée [45].

Toutes les molécules de cette classe peuvent induire une toxicité mitochondriale, devenue rare cependant depuis l'arrivée des médicaments les plus récents. Elle est

évoquée en cas d'altération inexplicée de l'état général, de myalgies, de troubles digestifs, d'élévation des transaminases et des CPK, d'insuffisance rénale et de dyspnée traduisant le stade de gravité de l'acidose métabolique. Elle est confirmée par un dosage des lactates  $> 2$  mmol/l. Les molécules de cette classe induisent peu d'interactions médicamenteuses [45].

Les **inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**, efavirenz et névirapine, sont indiqués dans le traitement du VIH-1, en association avec 2 autres antirétroviraux. Ces molécules se caractérisent par la rapidité de l'émergence de résistances. En effet, une seule mutation induit un haut niveau de résistance croisée aux 2 molécules. L'efavirenz est préférée à la névirapine en raison de ses contraintes de prescription et de surveillance clinique et biologique les 3 premières semaines de traitement [45].

La rilpivirine est un INNTI plus récent. Elle existe aussi en association fixe (ténofovir-émtricitabine-rilpivirine), dont la posologie est de 1 comprimé par jour. Le profil de tolérance de la rilpivirine, a été globalement meilleur que celui de l'efavirenz, les effets indésirables rapportés ayant été moins fréquents, ce qui justifie la stratégie proposée à ce jour par la Commission de la Transparence de réserver l'utilisation de ce nouvel INNTI aux cas où l'efavirenz est inappropriée (antécédents de troubles neuropsychiatriques ou intolérance à l'efavirenz) [45].

L'étravirine dispose d'une AMM dans le traitement du VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux chez les patients adultes prétraités par des antirétroviraux, car elle possède une barrière génétique différente et plus élevée que celle des autres molécules. L'effet inhibiteur ou inducteur des cytochromes P450 des INNTI induit des interactions médicamenteuses à l'origine de contre-indications ou d'ajustements de doses. Ces interactions sont peu prévisibles et nécessitent parfois une surveillance de la concentration plasmatique des médicaments coprescrits.

Les effets indésirables sont principalement cutanés (rash), le plus souvent légers à modérés, mais parfois sévères de type nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (Stevens-Johnson, Lyell) pour les 3 molécules, hépatiques pour la névirapine,

neuropsychiques (vertiges, somnolence, cauchemars, trouble de la concentration, syndrome dépressif) pour l'efavirenz. Pour l'étravirine, outre le risque de syndrome de Lyell, on décrit la possibilité d'un syndrome d'hypersensibilité sévère (DRESS Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), parfois mortelle, qui associe rash, éosinophilie, atteintes systémiques (adénopathie, hépatite, néphrite interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle). Ces risques imposent un arrêt immédiat des médicaments en cas de suspicion d'un de ces syndromes, la contre-indication définitive de ces médicaments, et une corticothérapie en présence d'un syndrome de DRESS [45]. Les **inhibiteurs de protéase (IP)** bloquent la phase tardive de la réplication virale. Le métabolisme de tous les IP fait intervenir le cytochrome P450, ce qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Des taux sanguins insuffisants exposent au risque de mutations et des posologies élevées majorent le risque d'effets indésirables, expliquant la nécessité de dosages plasmatiques. Les IP sont contre-indiqués avec les statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine et atorvastatine) en raison du risque augmenté de rhabdomyolyse. Leur association est possible avec la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine. L'association de l'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée [45].

Un seul médicament associe le ritonavir avec un autre IP (association fixe ritonavir/lopinavir en comprimé ou solution buvable). Il a longtemps été utilisé comme comparateur dans les essais évaluant de nouveaux IP/r. Aujourd'hui, ses effets secondaires digestifs et le nombre de comprimés nécessaires par prise lui font préférer le darunavir et l'atazanavir, boostés par le ritonavir, excepté chez la femme enceinte où son innocuité est avérée avec un grand recul.

Le saquinavir ne doit plus être utilisé en raison de son risque arythmogène lié à l'allongement du segment QT [45].

Le darunavir est le dernier IP développé. Il doit être coadministré avec le ritonavir. Il est actif sur des souches virales résistantes aux autres IP et semble avoir un bon profil de tolérance. En association avec d'autres antirétroviraux, il est privilégié en traitement initial chez les adultes naïfs, en particulier lorsque la charge virale est > 100 000

copies/ml. Le darunavir est également indiqué chez les adultes prétraités, y compris les patients lourdement prétraités, en absence de mutation au darunavir sur le génotypage [45].

Les **inhibiteurs de l'intégrase II** (ou anti-intégrases), raltégravir, elvitégravir (disponible uniquement dans une association fixe elvitégravir-cobicistat-ténofovirémtricitabine) et dolutégravir, agissent sur une autre cible, l'intégrase, qui est une enzyme nécessaire à l'intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte, prélude à la réplication virale. Le raltégravir, l'elvitégravir et le dolutégravir disposent d'une AMM, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients atteints d'une infection par le VIH [45].

Un **inhibiteur de fusion**, l'enfuvirtide, est un inhibiteur d'entrée par voie injectable, qui s'administre en 2 injections sous-cutanées quotidiennes. Il est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par les VIH-1 exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : inhibiteur de protéase, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les réactions au site d'injection étant fréquentes (98 % des patients) et ce médicament n'étant disponible que sous forme injectable, il n'est presque plus utilisé [45].

Un **inhibiteur du CCR5** (ou anti-CCR5), le maraviroc, est un inhibiteur d'entrée par voie orale qui agit en amont de l'étape de fusion du virus avec la cellule CD4. Il est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux dont au moins un IP/r chez les adultes prétraités infectés par le VIH-1 à tropisme détecté exclusivement CCR5. Le maraviroc, petite molécule inhibitrice de l'interaction gp120-CCR5, se lie de façon sélective au récepteur CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules CD4.

Il est nécessaire, avant de prescrire cette molécule, d'identifier le tropisme de virus par un test de génotropisme, qui permet ainsi de vérifier l'absence de virus à tropisme CXCR4 ou à double tropisme qui rendrait le traitement inefficace. Des essais randomisés sont actuellement en cours pour évaluer son intérêt chez des patients naïfs.

La recommandation actuelle d'utilisation de ce médicament reste encore prudente et, en pratique, en dehors d'essais thérapeutiques, la simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un inhibiteur des protéases/ritonavir-maraviroc n'est pas recommandée.

Il existe des associations fixes qui combinent plusieurs classes de molécules. En effet, cela permet d'avoir moins de comprimés à répartir dans la journée [45].

#### **1.11.1.4 Schéma thérapeutiques**

##### **Les mono thérapies**

Les seules monothérapies recommandées sont :

L'AZT ou la Névirapine, incluses en 1999 dans la liste du modèle OMS des médicaments essentiels avec pour seule indication la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Depuis 1998, il existe un schéma basé sur l'administration de l'AZT seule à partir de la 36<sup>e</sup> semaine de grossesse, 300mgx2/j, et 300mg toutes les 3h au début du travail jusqu'à la fin de l'accouchement. Le schéma prophylactique HIVNET012 à base de Névirapine : utilisé pour la PTME, est utilisé chez la mère et l'enfant.

Il consiste en l'administration en prise unique de 200mg par voie orale à la mère au début du travail ; la névirapine franchit efficacement la barrière placentaire. Chez le nourrisson, une dose unique de 2mg/kg dans les 72heures qui suivent la naissance est administrée [46].

##### **Les bi thérapies**

Ce sont des associations de deux analogues nucléosidiques (INTR) ; elles ne sont plus utilisées pour le traitement du sida chez l'adulte, à cause de leur efficacité moindre et l'apparition de résistances.

##### **Les tri thérapies**

Traitement (association) de référence recommandée pour le traitement du sida chez l'adulte et l'enfant. Ce sont des associations de :

=>2INTR+1IP

=>2INTR+1INNTR

Les schémas avec trois Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase

Reverse, sont aussi utilisés souvent dans le cas d'intolérances aux Inhibiteurs de la Protéase et/ou aux Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Reverse :  
=>3INTR.

Les tri thérapies sont aussi utilisées pour prévenir l'infection dans des cas d'exposition accidentelle au sang contaminé (professionnels de la santé) ou lors de rapports sexuels à risque non protégé ; dans les 48 h qui suivent l'accident. La durée du traitement dans ces cas particuliers est de 4 semaines [47].

### **Les autres multi thérapies**

Composées de quadri et autres multi thérapies ; sont utilisées surtout en deuxième intention c'est à dire en cas de changement de thérapie survenue après un échec ou une intolérance de certaines molécules.

### **=>Les quadrithérapies**

A 2 inhibiteurs de la transcriptase reverse on associe 2 inhibiteurs de la protéase (2 INTR + 2 IP).

Ce schéma est utilisé à cause des avantages pharmacocinétiques qui pourraient augmenter l'activité antivirale, tout en étant susceptible d'améliorer l'observance du traitement (car il diminue le nombre de prises). En ajoutant une dose de Ritonavir au Saquinavir, à l'Indinavir ou à l'amprenavir, on améliore le profil [48].

Les quadri thérapies et autres associations plus importantes

(quintithérapies, sexithérapies) sont surtout utilisées quand le déficit immunitaire est sévère (l'état de la maladie est avancé) ou quand la charge virale est trop élevée [29].

## Schémas thérapeutiques antirétroviraux actuellement disponibles [49]

**Tableau II: Les schémas thérapeutiques**

Schéma	Avantages	Inconvénients
2INTR+1IP	Données cliniques bien connues très longue expérience de l'inhibition virale	Schéma complexes et beaucoup de Comprimés. Risque de compromettre l'utilisation ultérieure des antiprotéases. Préoccupation concernant la toxicité à long terme
2INTR+2IP	Activité élevée Peu de comprimés	Nombre élevé de comprimés avec certains schémas. Toxicité à long terme
2INTR+1INNTR	Peu de comprimés. Activité égale à celle des antiprotéases	Pas de données sur le long terme. Compromet l'utilisation ultérieure des inhibiteurs non nucléosidiques
3INTR	Permet de retarder l'introduction de deux familles thérapeutiques (antiprotéases et inhibiteurs non nucléosidiques)	Faible activité quand la charge virale initiale est élevée. Pas de donnée sur le long terme. Risque de compromettre l'utilisation ultérieure des inhibiteurs nucléosidiques. Risque d'addition de la toxicité mitochondriale.

### 1.11.1.5 Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Tout d'abord **les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse**. L'abacavir peut être utilisé uniquement si le patient est négatif pour le HLA-B\*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir devra être arrêté et ne jamais être réintroduit. La posologie de l'Emtricitabine et de la lamivudine devra être réajustée en cas d'insuffisance rénale [41].

**L'inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse**, le tenofovir, présente un risque de néphrotoxicité, il peut induire une insuffisance rénale ainsi que le syndrome de Fanconi. La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes [41].

**Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**, ils provoquent tous un risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité. L'efavirenz peut provoquer des signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Ils sont contre indiqués chez la femme enceinte pendant le 1<sup>er</sup> trimestre. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possibles d'une hépatite médicamenteuse. Enfin, la Rilpivirine, peut provoquer des interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.

**Les inhibiteurs de protéases**, ils provoquent des dyslipidémies, une hyperglycémie, une lipodystrophie ainsi que des troubles digestifs. Ils peuvent également provoquer des interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement. Pour minimiser les troubles digestifs ils devront tous être pris au cours du repas. Le Darunavir/ritonavir provoque un risque de rash cutané.

**L'inhibiteur de fusion**, l'enfuvirtide risque de donner des réactions au point d'injection, des myalgies et une pneumonie.

**L'inhibiteur de CCR5**, le maraviroc, doit adapter sa dose en fonction des antirétroviraux et des autres médicaments associés. Il faut déterminer préalablement à son utilisation le tropisme de la souche virale pour le co-recepteur CCR5.

**Les inhibiteurs d'intégrases**, le raltegravir, il a une bonne tolérance clinique et biologique. Il ne faut pas l'associer aux antis acides topiques contenant du magnésium. Le dolutegravir a les mêmes propriétés que le raltegravir mais il faut également faire attention à l'association avec la metformine (surveillance de la glycémie) [41].

## **II. METHODOLOGIE**

### **2.1- Cadre de l'étude : PPM**

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie populaire du Mali (PPM). Elle est située à Bamako, Avenue Moussa Traore, quartier fleuve. Elle a pour mission, l'approvisionnement, le stockage et la distribution des médicaments sur l'ensemble du territoire national. En outre, elle produit et commercialise d'autres médicaments et consommables médicaux. Ces activités sont centrées sur tout sur l'importation et la revente de médicaments, la production industrielle de médicaments et consommables médicaux, la prestation d'achat, de distribution pour les ONG et les Partenaires Techniques et Financiers. A l'exception des officines de Gao, de Koutiala, de l'Initiative de Bamako et de Tombouctou qui font des ventes au détail, les principaux clients de la PPM sont les structures socio-sanitaires qui font des achats en gros.

### **2.2-Type et Période d'étude**

Il s'est agi d'une étude transversale descriptive qui s'est déroulée sur une période de 16 mois avec 3 mois de collecte des données.

### **2.3-Population d'étude**

Elle a été constituée de deux catégories :

- Le personnel de la PPM, de la CSLS-TBH/MSDS, de nos sites de prise en charge des PVVIH impliqué dans la gestion du stock des ARV.
- Les outils d'extraction des données au niveau de la PPM.

#### **2.3.1- Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude :

- Les gestionnaires de stock impliqués dans la gestion du stock des ARV ayant donné leur consentement verbal.
- Les outils d'extraction des données faisant partir de notre période d'étude.

#### **2.3.2- Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus pas notre étude :

- Les gestionnaires de stock impliqués dans la gestion du stock des ARV étant en congé ou en déplacement durant notre période d'étude.

- Les gestionnaires de stock des ARV ne souhaitant pas participer à l'étude ;
- Les outils d'extraction des données ne faisant pas partir de notre période de collecte.

### **2.3.3- Echantillonnage**

Nous avons utilisé le choix raisonné pour sélectionner les participants à l'étude dans les trois sites de prise en charge des PVVIH, la CSLS-TBH/MSDS et la PPM.

Un total de 30 personnes ont participé à l'étude réparties comme suit :

- Personnel de la PPM impliqué dans la gestion du stock des ARV (n=10)
- Personnel de la CSLS-TBH/MSDS impliqué dans la gestion du stock des ARV (n=5)
- Responsables de la gestion du stock des ARV au niveau des sites (n=15), soit cinq personnes par sites.

### **2.4-Variables étudiées**

Nous avons eu comme variables :

- Les composantes du système d'approvisionnement et de distribution des ARV qui sont : la sélection, la quantification, l'acquisition, le stockage et la distribution.

Chaque composante a été définie par des sous- composantes qui sont des fonctions qui concourent à la réalisation de la composante. Ainsi la conformité aux normes internationales des sous-composantes ont été appréciée [50-51].

- Le nombre de commandes des ARV effectué par les sites de prise en charge des PVVIH durant notre période d'étude.

Le taux de satisfaction des commandes, qui se calcule ainsi :

$$TS=QL/QC$$

TS : Taux de Satisfaction ; QL : Quantités Livrées ; QC : Quantités Commandées.

- Les délais de livraison des ARV.
- La distribution des ARV à moins de six mois de la péremption.
- La durée des ruptures de stock d'ARV.

### **2.5-Collecte des données**

Les données ont été recueillies à partir des outils d'extraction des données de la PPM. Un questionnaire par entrevue individuelle avec les participants a été utilisé. Un grille d'observation de l'environnement de stockage des ARV a été renseigné.

## **2.6-Saisie et analyse des données**

Nos données ont été saisies et analysées avec le logiciel IBM SPSS Version 2016.

La gestion des références bibliographiques a été faite avec le logiciel Zotero version 2016 selon le style Vancouver avec crochet.

## **2.7-Ethique**

Une demande d'introduction a été adressée au Président Directeur Général de la PPM qui nous a permis d'avoir accès aux données.

L'accord administratif des chefs de services de la CSLS-TBH/MSDS, du CESAC, du CHU Gabriel Toure et du CHU Point G a été acquis avant le début de l'enquête.

Le consentement éclairé verbal des participants à l'étude a été obtenu. Chaque participant a été identifié par un code unique, ainsi l'anonymat a été préservé. Aucun nom ou de spécification des participants n'a apparue dans le document, ainsi les informations recueillies sont restées confidentielles.

### III. RESULTATS

#### 3.1 Approvisionnement

##### Le circuit d’approvisionnement des médicaments ARV

**Tableau III : Conformité du circuit d’approvisionnement des ARV au SDADME au niveau de PPM**

Circuit d’approvisionnement des médicaments ARV	Conforme au SDADME	Non conforme au SDADME
PPM	+	

+ : conforme au SDADME      - : non conforme au SDADME

Après enquête 100% des participants à l’étude ont affirmé que le circuit d’approvisionnement des médicaments ARV a été conforme au SDADME.

**Tableau IV : Délais de livraison des ARV aux sites de prise en charge des PVVIH**

Structures	Respect du délai	Non-respect du délai
PPM vers les sites	+	
CESAC		-
CHU-GT		-
CHU-PG		-

+ : respect du délai      - : non-respect du délai

Les délais de livraison des ARV ont été respectés (PPM vers les sites), selon 100% des participants à l’étude.

Les sites de prise en charge des PVVIH disent tout le contraire, le délai moyen de 72 heures n’a pas été respecté durant notre période d’étude.

**Tableau V: Délais de validation des bons de commande d'ARV au niveau de la CSLS-TBH/MSDS**

Structures	Respect du délai	Non-respect du délai
CSLS-TBH/MSDS		-

+ : respect du délai

- : non-respect du délai

Les délais de validation des bons de commandes d'ARV n'ont pas été respectés, selon 100% des participants à l'étude.

**Tableau VI : chaîne d'approvisionnement des ARV**

Principales forces de la chaîne d'approvisionnement des ARV	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disponibilité de différents fonds ;</li> <li>-Disponibilité de SDADME ;</li> <li>-Disponibilité de contrat plan entre la PPM et l'Etat ;</li> <li>-Disponibilité d'un comité, de manuel et de procédure de quantification.</li> </ul>
Principaux défis de la chaîne d'approvisionnement des ARV	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Insuffisance de ressource financière domestique du budget de l'Etat ;</li> <li>-Faible application des documents normatifs ;</li> <li>-Rupture de stock des certains produits de santé VIH ;</li> <li>-Insuffisance dans le rapportage des données ;</li> <li>-Changement de protocoles thérapeutiques.</li> </ul>

La chaîne d'approvisionnement des ARV avait des forces mais également des défis à relever. Des solutions ont été proposées pour améliorer cette chaîne au cours des trois prochaines années.

### 3.2 Distribution

**Tableau VII : conformité des sous composantes stockage du système d’approvisionnement et de distribution des ARV**

Eléments de la sous-composante	Conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS	Non conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS
<b>STOCKAGE</b>		
Existence d’une POS	+	
Espace de stockage suffisant		-
Disponibilité des équipements de stockage	+	
Rangement par lot et par emplacement	+	
Rangement permettant la lecture des étiquettes	+	
Classification des stocks	+	
Normes de rangement	+	
Contrôle de la température ambiante	+	
Contrôle de la température dans la chambre froide	+	
Disponibilité d’un générateur de secours	+	
Nettoyage et sécurité des locaux	+	
Affichage des instructions de nettoyage	+	
Existence d’une zone de récupération des périmés	+	
Existence d’un registre de périmés	+	
Bon contrôle et bonne rotation des produits	+	

+ : Conforme à la norme      - : Non conforme à la norme

POS : procédures opératoires standards

CSLS-TBH/MSDS : Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida, la Tuberculose et les Hépatites Virales relevant du Ministère de la Santé et du Développement Social.

Les sous composantes du stockage du système d’approvisionnement et de distribution des ARV ont été conformes aux normes de la CSLS-TBH/MSDS. Cependant a été relevée une insuffisance d’espace de stockage.

**Tableau VIII : conformité des sous composantes distribution du système d’approvisionnement et de distribution des ARV**

Eléments de la sous-composante	Conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS	Non conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS
<b>DISTRIBUTION</b>		
Existence et utilisation d’une POS	+	
Existence d’un système de distribution	+	
Respect des conditions de stockage	+	
Gestion de la chaine de froid	+	
Enregistrement des expéditions	+	
Traçabilité des lots livrés	+	
Existence d’une zone de préparation des commandes proprement dite		-
Existence d’un système de maintenance des matériels de transport	+	

+ : conforme à la norme                      - : non conforme à la norme

La seule sous composante de distribution non conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS a été l’inexistence d’une zone de préparation des commandes proprement dite. Il n’y avait pas de différenciation entre la zone de stockage des ARV et la zone de préparation des commandes.

### **Distribution des ARV :**

Il existe une procédure opératoire standard pour la distribution des ARV. Cette distribution se fait en fonction des sites définies par la CSLS-TBH/MSDS. Les différents sites élaborent leurs commandes, qu'ils envoient au niveau de la CSLS-TBH/MSDS pour validation, une fois validé la cellule transmet officiellement la commande à la PPM qui procède à la livraison. Les bons de livraison renseignent sur l'expéditeur, les dates de péremptions et les numéros de lots de tous les médicaments livrés. Ce qui constitue une bonne méthode de distribution pouvant faciliter par la suite d'éventuels rappels de lots. L'insuffisance à ce niveau était l'inexistence d'une zone de préparation des commandes proprement dite

**Tableau IX : Situation des classes d'ARV n'ayant pas connu de ruptures de stock selon les structures**

Structures	INTI	INNTI	IP	II
PPM	PR	PR	PR	PR
CESAC	R	PR	R	PR
CHU-GT	PR	PR	PR	PR
CHU-PG	PR	PR	PR	PR

PR : Pas de Rupture

R : Rupture

Seul le CESAC a connu des ruptures de stock d'ARV, les autres structures n'ont pas connu de ruptures de stock durant la période de notre étude.

**Tableau X: Périodes de rupture des ARV au CESAC**

ARV	Durées de la rupture
Darunavir 600mg cp b/60	12/02/2021 au 11/08/2021
Lamivudine/Abacavir 300/600mg comp b/30	31/03/2021 au 22/10/2021
Lopinavir/Ritonavir 200/50mg comp b/120	17/02/2021 au 01//03/2021 10/03/2021 au 18/03/2021 14/07/2021 au 11/08/2021
Ritonavir 100mg comp b/60	01/01/2021 au 11/08/2021

Le CESAC a connu des ruptures de stock en médicament ARV. Les antirétroviraux partis en rupture de stock ont été :

- Darunavir 600mg comprimé b/60 ;
- Lamivudine/Abacavir 300/600mg comprimé b/30 ;
- Lopinavir/ Ritonavir 200/50mg comprimé b/120 ;
- Ritonavir 100mg comprimé b/60.

### 3.3 Au niveau de la CSLS-TBH/MSDS

**Tableau XI: conformité des sous composantes sélection, quantification et acquisition du système d'approvisionnement et de distribution des ARV**

Sous-composante du système	Conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS	Non conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS
<b>SELECTION</b>		
Existence et utilisation de la LNME	+	
Existence et utilisation des DTS	+	
Mise à jour régulière de la LNME		-
Mise à jour des DTS	+	
Existence d'un comité de sélection	+	
AMM ou autorisation d'importation	+	
<b>QUANTIFICATION</b>		
Existence et utilisation d'une méthode de quantification	+	
Utilisation d'un outil de quantification	+	
Existence d'une équipe de quantification	+	
Prévision d'un stock de sécurité	+	
<b>ACQUISITION</b>		
Existence d'un mécanisme spécifique pour l'achat des ARV	+	
Financement suffisant		-
Respect de la procédure de réception	+	
Respect de la politique de gestion des dons	+	

+ : conforme à la norme

- : non conforme à la norme

DTS : directives thérapeutiques standards    AMM : autorisation de mise sur le marché

LNME : liste nationale des médicaments essentiels.

La quantification a respecté les normes de la CSLS-TBH/MSDS. L'insuffisance au niveau de la sélection est marquée par la mise à jour irrégulière de la LNME.

L'acquisition est caractérisée par une insuffisance de financement pour l'achat des ARV.

### 3.4 Au niveau du CESAC

**Tableau XII : Distribution des ARV par la PPM à moins de six mois de la date de péremption selon les structures**

Structures	Moins de six mois	Plus de six mois
CESAC	-	
CHU-GT	-	
CHU-PG	-	

+ : ARV distribués à plus de six mois de la date de péremption ;

- : ARV distribués à moins de six mois de la date de péremption.

Certains médicaments ARV distribués par la PPM ont été à moins de 6 mois de la date de péremption selon les structures bénéficiaires.

## Satisfaction des commandes d'ARV au cours de l'année 2021

### Quantité d'ARV commandée par le CESAC

#### Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) commandés

**Tableau XIII : récapitulatif de la quantité d'INTI commandée par le CESAC à la PPM**

Mois Nombre de boîtes	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Lamivudine 150 mg cp b/60	30	0	30	0	30	15	0
Abacavir 300 mg cp b/60	0	0	30	0	30	0	0
Zidovudine sp	0	0	0	0	10	10	0
Lamivudine sp	0	0	0	0	06	06	0
Tenofovir/lamivudine 300/300 mg cp b/30	300	0	0	0	0	0	0
Abacavir/lamivudine 600/300 mg cp b/30	1200	300	600	0	600	300	0
Abacavir/lamivudine 120/60 mg cp b/30	600	474	1350	1250	1700	1672	1360
Lamivudine/zidovudine 150/300 mg cp adulte b/60	800	0	0	0	30	190	160
Lamivudine/zidovudine 150/300 mg cp enfant b/60	150	0	0	0	0	0	0

Les doubles combinaisons ont été les plus commandées. En mois de juillet, seule l'association Abacavir/lamivudine 120/60 mg comprimé b/30 a été commandée. Tenofovir/lamivudine 300/300 mg b/30 et Lamivudine/zidovudine 150/300 mg comprimé enfant b/60 n'ont été commandés qu'en mois de janvier.

**2 INTI + 1 II (deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de l'intégrase) commandés par le CESAC**

**Tableau XIV : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2 INTI + 1II) commandée par le CESAC à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boites							
Tenofovir/lamivudine/ Dolutegravir cp b/30	0	0	0	6000	10500	0	14470

Trente mille neuf cent soixante-dix (30970) boites de trente de la triple combinaison Tenofovir/lamivudine/dolutegravir ont été commandées. Ces commandes ont été effectuées en mois de juillet, août et novembre.

## Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) commandés

**Tableau XV: récapitulatif de la quantité d'INNTI commandée par le CESAC à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes							
Efavirenz 200 mg cp b/90	0	0	430	0	180	200	380
Nevirapine sp	0	0	0	30	30	30	0
Efavirenz 600 mg cp b/30	0	0	0	0	0	15	10

L'Efavirenz 600mg comprimé b/30 n'a été commandé qu'en mois d'octobre et novembre.

**Tableau XVI: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) commandée par le CESAC à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes							
Tenofovir/lamivudine/ Efavirenz cp b/30	9000	3686	0	3000	2700	5800	2400

Cette association n'a pas été commandée en mois de mai.

## Inhibiteurs de protéase (IP) commandés par le CESAC

**Tableau XVII : récapitulatif de la quantité d'IP commandée par le CESAC à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes							
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cp b/30	600	0	0	90	140	60	100
Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp b/120	276	300	0	300	240	100	80
Darunavir 600 mg cp b/60	60	120	60	60	60	0	0
Ritonavir 100 mg cp b/60	60	120	60	60	60	0	0
Lopinavir/ritonavir 100/25 mg cp b/60	235	0	0	0	0	100	0
Lopinavir/ritonavir 40/10 mg cp b/120	0	0	0	120	0	100	104
Lopinavir/ritonavir sp	0	0	0	0	50	0	0

Lopinavir/ritonavir 200/50 mg comprimé a été le plus commandé, mille deux cents quatre-vingt-douze (1296) boîtes de cent vingt.

**Quantité d'ARV livrée par la PPM au CESAC durant la période de notre étude**

**Tableau XVIII : récapitulatif de la quantité d'INTI livrée par la PPM au CESAC**

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boites							
Lamivudine 150 mg cp b/60	0	0	0	0	25	15	0
Abacavir 300 mg cp b/60	0	0	0	0	0	0	0
Zidovudine sp	0	0	0	0	0	20	0
Lamivudine sp	0	0	0	0	06	02	0
Tenofovir/lamivudine 300/300 mg cp b/30	300	0	0	0	0	0	0
Abacavir/lamivudine 600/300 mg cp b/30	0	0	0	0	0	300	0
Abacavir/lamivudine 120/60 mg cp b/30	720	474	1350	1250	0	1672	1360
Lamivudine/zidovudine 150/300 mg cp adulte b/60	800	0	0	0	0	190	160
Lamivudine/zidovudine cp enfant b/60	0	0	0	0	0	0	0

Abacavir 300 mg et Lamivudine/ zidovudine 150/300 mg comprimé enfant n'ont pas été livrés durant notre période d'étude.

## 2 INTI + 1 II (triple combinaison)

### Tableau XIX : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison

#### (2INTI + 1 II) livrée par la PPM au CESAC

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes							
Tenofovir/lamivudine/ Dolutegravir b/30	0	0	0	10500	6880	0	8000

Vingt-cinq mille trois cent quatre-vingt (25380) boîtes de trente de cette triple combinaison ont été livrées. Ces livraisons ont été effectuées en mois de juillet, août et novembre.

### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) livrés

#### Tableau XX: récapitulatif de la quantité d'INNTI livrée la PPM au CESAC

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes							
Efavirenz 200 mg cp b/90	0	0	200	0	180	100	20
Nevirapine sp	0	0	0	30	0	50	0
Efavirenz 600 mg cp b/30	0	0	0	0	0	0	0

L'Efavirenz 600 mg comprimé n'a pas été livré durant notre période d'étude.

**Tableau XXI : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) livrée par la PPM au CESAC**

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes							
Tenofovir/lamivudine/ Efavirenz cp b/30	9072	3686	0	1500	0	5760	2400

Vingt-deux mille quatre cent dix-huit (22418) boîtes de trente de la triple combinaison Tenofovir/lamivudine/ Efavirenz cp ont été livrées, il n'y a pas eu de livraison en mois de mai et d'août.

## Inhibiteurs de protéase (IP)

**Tableau XXII : récapitulatif de la quantité d'IP livrée par la PPM au CESAC**

Mois	Janvier	Mars	Mai	Juillet	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes							
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cp b/30	648	0	0	140	0	60	100
Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp b/120	300	300	0	300	0	100	80
Darunavir 600 mg cp b/60	20	120	0	60	0	0	0
Ritonavir 100 mg cp b/60	0	0	0	0	60	0	0
Lopinavir/ritonavir 100/25 mg cp b/60	235	0	0	0	0	100	0
Lopinavir/ritonavir 40/10 mg cp b/120	0	0	0	120	0	0	104
Lopinavir/ritonavir 80/20 mg sp	0	0	0	0	0	0	0

Aucune livraison n'a été effectuée en mois de mai. Lopinavir/Ritonavir 80/20 mg comprimé n'a été livré durant toute notre période d'étude.

Le CESAC a effectué sept commandes à la PPM au cours de l'année 2021, 79% des commandes ont été partiellement satisfaites. Il n'y a eu aucune commande entièrement satisfaite (0%).

### 3.5 Au niveau de l'HGT

#### Satisfaction des commandes d'ARV au cours de l'année 2021

#### Quantité d'ARV commandée par l'HGT

#### Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) commandés

**Tableau XXIII: récapitulatif de la quantité d'INTI commandée par l'HGT à la PPM**

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boites						
Lamuvudine sp	05	0	0	05	0	0
Abacavir 600 mg cp b/60	0	100	0	0	0	0
Lamuvudine 150 mg cp b/60	0	10	0	07	0	0
Zidovudine sp	0	80	0	0	0	0
Abacavir 300 mg cp b/60	0	0	0	07	0	0
Abacavir/lamivudine 120/60 mg cp b/60	720	1728	1152	1440	176	1633
Lamivudine/zidovudine 150/300 mg cp enfant b/60	25	0	0	0	0	0
Tenofovir/lamivudine 300/300 mg cp b/30	0	20	100	100	0	0

Les doubles combinaisons ont été les plus commandées.

## 2 INTI + 1 II (triple combinaison)

### Tableau XXIV: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison

#### (2 INTI + 1 II) commandée par l'HGT

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes						
Tenofovir/lamivudine/	700	0	1396	750	1616	2454
Dolutegravir cp b/30						

Six mille neuf cent seize (6916) boîtes de trente de la triple combinaison Tenofovir/lamivudine/dolutegravir ont été commandées. Cette combinaison n'a pas été commandée en avril 2021.

### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) commandés par l'HGT

#### Tableau XXV : récapitulatif de la quantité d'INNTI commandée par l'HGT

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes						
Efavirenz 600 mg cp b/30	50	0	10	50	0	10
Efavirenz 200 mg cp b/90	96	0	0	0	288	192
Nevirapine sp	0	80	0	0	30	0

Efavirenz 200mg comprimé a été l'antirétroviral le plus commandé.

**Tableau XXVI: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) commandée par l'HGT**

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes						
Tenofovir/lamivudine/ Efavirenz b/30	700	0	1060	1728	1658	0
Lamivudine/Zidovudine/ Nevirapine cp b/30	0	0	0	0	0	40

Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine comprimé n'a été commandé qu'en mois de novembre.

## Les inhibiteurs de protéase (IP) commandés

**Tableau XXVII : récapitulatif de la quantité d'IP commandée par l'HGT à la PPM**

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes						
Lopinavir/ritonavir 250 mg cp b/120	144	200	0	262	260	150
Lopinavir/ritonavir 80/20 mg sp	284	100	0	0	0	0
Lopinavir/ritonavir 125 mg cp b/60	0	100	200	192	164	0
Lopinavir/ritonavir 40/10 mg cp b/120	0	0	144	0	0	80
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cp b/30	0	0	0	0	300	0

Lopinavir/Ritonavir 250mg comprimé a été le plus commandé.

## Quantité d'ARV livrée par la PPM à l'HGT

### Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse livrés

**Tableau XXVIII : récapitulatif de la quantité d'INTI livrée par la PPM à l'HGT**

Mois Nombre de boîtes	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Lamivudine sp	0	0	0	0	0	0
Abacavir 600 mg cp b/60	0	0	0	0	0	0
Lamivudine 150 mg cp b/60	0	0	0	15	0	0
Zidovudine sp	0	80	0	0	0	0
Abacavir 300 mg cp b/60	0	0	0	0	0	0
Abacavir/lamivudine 120/60 mg cp b/60	720	1728	1440	576	176	1633
Lamivudine/zidovudine 150/300 mg cp enfant b/60	25	0	0	0	0	0
Tenofovir/lamivudine 300/300 mg cp b/30	0	20	100	100	0	0

Lamivudine sirop, Abacavir 300mg et 600mg comprimé n'ont pas été livrés.

### 2 INTI +1 II (triple combinaison)

**Tableau XXIX : récapitulatif de la quantité de la triple combinaison**

### (2 INTI + 1 II) livrée par la PPM à l'HGT

Mois Nombre de boîtes	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Tenofovir/lamivudine/ Dolutegravir b/30	720	0	700	1616	4000	2454

Les quantités livrées ont été supérieures aux quantités commandées, soit un surplus de vingt-cinq mille soixante-quatorze (2574) boîtes.

## Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) livrés

**Tableau XXX : récapitulatif de la quantité d'INNTI livrée par la PPM à l'HGT**

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes						
Efavirenz 600 mg cp b/30	50	0	50	0	0	0
Efavirenz 200 mg cp b/90	96	0	0	0	0	192
Nevirapine sp	0	80	0	0	30	0

Les quantités livrées ont été inférieures aux quantités commandées.

**Tableau XXXI: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) livrée par la PPM à l'HGT**

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Nombre de boîtes						
Tenofovir/lamivudine/ Efavirenz b/30	700	0	864	1440	5851	0
Lamivudine/Zidovudine/ Nevirapine cp b/30	0	0	0	0	0	40

Les quantités livrées ont été supérieures aux quantités commandées.

## Les inhibiteurs de protéase (IP)

**Tableau XXXII : récapitulatif de la quantité d'IP livrée par la PPM à l'HGT**

Mois	Février	Avril	Juin	Août	Octobre	Novembre
Lopinavir/ritonavir 250 mg cp b/120	144	200	0	260	260	150
Lopinavir/ritonavir 80/20 mg sp	284	100	0	0	0	0
Lopinavir/ritonavir 125 mg cp b/60	0	100	192	164	164	0
Lopinavir/ritonavir 40/10 mg cp b/120	0	0	0	0	0	80
Atazanavir/ritonavir 300/100mg cp b/30	0	0	0	0	0	0

Lopinavir/ritonavir 250 mg comprimé a été le plus commandé. L'Atazanavir/ritonavir 300/100 mg comprimé n'a pas été livré durant la période de notre étude.

L'HGT a effectué six commandes, 100% des commandes ont été partiellement satisfaits.

Il n'y a eu aucune commande entièrement satisfaite (0%).

### 3.6 Au niveau de l'HPG

#### Satisfaction des commandes d'ARV au cours de l'année 2021

#### Quantité d'ARV commandée par l'HPG

#### Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) commandés par l'HPG

**Tableau XXXIII: récapitulatif de la quantité d'INTI commandée par l'HPG à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boîtes					
Lamivudine 150 mg cp b/60	0	59	90	60	90
Abacavir 300 mg cp b/60	0	83	70	60	90
Tenofovir 25 mg cp b/30	0	0	0	0	90
Zidovudine sp	0	0	0	0	20
Tenofovir/lamivudine 300/300 mg cp b/30	660	460	340	200	300
Abacavir/lamivudine 600/300 mg cp b/30	300	0	0	0	0
Lamivudine/zidovudine 150/300 mg cp adulte b/60	770	0	0	0	450
Abacavir/lamivudine 120/60 mg cp b/30	0	525	140	240	0

Les doubles combinaisons étaient les plus commandées.

## 2 INTI + 1 II

### Tableau XXXIV: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison

#### (2 INTI + 1 II) commandée par l'HPG à la PPM

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boites					
Tenofovir/lamivudine/ Dolutegravir 300/300/50 mg cp b/30	1600	0	5100	3000	4500

Quatorze mille deux cent (14200) boites de trente de la triple combinaison Tenofovir/lamivudine/Dolutegravir ont été commandées par l'HPG à la PPM. Cette combinaison n'a pas été commandée en mois de mars.

#### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) commandés par l'HPG à la PPM

#### Tableau XXXV: récapitulatif de la quantité d'INNTI commandée par l'HPG à la PPM

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boites					
Nevirapine 200 mg cp b/60	290	300	200	200	300
Nevirapine sp	0	0	15	0	0
Efavirenz 200 mg cp b/90	0	0	0	0	120

Nevirapine 200mg comprimé a été l'ARV le plus commandé.

**Tableau XXXVI: récapitulatif de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) commandée par l'HPG à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boîtes					
Lamivudine/zidovudine/ Nevirapine 150/300/ 200 mg cp b/30	270	0	0	0	600
Tenofovir/lamivudine/ Efavirenz 300/300/400mg cp b/30	2100	0	0	1500	2400

Cette association n'a pas été commandée en mois de mars et juin.

**Les inhibiteurs de protéase commandés par l'HPG**

**Tableau XXXVII: récapitulatif de la quantité d'IP commandée par l'HPG à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de mois					
Darunavir 600 mg cp b/60	63	63	60	0	135
Ritonavir 100 mg cp b/60	63	63	60	0	90
Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp b/120	636	0	0	0	120
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cp b/30	800	0	0	0	0

Il n'y a pas eu de commande en mois d'août.

## Les inhibiteurs de l'intégrase (II) commandés par l'HPG

**Tableau XXXVIII : récapitulatif de la quantité d'II commandée par l'HPG à la PPM**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Raltegravir 400 mg cp b/60	0	0	30	0	0
Raltegravir 100 mg cp b/60	0	0	60	0	0
Dolutegravir 50 mg cp b/30	0	0	0	0	60

Les inhibiteurs de l'intégrase n'ont pas été commandés en mois de janvier, mars et août 2021.

## Quantité d'ARV livrée par la PPM à l'HPG

### Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse livrés

**Tableau XXXIX: récapitulatif de la quantité d'INTI livrée par la PPM à l'HPG**

Mois Nombre de boîtes	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Lamivudine 150 mg cp b/60	0	27	0	25	90
Abacavir 300 mg cp b/60	0	0	0	0	90
Tenofovir 25 mg cp b/30	0	0	0	0	10
Zidovudine sp	0	0	0	0	0
Tenofovir/lamivudine 300/300 mg cp b/30	390	460	30	200	360
Abacavir/lamivudine 600/300 mg cp b/30	0	0	0	0	0
Lamivudine/zidovudine 150/300 mg cp adulte b/60	770	0	0	0	450
Abacavir/lamivudine 120/60 mg cp b/30	0	140	140	240	0

Abacavir/lamivudine 600/300 comprimé et Zidovudine sirop n'ont pas été livrés durant notre période d'étude.

## 2 INTI + 1 II

### Tableau XL: récapitulatif de la quantité de la triple combinaison

#### (2 INTI + 1 II) livrée par la PPM à l'HPG

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boîtes					
Tenofovir/lamivudine/ Dolutegravir 300/300/50 mg cp b/30	1600	0	5098	3000	5120

Quatorze mille huit cent dix-huit (14818) boîtes de trente de la triple combinaison Tenofovir/ Lamivudine/ Dolutégravir ont été livrées par la PPM à l'HPG. La quantité livrée a été supérieure à la quantité commandée, soit un surplus de six cent dix-huit (618) boîtes de trente.

## Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse livrés

**Tableau XLI : récapitulatif de la quantité d'INNTI livrée par la PPM à l'HPG**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boîtes					
Nevirapine 200 mg cp b/60	200	0	0	0	0
Nevirapine sp	0	0	15	0	0
Efavirenz 200 mg cp b/90	0	0	0	0	20

Il n'y a pas eu de livraison en mois de mars et en mois d'août.

**Tableau XLII: récapitulatif de la triple combinaison (2INTI+1INNTI) livrée par la PPM à l'HPG**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boîtes					
Lamivudine/zidovudine/ Nevirapine 150/300/ 200 mg cp b/30	0	0	0	0	0
Tenofovir/lamivudine/ Efavirenz 300/300/400mg cp b/30	2160	0	0	1500	2400

Lamivudine/zidovudine/Nevirapine 150/300/200mg comprimé n'a pas été livré durant la période de notre étude. Aucune livraison n'a eu lieu en mois de mars et juin.

## Les inhibiteurs de protéase (IP) livrés

**Tableau XLIII : récapitulatif de la quantité d'IP livrée par la PPM à l'HPG**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boîtes					
Darunavir 600 mg cp b/60	20	0	108	0	135
Ritonavir 100 mg cp b/60	0	0	108	0	90
Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp b/120	720	0	0	0	120
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg cp b/30	864	0	0	0	0

Il n'y a pas eu de livraison en mois de mars et d'août.

## Les inhibiteurs de l'intégrase livrés

**Tableau XLIV : récapitulatif de la quantité d'II livrée par la PPM à l'HPG**

Mois	Janvier	Mars	Juin	Août	Novembre
Nombre de boîtes					
Raltegravir 400 mg cp b/60	0	0	0	0	0
Raltegravir 100 mg cp b/60	0	0	120	0	0
Dolutegravir 50 mg cp b/30	0	0	0	0	60

Raltegravir 400mg comprimé n'a pas été livré durant notre période d'étude.

L'HPG a effectué cinq commandes. Le nombre de commande des ARV partiellement satisfait a été de 90%, contre 0% de satisfaction entière des commandes

## **IV. DISCUSSION**

Cette étude avait pour but d'analyser la performance du système d'approvisionnement et de distribution des médicaments antirétroviraux au niveau de la PPM en 2021

### **Méthodologie**

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive qui se déroulait sur une période de 16 mois. En plus de la PPM, la collecte des données nous a conduit à la CSLS-TBH/MSDS, au CESAC, à l'hôpital du point G et à l'hôpital Gabriel Touré.

### **Difficultés rencontrées**

La mauvaise tenue des archives au niveau de la PPM, n'a pas facilité la collecte de certaines données.

L'absence de certaines données (ARV commandés et livrés) au niveau de l'hôpital Gabriel Touré.

### **Résultats de l'étude**

#### **La sélection des ARV**

Le processus de sélection était caractérisé par l'existence d'une LNME, cette liste n'était pas régulièrement mise à jour. Il en découlait que les programmes de santé s'approvisionnaient parfois en des médicaments qui ne figuraient pas sur la LNME. Ce type de dysfonctionnement a été également observé par l'OMS en 2006 au Burundi [52] où le taux d'utilisation de la LNME et des DTS étaient de 85 %.

#### **La quantification des ARV**

Le processus de quantification se marquait par une mauvaise estimation de besoin en médicaments ARV au niveau national (central). Des insuffisances dans la quantification des produits ont été apportées aussi dans d'autres pays de l'Afrique subsaharienne [52-53] où cette fonction n'était pas coordonnée entre partenaires et programmes de santé pour les différentes catégories de produits pour des raisons de disponibilité et de fiabilité des données logistiques. Les données qui remontent au niveau national n'étaient pas fiables, donc il y avait des insuffisances dans le rapportage des données. Ce résultat est similaire à celui de Touré Z, 2020 portant sur états des lieux de la prise en charge du VIH/SIDA au Mali après l'accès universel aux traitements antirétroviraux qui obtenait

que le rapportage des données ne permet pas de savoir s'il s'agit de décès précoce ou pas. Les informations relatives à la mortalité chez les PVVIH sont sous notifiées dans les sites de prise en charge [54].

### **L'acquisition des ARV**

Le financement (coté état) était insuffisant pour l'acquisition des ARV. Les difficultés d'accès au financement du gouvernement constituaient un problème pour les programmes de santé dans l'acquisition des intrants. Ces résultats confirment ceux de Dogué dans son étude réalisée en 2013 [55] qui rapportait que l'acquisition ne respectait pas les normes de l'OMS.

Il existait un mécanisme spécifique pour l'achat des ARV. Ces achats se font sur une plateforme du nom de Wambo. C'est un outil fiable pour que les acheteurs et les fournisseurs puissent s'accorder sur l'achat de marchandise de qualité garantie tout en réduisant les délais de livraison et le risque financier. Wambo est ouvert à tous les partenaires de mise en œuvre qui ont conclu un accord d'achat avec le fond mondial.

### **Le stockage des ARV**

Nous pouvons noter que l'espace de stockage était insuffisante pour le bon stockage des ARV au niveau de la PPM. Il n'y avait pas de différenciation entre la zone de stockage et la zone de préparation des commandes, contrairement au Congo [56] où les zones suivantes étaient distinctes : une zone de réception des produits, une zone de quarantaine, une zone de produits dangereux, une zone pour la conservation des produits à 8°C, une zone de stockage proprement dite, une zone pour les retours de produits, une zone pour les périmés et avariés, une zone de livraison des produits. Dogué [55] relevait les mêmes insuffisances dans son étude réalisée en 2013. Ce problème d'espace au niveau de la PPM conduirait à une mauvaise gestion de stock des médicaments ARV.

### **La distribution des ARV**

L'insuffisance au niveau de la distribution était le non-respect des délais de livraisons. D'après les directives d'application du contrat plan PPM-Gouvernement du Mali, les livraisons après commandes devraient être faites dans les 72 heures. Ce délai moyen de 72 heures n'a pas été respecté selon les structures bénéficiaires. Selon les participants à

l'étude au niveau de PPM, l'analyse de la commande et la livraison du site ne peuvent excéder 10 jours ouvrables à compter de la date de dépôt de la commande à la PPM, donc les délais de livraisons ont été respecté.

Les bons de livraison renseignaient sur l'expéditeur, les dates de péremptions et les numéros de lots de tous les médicaments livrés. Ce qui constituait une bonne méthode de distribution pouvant faciliter par la suite d'éventuels rappels de lots. Le circuit de validation du bon de commande au niveau de la CSLS-TBH/MSDS pouvait impacter sur le délai de livraison.

Certains ARV ont été distribués à moins de six mois de la date de péremption, cela s'explique par le fait que les logiciels de gestion de la PPM respecte les normes de la méthode FEFO.

### **Les résultats du système d'approvisionnement et de distribution des ARV**

Les quantités d'ARV commandées n'ont pas été entièrement satisfaites. La livraison de certains ARV non commandés, pouvant être expliquer par la mauvaise information des sites dans l'exécution des plans de répartition des ARV par la CSLS-TBH/MSDS. Des situations de ruptures de stock d'ARV constatées au niveau du CESAC.

Les situations de ruptures ont été aussi rapportées en Afrique du sud [57] ou à l'échelle nationale, plus d'une personne sur quatre ont signalé des ruptures de stock d'ARV.

Ces ruptures de stock s'expliquent par :

- la mauvaise estimation des besoins en médicaments ARV faite par les sites de prise en charge des PVVIH à la PPM ;
- la surconsommation des médicaments ARV au niveau des sites.
- le non-respect des protocoles thérapeutiques.

Pour supporter la rupture les différents sites faisaient de la substitution, une commande urgente à la PPM, du dépannage ou réduisaient le nombre de mois de traitement de PVVIH.

Ces ruptures peuvent entrainer l'apparition d'une résistance et donc compromettre l'efficacité du traitement.

## **CONCLUSION**

La mise en place du traitement antirétroviral hautement actif a permis de changer le pronostic des personnes vivants avec le VIH en leur permettant de vivre une vie quasi normale. Le retard au diagnostic de séropositivité et/ou à la mise en place du traitement antirétroviral, les difficultés d'observance thérapeutique de résistance et de toxicité à l'égard de ce traitement entraîne un risque d'apparition de complications cliniques.

Notre étude révèle bien que la performance du système d'approvisionnement et de distribution des ARV était sous-optimale. Des dysfonctionnements existaient dans les composantes du système et impactent négativement les résultats au niveau opérationnel de la pyramide sanitaire. Une insuffisance d'espace de stockage des ARV, une insuffisance de financement, des situations de ruptures de stock, des ARV livrés à date péremption proche, des retards de livraison. Pour une lutte efficace contre l'infection au VIH, il sera nécessaire de procéder aux corrections de ces dysfonctionnements, des mesures urgentes doivent être prises par les politiques afin d'augmenter l'accessibilité des malades aux médicaments contre le Sida.

## **RECOMMANDATIONS**

### **Au ministère de la santé**

- Déterminer à l'avance le budget à allouer à l'achat des ARV ;
- Renforcer la capacité de la PPM et de la CSLS-TBH/MSDS (en rendant les moyens disponibles).

### **A la PPM**

- Respecter les délais de livraison des ARV ;
- Distribuer les médicaments ARV à plus de six mois de la date de péremption ;
- Améliorer le système d'archivage des supports de gestion des ARV.

### **A la CSLS-TBH/MSDS**

- Informé à temps les différents sites dans l'exécution des plans de répartitions des ARV ;
- Respecter les délais de validation des bons de commande ;
- Améliorer le système de rapportage des données des produits de santé VIH.

### **Aux sites de prise en charge des PVVIH**

- Respecter les protocoles thérapeutiques.
- Commander régulièrement et correctement les intrants.

## REFERENCES

1. ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH. Fiche d'information juillet 2018. (Consulté le 26 mars 2019 à 15h30) [Internet]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/HowAIDSchangedeverything/factsheet>.
2. Enquête Démographique et de Santé du Mali, 5e édition ; 2012 (EDSM V 2012).
3. Leclercq P, Roudiere L, Viard JP. Complications graves des traitements antirétroviraux. Réanimation 2004 ; 13 : 238-48.
4. République du Mali. Ministère de la santé. Initiative Malienne d'Accès aux antirétroviraux (IMAARV) ; 2001.
5. Décret N°05-147/P-RM du 31 mars 2005 ; instaurant la gratuité des soins, des ARV, des médicaments IO et du suivi biologique permettant l'accès de la prise en charge aux plus démunis.
6. Niambélé A. Rôle des établissements grossistes privés dans la mise en œuvre de la politique pharmaceutique nationale du Mali [Thèse]. Faculté de Pharmacie : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ; 2008. 24 p.
7. SIAPS. 2014. Plan Stratégique 2015-2019 de la Pharmacie Populaire du Mali. Présenté à l'Agence des États-Unis pour le Développement International par le Programme des systèmes pour l'amélioration de l'accès aux produits et services pharmaceutiques (SIAPS). Arlington, VA: Management Sciences for Health. Bamako: SIAPS; 2014.
8. Canadian Pharmacists Association; 2010 Déc. Canadian drug shortages survey: final report. Ottawa (ON), [en ligne]. Disponible sur [http : //www.pharmacists.ca/cphaca/assets/File/cpha-on-the-issues/DrugShortagesReport.pdf](http://www.pharmacists.ca/cphaca/assets/File/cpha-on-the-issues/DrugShortagesReport.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012).
9. Fané A. Evaluation du circuit d'approvisionnement des médicaments et des dispositifs médicaux à la Pharmacie Hospitalière du CHU Gabriel Touré [Thèse]. Faculté de Pharmacie : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ; 2019. 55 p.

10. Plan décennal de développement sanitaire et social (PDDSS) ; 2014-2023
11. Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et Sida du Mali. p. 22-4.
12. JSI et SIAPS. 2015. Quantification of Health Commodities: RMNCH Supplement (Quantification des intrants de santé : supplément SRMNI). Forecasting Consumption of Select Reproductive, Maternal, Newborn and Child Health Commodities (Prévision de la consommation de produits sélectionnés pour la santé reproductive, maternelle, néonatale et infantile). Soumis à l'Agence des États-Unis pour le développement international par le programme SIAPS (Systems for Improved Access to Pharmaceuticals and Services ou Programme des systèmes pour l'amélioration de l'accès aux produits et services pharmaceutiques). Arlington, VA : Management Sciences for Health. Soumis à l'UNICEF par JSI, Arlington, VA : JSI Research & Training Institute, Inc. Bamako : JSI et SIAPS ; 2015.
13. Ribadeau D F. L'impact socio-économique de la pandémie. Transcriptase S; 2003. p. 112- 20.
14. Programme SIAPS, Cameroun. 2013. Manuel de procédures de gestion des achats et des stocks des produits de santé de lutte contre le VIH/SIDA. Présenté à l'Agence des États-Unis pour le Développement International par le Programme des systèmes pour l'amélioration de l'accès aux produits et services pharmaceutiques (SIAPS). Arlington, VA : Management Sciences for Health.
15. Lendrevie J, London D, Mercator J. Théorie et pratique du Marketing. Dalloz 5<sup>ème</sup>éd 1997.
16. Hiam A, Schewe C. M.B.A Marketing : Synthèse des meilleurs cours Américain. Ed Maxima, Paris 1994.
17. Kotler P, Dubois B. Marketing Management Publi Union. 7<sup>e</sup> éd. Paris 1991.
18. LAPOINTE C, VIDAL B, LUX M. Gestion des médicaments : Optimisation dans une pharmacie à usage intérieur. Gestions hospitalières ; 2007. p. 470, 626-31.

19. Ordre des Pharmaciens du Québec. Rapport sur les ruptures d'approvisionnement, [Enligne].  
Disponible sur [http://www.opq.org/cms/Media/1233\\_38\\_frCA\\_0\\_Rapport\\_ruptures\\_approvisionnement.pdf](http://www.opq.org/cms/Media/1233_38_frCA_0_Rapport_ruptures_approvisionnement.pdf) (page consultée le 7 décembre 2012).
20. Hiltzik M. FDA needs teeth to avert drug shortages. LA Times ; 19 avril 2011, [En ligne]. Disponible sur : <http://articles.latimes.com/2011/apr/19/business/la-fi-hiltzik-20110419b> (page consultée le 7 décembre 2012).
21. Coulibaly E, Toure C, Dicko A. Rapport de quantification des antirétroviraux : Période octobre 2014 à décembre 2017, Bamako, Mali. Présenté à l'Agence des États-Unis pour le Développement International par le Programme des systèmes pour l'amélioration de l'accès aux produits et services pharmaceutiques (SIAPS). Arlington, VA : Management Sciences for Health ; 2016.
22. Actualités innovations médecine, BMS. Comment fonctionne l'inhibition de la transcriptase inverse du virus de l'immunodéficience humaine par ddI (videx) ou d4T (zerit), extrait n° 56 ; 01/1999.
23. Charpentier C, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D, Virus de l'immunodéficience humaine. 2011 ; 13 p.
24. Pasquet A, Yazdan Y. Infection à VIH. La revue du praticien, vol 62. Février 2012.
25. Trazie BG. Suivi de la dispensation des ARV au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU – Treichville d'octobre 1998 à décembre 2000. Th. Pharm. année 00-01 UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques N° 563 Abidjan Côte d'Ivoire.
26. Chirac P. Médecins sans frontières. Les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux, Transcriptase, hiver 2001 ; (6) :38-43.
27. OMS/ONUSIDA. Module d'information, module n° 1 : présentation des traitements antirétroviraux, Genève ; 1998. 12 p.
28. Mouchen M, Nkoghe D, Leonard P, Demonty J. Pharma clinics: comment je traite une infection par le VIH. IN : Bases pathogéniques des choix thérapeutiques. Rev Med liege ; 1997. p. 622-624.

29. OMS/ONUSIDA. Traitements antirétroviraux : modules d'information ; Module (4), sécurité et efficacité des antirétroviraux. Genève 1998. 40 p.
30. ONUSIDA. Guide national sur le diagnostic biologique de l'infection à VIH/SIDA ; 2013.
31. ONUSIDA, « Fiche d'information Juillet 2018 - Statistiques mondiales sur le VIH en 2017 ».  
[En ligne]. Disponible sur [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf). [Consulté le : 05-oct-2018].
32. EDSM-V (2013). "Enquête Démographique et de Santé du MALI." Cellule de Planification et de Statistiques (CPS), Institut National de la Statistique (INSTAT), Ministère de la Santé du Mali.
33. Leport C, Longuet P, Gervais A, Vildé JL. Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Ed Sci Médicales ; 2012. 20 p.
34. OMS. Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées ; 2003. 161 p.
35. Manuel de prise en charge de l'infection à VIH et des infections opportunistes. Centre de formation internationale et de recherche édition 2008 ; 67 (16).
36. Brun-Vésinet F, Damond F, Descamps D, Simon F. Virus de l'immunodéficience humaine. EncyclMédChir, Maladies infectieuses, 8-050-b-15 ; 2000. 10 p.
37. Garrait V, Molina JM. Infection par le VIH. Rev Prat 2000 ; 50 : 1003-10.
38. Maillard A. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH. La place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). 2012.
39. Descamps D, Bichat CB. INSERM. Infection VIH : outils Virologiques. 19 janvier 2015.
40. HAS. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interferon gamma. Juin 2015.
41. Claret S. VIH et tuberculose en Guadeloupe [Thèse]. Faculté de Pharmacie : Université de Lille ; 2018. Pages 54, 55, 91.
42. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Mai 2017.

43. Ghosn, Katlama. Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Elsevier Masson SAS ; 2012.
44. Le moniteur des pharmaciens ; cahier 2 N°3155. 10 déc 2016.
45. eVIDAL. Infection par le VIH. 8 nov 2017.
46. OMS. Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant : choix et utilisation de la Névirapine, notes techniques. Genève 03/ 2001. 17 p.
47. Dariosecq JM, Girard PM. Infection à VIH. Mémento thérapeutique 1999, édition Doin, Paris. 317 p.
48. Stephen C. Piscitelli, Pharm D, Keith D. Gallicano, Ph.D. Interaction Among Drugs for HIV and Opportunistic Infections; N Engl j Med, (344), (13). March 29, 2001. [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
49. Charles CJ, Carpenter MD, David A. Cooper MD, MARGARET A. Fischl MD et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of international AIDS society-USA panel; JAMA, January 19, 2000; (283), (3):381-390.
50. Union économique et monétaire ouest africains. Guide de bonnes pratiques de distribution et d'importation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les états membres de l'UEMOA. Ouagadougou ; 2010. p15-23.
51. Organisation mondiale de la santé. Système modèle d'assurance qualité pour agences d'approvisionnement. OMS. Genève ; 2005. 171 p.
52. Organisation mondiale de la santé. Enquête sur l'approvisionnement et la distribution des médicaments au Burundi. OMS ; 2006. 126 p.
53. Derosena M. Revue de la gestion de l'approvisionnement des antirétroviraux, des antituberculeux, et des produits pharmaceutiques pour les traitements combinés à base d'artémisinine fournies par le Fond Mondial en Guinée, réalisée du 16 au 27 juillet 2007. Management Sciences for Health ; 2007. 72 p.
54. Touré Z. Etats des lieux de la prise en charge du VIH/SIDA au Mali après l'accès universel aux traitements antirétroviraux. [Thèse]. Faculté de Pharmacie : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ; 2020. 62 p.

55. Dogue H. Analyse du système d'assurance qualité de l'approvisionnement en médicaments essentiels. [Thèse]. FSS : Cotonou ; 2013. 130 p.
56. Ministère de la santé du Congo. Analyse du système d'approvisionnement en médicaments essentiels de la république du Congo. Ministère de la santé; 2007. 92 p
57. Stop stock out. Stock Outs in South Africa; 2015. 76 p.

## ANNEXES

### Fiche d'enquête

**Thème :** Analyse de la performance du système d'approvisionnement et de distribution des antirétroviraux au niveau la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) en 2021

**Directeur de thèse :** Pr Sékou BAH

**Codirecteur :** Dr Issa COULIBALY

**Thésard :** Seydina Oumar DIALLO

**N de la fiche...../**

**Au niveau de la PPM**

Date de l'entretien :

Nom de la structure :

Adresse :

Nom du responsable :

Nom de la personne rencontrée :

Nom et prénom de l'évaluateur :

### I. Approvisionnement

**Tableau XLV : conformité du circuit d'approvisionnement des ARV au SDADME au niveau de la PPM**

Circuit d'approvisionnement des ARV	Conforme au SDADME	Non conforme au SDADME
PPM		

+ : conforme au SDADME

- : non conforme au SDADME

**Tableau XLVI: Délais de livraison des ARV par la PPM aux sites de prise en charge des PVVIH**

Structures	Respect du délai	Non-respect du délai
PPM vers les sites		
CESAC		
CHU-GT		
CHU-PG		

+ : respect du délai de livraison des ARV

- : non-respect du délai de livraison des ARV

**Tableau XLVII: Délais de validation des bons de commande d'ARV au niveau de la CSLS-TBH/MSDS**

Structures	Respect du délai	Non-respect du délai
CSLS-TBH/MSDS		

+ : respect du délai

- : non-respect du délai

Q1 : Quelles sont les principales forces de la chaîne d’approvisionnement des ARV ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Q2 : Quels sont les principaux défis de la chaîne d’approvisionnement des ARV ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Q3 : Quelles améliorations suggérez-vous pour la chaîne d’approvisionnement au cours des trois prochaines années ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## II. Distribution

**Tableau XLVIII : Conformité des sous composantes stockage du système d’approvisionnement et de distribution des antirétroviraux à la PPM**

Eléments de la sous-composante	Conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS	Non conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS
<b>STOCKAGE</b>		
Existence d’une POS		
Espace de stockage suffisant		
Disponibilité des équipements de stockage		
Rangement par lot et par emplacement		
Rangement permettant la lecture des étiquettes		
Classification des stocks		
Normes de rangement		
Contrôle de la température ambiante		
Contrôle de la température dans la chambre froide		
Disponibilité d’un générateur de secours		
Nettoyage et sécurité des locaux		
Affichage des instructions de nettoyage		
Existence d’une zone de récupération des périmés		

Existence d'un registre de périmés		
Bon contrôle et bonne rotation des produits		

+ : Conforme à la norme                      - : Non conforme à la norme

POS : procédures opératoires standards

CSLS-TBH/MSDS : Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida, la Tuberculose et les Hépatites Virales relevant du Ministère de la Santé et du Développement Social.

**Tableau XLIX : Conformité des sous composantes distribution du système d’approvisionnement et de distribution des antirétroviraux**

Eléments de la sous-composante	Conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS	Non conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS
<b>DISTRIBUTION</b>		
Existence et utilisation d’une POS		
Existence d’un système de distribution		
Respect des conditions de stockage		
Gestion de la chaîne de froid		
Enregistrement des expéditions		
Traçabilité des lots livrés		
Existence d’une zone de préparation des commandes proprement dite		
Existence d’un système de maintenance des matériels de transport		

+ : Conforme à la norme. - : Non conforme à la norme ;

POS : procédures opératoires standards

CSLS-TBH/MSDS : Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida, la Tuberculose et les Hépatites Virales relevant du Ministère de la Santé et du Développement Social.

**Tableau L: Situation des classes d'ARV n'ayant pas connu de ruptures de stock selon les structures**

Structures	INTI	INNTI	IP	II
PPM				
CESAC				
CHU-GT				
CHU-PG				

PR : Pas de Rupture

R : Rupture

**Au niveau de CSLS-TBH/MSDS**

Date de l'entretien :

Nom de la structure :

Adresse :

Nom du responsable :

Nom de la personne rencontrée :

Nom et prénom de l'évaluateur :

**Tableau LI : Conformité des sous composantes sélection, quantification et acquisition du système d’approvisionnement et de distribution des antirétroviraux à la CSLS-TBH/MSDS**

Sous-composantes du système	Conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS	Non conforme à la norme de la CSLS-TBH/MSDS
<b>SELECTION</b>		
Existence et utilisation de la LNME		
Existence et utilisation des DTS		
Mise à jour régulière de la LNME		
Mise à jour des DTS		
Existence d’un comité de sélection		
AMM ou autorisation d’importation		
<b>QUANTIFICATION</b>		
Existence et utilisation d’une méthode de quantification		
Utilisation d’un outil de quantification		
Existence d’une équipe de quantification		
Prévision d’un stock de sécurité		
<b>ACQUISITION</b>		
Existence d’un mécanisme spécifique pour l’achat des ARV		
Financement suffisant		
Respect de la procédure de réception		
Respect de la politique de gestion des dons		

+ : Conforme à la norme.                      – Non conforme à la norme

DTS : directives thérapeutiques standard    AMM : Autorisation de mise sur le marché

LNME : Liste nationale des médicaments essentiels

POS : procédures opératoires standards

### **Au niveau des sites de prise en charge des PVVIH**

Date de l'entretien :

Nom de la structure :

Adresse :

Nom du responsable :

Nom de la personne rencontrée :

Nom et prénom de l'évaluateur :

### **Tableau LII: Distribution des ARV par la PPM à moins de six mois de la date de péremption selon les structures**

Structures	Moins de six mois	Plus de six mois
CESAC		
CHU-GT		
CHU-PG		

+ : ARV distribués à plus de six mois de la date de péremption ;

- : ARV distribués à moins de six mois de la date de péremption.

Q1 : Satisfaction des commandes ARV au cours des 12 derniers mois (janvier à décembre 2021)

-Nombre de commandes des ARV effectués.....

-Nombre de commande des ARV partiellement satisfait.....

-Nombre de commandes des ARV entièrement satisfait .....

Q2 : Avez-vous connu des ruptures de stock en médicaments ARV au cours de l'année 2021 ?

Si oui citer les molécules concernées, les dosages et préciser la durée de la rupture

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom** : DIALLO

**Prénom** : Seydina Oumar

**Tél**=+ (223)79775617

**Email** : sey dinaoumardiallo770@gmail.com

**Titre de la thèse** : Analyse de la performance du système d'approvisionnement et de distribution des antirétroviraux au niveau de la Pharmacie Populaire du Mali en 2021.

**Nationalité** : Malienne

**Année universitaire** : 2022-2023

**Ville de soutenance** : Bamako/Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontologie.

**Secteur d'intérêt** : Santé publique, Virologie, gestion pharmaceutique.

### **Résumé**

Le VIH est un problème majeur de santé publique, touchant à des degrés variables l'ensemble des pays du monde. Les pays en voie de développement et particulièrement l'Afrique subsaharienne représentent le principal foyer. Le Mali est situé dans une zone endémique avec un taux élevé de personnes sous traitement ARV. Malgré cela la prise en charge des patients infectés par le VIH demeure un véritable problème. Notre étude avait pour but d'analyser la performance du système d'approvisionnement et de distribution des ARV au niveau de la PPM au cours de l'année 2021.

Le CESAC avait effectué sept commandes avec un taux de satisfaction partielle de 79%.

L'HGT avait effectué six commandes, taux de satisfaction partielle de 100%.

L'HPG a effectué cinq commandes, son taux de satisfaction partielle était de 90%.

Aucune commande n'a été entièrement satisfaite au niveau des trois sites durant notre période d'étude.

L'étude a bien montré que la performance du système d'approvisionnement et de distribution des ARV avait des insuffisances. Des dysfonctionnements existaient dans les composantes du système qui rendaient sa performance sous-optimales.

En juillet 2004, le Mali instaurait la gratuité des ARV, complétée par une gratuité de l'ensemble des soins y compris le traitement des infections opportunistes et le suivi biologique. Cette décision de l'Etat malien a été une salutare pour les personnes vivantes avec le VIH. Des solutions ont été recommandées pour rendre disponible et accessible les ARV à la population car la santé est non seulement un droit vital mais aussi un facteur de développement.

## **SERMENT DE GALIEN**

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

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

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

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

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

**JE LE JURE**

