



Année : 2016-2017

N°1887/17

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**
Par

Mademoiselle N'GNISSAN MESSAILY AUDE MURIELE

ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ DES MÉDICAMENTS ANTIBIOTIQUES DU CIRCUIT DE COMMERCIALISATION EN CÔTE D'IVOIRE DE 2008 A 2013

Soutenue publiquement le 19 Décembre 2017

COMPOSITION DU JURY :

PRESIDENT	: Madame AKE Michèle, Professeur titulaire
DIRECTEUR DE THESE	: Monsieur MALAN KLA Anglade, Professeur titulaire
ASSESSEURS	: Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de conférences agrégé Madame KOUASSI AGBESSI Thérèse, Maître-assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1.PROFESSEURS TITULAIRES

M.	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes	AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
M.	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité

	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
M.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M.	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie

Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Sante Publique
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M.	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M.	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M.	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

4.ASSISTANTS

M.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé publique
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
M.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, chimie thérapeutique

M.	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
M.	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie organique, chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KOUAME Jérôme	Santé publique
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
M.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie organique, chimie thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie organique, chimie thérapeutique
	TANOI-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5.CHARGEES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé publique

6.ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7.IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

M.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusebé AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa ADIKO Aimé Cézaire DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul	Maitre-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOAH-BEDIA Valérie	Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,
STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Maître-Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aissata	Maître-Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	NGBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

A JESUS CHRIST,

MON SEIGNEUR ET SAUVEUR

Tu es mon Dieu, je te dis merci. Mon Dieu, je reconnais ta grandeur !

Tu n'as cessé de me conduire durant tout mon parcours universitaire.

Merci pour ton soutien infaillible et toutes les grâces dont tu m'as fait part.

A toi soient la gloire et la puissance, aux siècles des siècles !

Amen !

A MON PERE

N'GNISSAN YAO NORBERT

Toi qui m'as toujours encouragé et poussé à l'excellence.

Merci pour tous les conseils que tu m'as prodigué.

Tu as toujours été là quand il le fallait.

A MA MERE,

GNEPA GENEVIEVE GNEPADE

Merci pour tous les sacrifices consentis pour moi.

Que Dieu te bénisse !

Je t'aime énormément.

A MES FRERES ET SŒURS

*BENEDICT, ANAHISE, DEBORAH, JUNIOR, ELODIE, EUNICE,
DORIS, JAPHET, SOSTHENE ET GRACE*

*Vous êtes ma famille et je compte bien garder ce lien de fraternité car
l'unité familiale n'a pas de prix. Ce travail est le vôtre ; trouvez à travers
lui, toute mon affection.*

Que Dieu vous bénisse.

A MA TUTRICE

SOLANGE ADAM

Merci pour ton hospitalité, ton soutien, tes précieux conseils, ton attention.

Merci pour ton amour.

Les traces que tu as laissées dans ma vie ne pourront s'effacer.

Que Dieu te rende au centuple tout le bien que tu m'as fait !

A MES AMIS, FRERE ET SŒUR EN CHRIST

Merci pour votre soutien spirituel et moral.

Que Dieu vous bénisse !

A MES AMIS DE LA FAC

*DUE LOU AIMEE PRISCA, GRAH ANNICK, KAKOU AHOUMIN
DIANE, TAKI ADJO BEATRICE, KASSI DESIRE, WELLO
ESTELLE, N'GBO JEANNE.*

La FAC nous a unis, que ce lien d'amitié demeure à jamais !

*Puisse la grâce de l'ETERNEL nous accompagner dans nos différentes
carrières professionnelles !*

REMERCIEMENTS

SINCERES REMERCIEMENTS

A MON MAITRE, MON DIRECTEUR DE THESE,

PROFESSEUR MALAN KLA ANGLADE

Vous êtes un grand homme et je suis honoré de vous avoir pour directeur de thèse.

Merci d'avoir dirigé ces travaux.

J'espère avoir répondu à vos attentes.

AU PROFESSEUR BONY NICAISE,

Vous avez été disponible pour l'aboutissement de ce travail. Votre amour du travail bien fait et votre simplicité ont suscité mon admiration.

Voyez en cette mention le gage de ma reconnaissance pour votre contribution à l'élaboration de ce document.

AUX PHARMACIENS-TITULAIRES,

Dr DHANANJAY TRIPATHI (Laboratoire Pharmanova)

Dr BADINI MARIAME (Pharmacie Les 4 Saisons)

Dr SIKA CHARLES (Pharmacie Nouvelle Nissi)

Dr YACE-DJIROSSE DOMINIQUE (Pharmacie Akwaba)

Dr AKA LYNE WANYOU (Pharmacie Ste Marie Majeur)

Dr DA LEONCE BRUNO (Pharmacie du Cheminot)

Dr OUATTARA MARIUS (Pharmacie du Centre)

Merci de m'avoir permis d'apprendre le métier de "pharmacien" dans vos différents établissements.

A MES AINES PHARMACIENS,

Dr TOURE SERGE

Dr KOUAO PATRICK

Dr MIANO SERGE

Dr YAPI SERGE

Merci pour le savoir acquis à vos côtés !

A LA FACULTE DE PHARMACIE

Merci pour l'expérience inédite vécu !

A TOUTES MES CONNAISSANCES,

Merci à vous tous qui n'avez pas été nommés individuellement, mais qui de près ou de loin avez contribué à mon édification.

**A NOS MAITRES ET
JUGES**

SOMMAIRE

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	XXIV
LISTE DES TABLEAUX.....	XXV
LISTE DES FIGURES.....	XXVI
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
CHAPITRE I: GENERALITES SUR LE MEDICAMENT	5
I.DEFINITIONS.....	6
II.CONDITIONS DE MISE SUR LE MARCHE D'UN MEDICAMENT	7
III.ORGANISATION DE LA COMMERCIALISATION DES MEDICAMENTS EN COTE D'IVOIRE.....	17
CHAPITRE II: GENERALITE SUR LES ANTIBIOTIQUES	27
I.RAPPEL SUR LES ANTIBIOTIQUES	28
II.FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES.....	32
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	42
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	43
I.MATERIEL	44
II.METHODES	45
CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES	48
I.ANALYSE GLOBALE DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES RECENSES DE 2008 A 2013.....	49
II.ANALYSE DU STATUT REGLEMENTAIRE ET COMMERCIAL DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES DE 2008 A 2013.....	53
III.ANALYSE DES PRIX DES ANTIBIOTIQUES ENREGISTRES ET COMMERCIALISES.....	64
CHAPITRE III: DISCUSSION.....	70
I.ANALYSE GLOBALE DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES RECENSES DE 2008 A 2013.....	71
II.ANALYSE DU STATUT REGLEMENTAIRE ET COMMERCIAL DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES DE 2008 A 2013.....	72

III.ANALYSE DES PRIX DES ANTIBIOTIQUES ENREGISTRES ET COMMERCIALISES.....	75
CONCLUSION	76
RECOMMANDATIONS	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANRP	: Autorité Nationale de Règlementation Pharmaceutique
ARP	: Autorité de Règlementation Pharmaceutique
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CEDEAO	: Communauté Économique des États de l'Afrique de l'Ouest
CSP	: Comité des Spécialités Pharmaceutiques
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DPML	: Direction de la Pharmacie, du Médicament et des laboratoires
ICH	: International Conference on Harmonisation
JORF	: Journal Officiel de la République Française
JOUE	: Journal Officiel de l'Union Européenne
LEEM	: Les Entreprises du Médicament
MSAS	: Ministère de la Santé et des Affaires Sociales
MSHP	: Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique
NEPAD	: Nouveau Partenariat pour le Développement de l'Afrique
OMC	: Organisation Mondiale du Commerce
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PEPFAR	: President's Emergency Plan for AIDS Relief
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
ReMeD	: Réseau Médicament et Développement
UEMOA	: Union Économique et Monétaire Ouest-Africaine
WHO	: World Health Organization

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Marges de distribution dans les filières publique et privée de Côte d'Ivoire	26
Tableau II : Répartition des antibiotiques recensés en fonction de la DCI.....	50
Tableau III : Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés en fonction de la DCI	55
Tableau IV : Répartition des antibiotiques enregistrés non commercialisés en fonction de la DCI	60
Tableau V : Répartition des antibiotiques commercialisés non enregistrés en fonction de la DCI	62
Tableau VI : Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon le grossiste	64

LISTE DES FIGURES

Figure n°1: Procédure de traitement d'une demande d'homologation (UEMOA 2010b).....	16
Figure n°2 : circuit publique de distribution de produit pharmaceutique (Côte d'Ivoire. Ministère de la santé et de l'hygiène publique, s. d.).....	20
Figure n°3 : circuit privé de distribution de produits pharmaceutique (Côte d'Ivoire. Ministère de la santé et de l'hygiène publique, s. d.).....	22
Figure n°4 : Mode d'action des antibiotiques (D.MOHAMMEDI 2006)	29
Figure n°5: Répartition par famille chimique de tous les antibiotiques recensés	49
Figure n°6: Répartition des antibiotiques selon le statut réglementaire et commercial	52
Figure n°7: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon l'année d'enregistrement	53
Figure n°8: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés par famille chimique.....	54
Figure n°9 : Evolution du nombre de DCI selon l'année d'enregistrement.....	57
Figure n° 10 : Répartition des antibiotiques enregistrés non commercialisés selon l'année d'enregistrement.....	58
Figure n°11: Répartition des antibiotiques enregistrés non commercialisés selon la famille chimique.....	59
Figure n°12: Répartition des antibiotiques commercialisés non enregistrés selon la famille chimique.....	61
Figure n°13: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon la variation du prix public (UBIPHARMCI)	65
Figure n°14: Répartition par année des variations de prix public réglementaire chez UBIPHARM-CI	66

Figure n°15: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon la variation du prix public réglementaire (DPCI)	67
Figure n°16: Répartition par année des variations de prix public réglementaire chez DPCI.....	68
Figure n°17: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon la variation du prix public de deux grossistes (UBIPHARMCI et DPCI)	69

INTRODUCTION

Avant qu'un médicament ne puisse être introduit sur un marché, il doit être évalué et approuvé par les autorités sanitaires. Il s'agit d'ailleurs d'un principe bien établi dans le monde entier.

En effet, la commercialisation du médicament en Côte d'Ivoire exige au préalable une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'Etat ivoirien a donc pris, le 21 décembre 1994, le décret n° 94-669 qui régit l'enregistrement et la dispensation des médicaments sur son territoire [1]. Ce décret définit un ensemble de conditions pour l'obtention d'un agrément ou Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), encore appelé visa. Ce visa peut être renouvelé selon les conditions soumises dans le décret. Toute modification des informations produites dans le dossier initial ayant donné lieu à l'AMM devra faire l'objet de mention à l'autorité nationale de régulation (ANR) qui est la Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DPML).

Afin de garantir la sécurité d'utilisation des médicaments autorisés à être mis sur le marché et de ralentir la propension des médicaments contrefaits ou de qualité inférieure en nette progression, l'Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA) a adopté en 2010 un règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.[2]

Le prix public du médicament est connu à l'enregistrement mais après sa mise sur le marché il peut subir des variations majeurs (hausse de prix) ou mineurs (baisse de prix). Les laboratoires titulaires sont tenus d'en faire part à l'autorité de réglementation. Après la mise sur le marché d'un médicament aucun contrôle n'est fait pour vérifier que le médicament respecte les procédures en vigueur. On observe en outre sur le marché une fluctuation du prix du médicament et une entrée massive de nouveaux médicaments en Côte d'Ivoire. En ce qui concerne le contrôle de la qualité du médicament à l'importation, il n'est pas réalisé de

façon systématique en Côte d'Ivoire [3]. Malgré tout le système régulation du médicament mise en place, le marché illicite subsiste toujours.

Une étude menée en 2012 sur le bilan de l'enregistrement des médicaments en Côte d'Ivoire au cours de la période 2008-2012 avait révélé que les médicaments de la classe infectiologie / parasitologie avec 33,9% étaient les plus représentés, La part des médicaments génériques enregistrés en Côte d'Ivoire était très importante et de 88% [4].

Notre choix s'est donc porté sur les médicaments antibiotiques enregistrés et vendus en Côte-d'Ivoire avec la mise en application du règlement de l'UEMOA en lieu et place du décret 94.

L'objectif général de notre étude était d'examiner le circuit d'enregistrement et de la commercialisation des médicaments antibiotiques en Côte d'Ivoire de 2008 à 2013.

Les objectifs spécifiques pour atteindre cet objectif étaient les suivants :

- Recenser et analyser globalement tous les médicaments antibiotiques enregistrés de 2008 à 2013 et commercialisés en 2013
- Analyser le statut réglementaire et commercial des antibiotiques
- Analyser les prix des antibiotiques réglementaires et ceux pratiqués sur le marché.

Notre travail s'articulera autour de deux grandes parties : la première portera sur la revue de la littérature sur les médicaments antibiotiques et la procédure d'homologation du médicament, la seconde présentera le matériel et les méthodes utilisés au cours de l'étude, les résultats et la discussion qui en découlent. Enfin une conclusion et la formulation de quelques recommandations.

Première partie:

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I: GENERALITES SUR LE MEDICAMENT

I. DEFINITIONS

Homologation

On entend par homologation l'ensemble des processus conduisant à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché à savoir, l'enregistrement, le renouvellement et les Variations.

Enregistrement

C'est la procédure conduisant à l'octroi d'une Autorisation de Mise sur le Marché à un médicament pour la première fois.

Variation

Elle correspond à toute modification ayant des répercussions sur l'activité du médicament (Annexe 2). Elle se subdivise en deux grands groupes :

- Variation majeure de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Le dossier est entièrement réexaminé par le Comité d'experts et la Commission nationale du médicament.

- Variation mineure de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Le dossier n'est pas réexaminé par la Commission nationale du médicament.

Renouvellement

Procédure conduisant à l'octroi d'une nouvelle Autorisation de Mise sur le Marché à un médicament dont l'autorisation de mise sur le marché précédente est arrivée à expiration.

Médicament générique ou multi source :

copie essentiellement similaire d'un médicament original encore appelé innovant, qui est la référence et qui n'est plus protégé par un brevet d'exploitation ; [5]

II. CONDITIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ D'UN MEDICAMENT

Le médicament ne peut être mis sur le marché qu'après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Chaque Etat a un ensemble de règles et procédures relatives à l'homologation du médicament.

En Afrique, la plupart des pays à l'instar de la Côte d'Ivoire possédait sa propre réglementation mais la tendance est maintenant à l'harmonisation de l'homologation des médicaments en Afrique(HHMA).Le but est d'améliorer l'accès aux médicaments en Afrique. Le moteur de cet effort d'harmonisation est la nécessité d'améliorer la disponibilité des produits pharmaceutiques et de répondre aux pressions du commerce international en offrant des règles techniques suffisamment complètes et uniformisées relatives à l'innocuité, à la qualité et à l'efficacité des médicaments. Le but recherché, en limitant les répétitions inutiles des étapes réglementaires, est d'accélérer les progrès thérapeutiques tout en réduisant les coûts de mise au point des médicaments [6].

L'enregistrement des médicaments en Côte d'Ivoire était régi suivant les dispositions légales successives suivante:

Loi n°65-250 du 04 aout 1965 portant modification d'articles du code de la santé publique relatif au régime des médicaments

Décret n°94-669 du 21 décembre 1994 portant enregistrement et dispensation des médicaments en Côte D'ivoire.

Depuis Janvier 2012 l'homologation des médicaments est régi par une norme communautaire, le Règlement n°06/2010/CM/UEMOA relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA.

II.1 Dispositions réglementaires du décret de 1994

Le décret 94-669 du 21 Décembre 1994 portant conditions d'enregistrement et de dispensation des médicaments fixe les conditions de l'enregistrement, de renouvellement, de variation et de dispensation des médicaments. [1]

D'abord une demande d'autorisation de mise sur le marché est adressée par le fabricant ou le titulaire au ministre en charge de la santé par le responsable de la mise sur le marché ivoirien.

La demande est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit.

A cette demande est joint, en trois exemplaires, un dossier technique, rédigé en français ou en anglais, comprenant:

- ❖ Le résumé du dossier comportant:
 - résumé des caractéristiques du produit,
 - Rapports experts.
- ❖ Un dossier pharmaceutique comportant:
 - la composition qualitative et quantitative des composants;
 - la description du mode de préparation;
 - le contrôle des matières premières, des produits intermédiaires de la fabrication, et des produits finis;
 - les résultats des essais de stabilité.
- ❖ Un dossier analytique comportant:
 - les méthodes utilisées pour procéder à Identification, aux dosages chimiques ou physico-chimiques ou au titrage biologique de ses éléments actifs;
 - les essais de stabilité et de conservation.
- ❖ Un dossier toxicologique et pharmacologique comportant:
 - les essais de toxicité (y compris embryofœtale et périnatale);
 - les essais d'innocuité;

- l'examen de la fonction reproductrice;
- L'étude de pharmacodynamie et de pharmacocinétique.
- L'étude du pouvoir mutagène ou cancérogène;
- ❖ Un dossier clinique comportant:
 - la méthodologie et le protocole des essais;
 - la présentation des résultats.
- ❖ Le bulletin d'analyse du lot de fabrication soumis à l'enregistrement.

Il est joint également un dossier administratif rédigé en français, en trois exemplaires, comportant:

- la preuve de l'enregistrement dans le pays d'origine;
 - le prix fournisseur hors taxe auquel le demandeur propose de céder le produit aux grossistes de Côte d'Ivoire ;
 - une fiche descriptive de la structure du prix de gros hors taxe du médicament, départ usine dans le pays d'origine, à la date de la demande. Le prix doit être libellé en francs CFA. Des données sur son évolution au cours des trois dernières années doivent être également fournies.
- Dans le cas où le médicament est pris en charge par les organismes de couverture sociale ou dont le prix est déterminé par l'administration du pays d'origine, un document officiel attestant la pratique de ce prix doit être produit dans le dossier
- le reçu de versement d'un droit d'enregistrement (par forme, par présentation et par dosage) dont le montant est fixé par décret.

Devrons être adressés simultanément à la demande, trente exemplaires (par forme par présentation et par dosage) du modèle destiné à la vente au public accompagné du projet de notice.

Lorsque la demande concerne un médicament générique, le dossier de demande rédigé en français ou en anglais, doit comporter :

- ❖ les résultats de l'étude de bioéquivalence ou de biodisponibilité, pour les produits dont la liste est fixée par arrêté du Ministre chargé de la Santé.
- ❖ un dossier chimique, pharmaceutique et biologique comportant:
 - la composition qualitative et quantitative des composants;
 - la description du mode de préparation;
 - Le contrôle des matières premières, des produits intermédiaires de la fabrication, et des produits finis;
 - les essais de stabilité;
 - le bulletin d'analyse du lot de fabrication soumis à l'enregistrement,
- ❖ le dossier administratif comportant:
 - la preuve de l'enregistrement dans le pays d'origine ou, à défaut, tout document, émanant du demandeur, justifiant l'absence d'enregistrement
 - le reçu de versement d'un droit d'enregistrement (par forme par présentation et par dosage) dont le montant est fixé par décret.

La commission d'enregistrement analyse la demande et émet un avis dans un délai maximum de trois mois.

La présidence de la commission est assurée par le représentant du ministre chargé de la santé. En cas d'absence de celui-ci, il est automatiquement suppléé par le Directeur chargé de la Pharmacie et du Médicament. Le secrétariat est tenu par la Direction chargée de la Pharmacie et du Médicament.

Après l'octroi du visa d'enregistrement, toute modification des éléments énumérés dans le dossier technique est interdite.

Les demandes de modification introduites à cet effet sont instruites dans les mêmes conditions que pour l'octroi du premier enregistrement.

Toutefois, le Ministre chargé de la Santé peut dispenser le demandeur de la production des certaines indications ou justifications, lorsque, eu égard à la modification envisagée, ces nouvelles indications ou justifications seraient manifestement sans objet.

L'enregistrement des médicaments est soumis à renouvellement tous les cinq ans. La demande de renouvellement doit être déposée six mois avant la date d'expiration du visa .Elle est instruite et prononcée dans les mêmes formes que celles du premier enregistrement.

Si le titulaire du visa d'enregistrement atteste qu'à sa connaissance aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande initiale, il n'est pas tenu de produire un nouveau dossier.

La demande de renouvellement est obligatoirement accompagnée d'un nouveau versement du droit d'enregistrement.

Le non-respect de la procédure de renouvellement dans les délais entraîne le retrait automatique du visa.

Le Ministre chargé de la Santé peut, par décision motivée, suspendre pour une période ne pouvant pas excéder un an, ou retirer un visa d'enregistrement. La décision de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire du visa ait été invité à fournir ses explications

II.2 Harmonisation de la réglementation de l'UEMOA

Aucun produit pharmaceutique à usage humain ne peut être mis sur le marché à titre gratuit ou onéreux dans un Etat membre de l'UEMOA, s'il n'a au préalable obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché.

Selon le décret de l'UEMOA, l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un produit pharmaceutique à usage humain est sollicitée auprès du Ministre en charge de la Santé. La demande introduite à cette fin est déposée auprès de l'autorité de réglementation, accompagnée du récépissé de paiement des redevances. [5]

Le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché au format CTD (Common technical document) est composé de cinq modules organisés ainsi qu'il suit :

- ❖ Un dossier administratif ou Module 1, qui comprend :
- ❖ Un dossier technique comprenant les modules suivants :
 - Module 2 ou résumé du dossier technique ;
 - Module 3 ou dossier qualité ;
 - Module 4 ou dossier non clinique comprenant la documentation pharmacologique et toxicologique sur le produit pharmaceutique ;
 - Module 5 ou dossier clinique comprenant la documentation clinique, les données de bioéquivalence ou des tests de dissolution lorsqu'il s'agit d'un médicament sous dénomination générique.

➤ **Enregistrement d'une spécialité pharmaceutique**

- Module 1 : dossier administratif
- Module 2 : Résumé du dossier technique
- Module 3 : dossier qualité
- Module 4 : dossier non clinique
- Module 5 : dossier clinique

➤ **Enregistrement d'un générique pharmaceutique**

- Module 1 : dossier administratif
- Module 2 : Résumé du dossier technique
- Module 3 : dossier qualité
- Module 5: dossier clinique

Pour les produits pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une évaluation par une autorité de réglementation pharmaceutique appartenant au groupe ICH, et également ceux ayant été pré qualifiés par l'organisation mondiale de la santé (OMS), un dossier dit abrégé sera exigé: **Modules 1,2 et 3**

Le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché doit faire l'objet d'une évaluation administrative par l'autorité de réglementation pharmaceutique.

Toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché doit faire l'objet d'une évaluation technique préalable par un Comité d'experts, suivie de la validation par la Commission nationale du médicament à usage humain.

Dans chaque Etat membre, l'autorité de réglementation pharmaceutique est l'organisme responsable de l'homologation des produits pharmaceutiques et des autres activités réglementaires en rapport avec les produits pharmaceutiques à usage humain.

Cet organisme est chargé d'instruire et de suivre les dossiers de demande d'homologation des produits pharmaceutiques.

Chaque Etat membre met en place une Commission nationale du médicament chargée, d'une part, de valider les travaux du Comité d'experts, et d'autre part, de donner un avis définitif sur :

- les dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché ;
- les suspensions temporaires d'Autorisation de Mise sur le Marché ;
- les projets de retrait définitif de l'Autorisation de Mise sur le Marché ;
- les variations de l'Autorisation de Mise sur le Marché ;
- les transferts de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Les activités de la Commission nationale du médicament sont coordonnées par l'autorité de réglementation pharmaceutique.

La durée de validité d'une Autorisation de Mise sur le Marché est de cinq (5) ans.

II.2.0 Description des principales étapes

➤ La réception du dossier de demande d'homologation:

Pour toute demande d'homologation une attestation de dépôt de dossier est délivrée par l'ANRP lors de la réception de dossier.

➤ Analyse et évaluation du dossier de demande d'homologation:

❖ Analyse et évaluation administrative du dossier

Il s'agit à partir d'une check liste, permettant d'apprécier la conformité du dossier. Les dossiers complets sont envoyés au comité d'expert pour être évalués. Les dossiers incomplets seront inscrits à l'ordre du jour de la commission nationale d'homologation pour constat et avis.

❖ Analyse et évaluation technique du dossier

Il s'agit de l'évaluation de la qualité du produit soumis à une demande d'homologation

A cette étape, les dossiers seront évalués par un expert membre du comité d'experts sur la base d'un guide d'évaluation.

➤ La Commission d'enregistrement du médicament

Les rapports administratif et technique sont soumis à l'appréciation de la commission d'enregistrement du médicament qui émet un avis. Ces avis sont de plusieurs ordres :

- Accepté

- Ajourné (un complément d'information est notifié au demandeur)
- Rejet avec la possibilité de recours une seule fois

La commission statuera essentiellement sur les critères de référence déjà fixés.

La durée de traitement d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ne peut excéder 120 jours.

Toutefois, lorsqu'une information est souhaitée par les comités d'évaluations du dossier, une fenêtre sera observée durant cette période, et le décompte des 120 jours reprendra lorsque les informations auront été transmises à l'autorité de réglementation par le demandeur (**Figure n°1**).

II.2.1 Arrêt de commercialisation :

L'arrêt de commercialisation d'un médicament peut survenir pour diverses raisons :

- résultats de pharmacovigilance : effets secondaires ou indésirables majeurs, non-respect des règles de fabrication, etc.
- raisons propres au laboratoire : apparition de génériques, apparition de molécules plus efficaces, faillite du laboratoire [7].

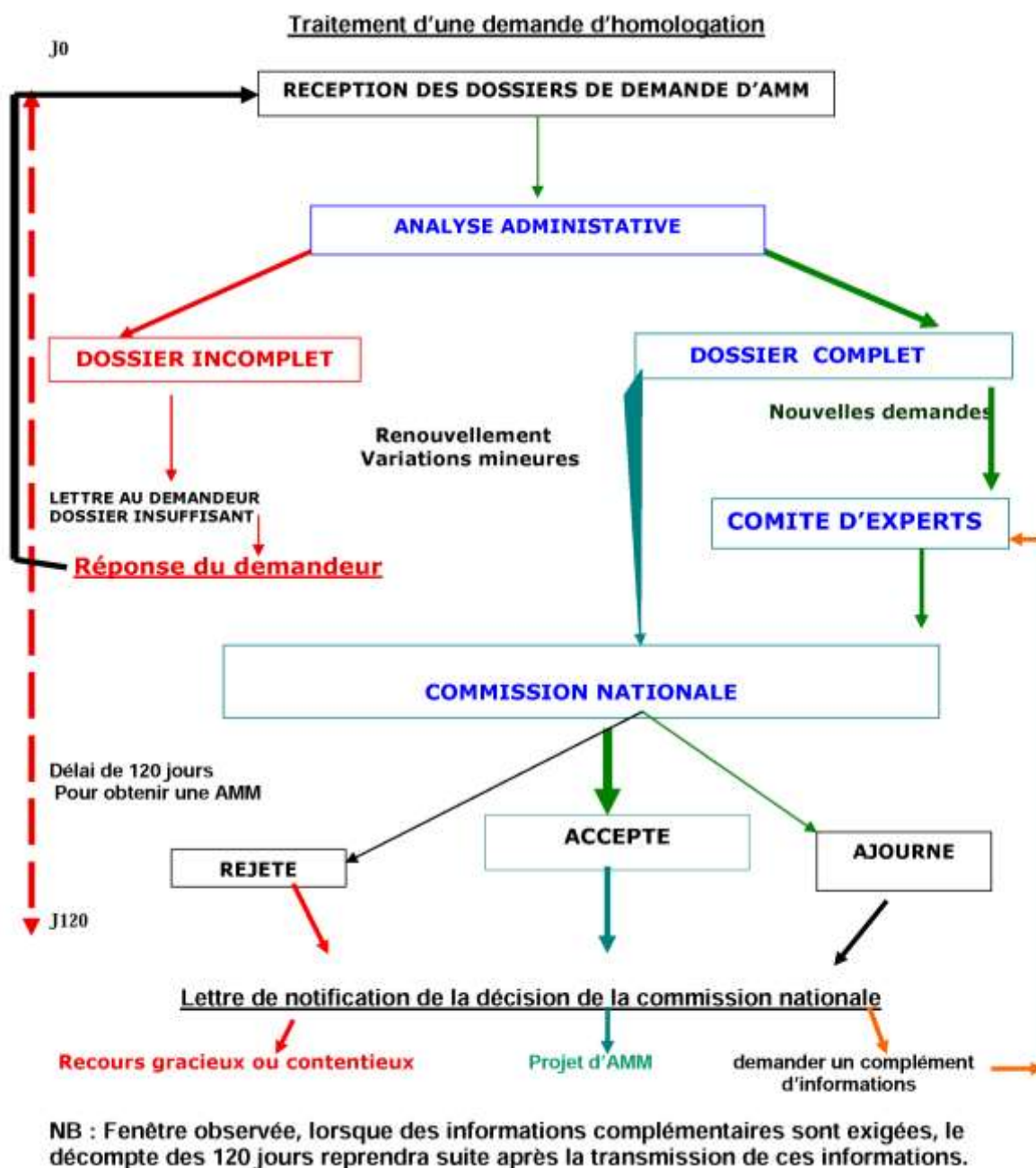


Figure n°1: Procédure de traitement d'une demande d'homologation [8]

III. ORGANISATION DE LA COMMERCIALISATION DES MEDICAMENTS EN COTE D'IVOIRE

Après obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le médicament sera commercialisé selon un circuit de distribution bien défini à deux branches à savoir le secteur public et le secteur privé.

Le marché pharmaceutique ivoirien est approvisionné par l'importation de médicaments des divers continents (90%) et la production locale (10%).[9]

Deux catégories de structures sont chargées de l'importation des médicaments ; la Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique (ex-PSP) pour le public (figure n°2) et les grossistes répartiteurs privés : UBIPHARM-CI, DPCI, COPHARMED, TEDIS PHARMA (Figure n°3).

Selon le secteur, les officines privées de pharmacie ou les pharmacies des structures sanitaires publiques constituent le dernier acteur de la commercialisation du médicament.

Outre ce circuit régit par ces structures, on note des importations directes par les officines de pharmacie et de l'existence de circuits parallèles.

III.1 Dans le Secteur public

L'approvisionnement dans le secteur public est assuré par l'ex Pharmacie de la Santé Publique (ex-PSP) sur la base d'une liste Nationale des Médicaments Essentiels et des Consommables Médicaux. Devenu depuis 2013 Nouvelle PSP Côte d'Ivoire (NPSP), Association Sans But Lucratif (ASBL) ; l'État de Côte d'Ivoire assure à la Nouvelle PSP Côte d'Ivoire, le monopole de la distribution des produits pharmaceutiques aux établissements sanitaires publics par convention en date du 21 novembre 2013 et approuvée par le décret N°2013-792 du 20 novembre 2013. L'ex PSP était une structure de type EPIC (Etablissement Public national à caractère Industriel et Commercial) organisée selon les termes

du Décret n°2002-334 du 13 juin 2002. L'ex Pharmacie de la Sante Publique avait pour missions de :

- (i) Centraliser, programmer et effectuer les approvisionnements en médicaments vaccins, contraceptifs et consommables médicaux et de laboratoire et en matériels techniques nécessaires au fonctionnement des formations sanitaires publiques et des structures ou organisations participant au service public sanitaire;
- (ii) Organiser la distribution de ces produits dans les formations sanitaires ;
- (iii) Organiser et gérer le recouvrement des coûts de ces produits auprès des usagers des formations sanitaires selon la réglementation en vigueur ;
- (iv) Fabriquer et conditionner certains médicaments ;
- (v) A titre exceptionnel, approvisionner des structures sanitaires et des officines de pharmacie privées en stupéfiants et d'autres médicaments dont la liste sera fixée par arrêté du ministre chargé de la Sante Publique.

L'ex **PSP**, était le principal fournisseur des établissements sanitaires publics en Côte d'Ivoire. Ceux-ci avaient une obligation de s'y approvisionner à hauteur de 75% (Centres Hospitaliers Universitaires) et 100% (autres formations sanitaires) de leurs besoins. L'ex PSP avait donc le quasi-monopole de la distribution des produits pharmaceutiques dans ces établissements qui constituaient la totalité de son chiffre d'affaires en l'absence d'une collaboration effective avec le secteur privé de la distribution.

L'ex PSP bénéficiait également d'appui en médicaments, d'organismes tels que le PEPFAR, le Fonds mondial, les organismes du système des Nations Unies.

L'ex PSP ne disposant pas de succursales départementales de distribution avait renforcé sa logistique pour assurer les livraisons. Malgré cela des ruptures de stock étaient encore à déplorer au niveau de certains établissements sanitaires. C'est en cela que ces établissements sanitaires publics sont autorisés par l'ex PSP dans le cadre d'une procédure, dénommée « Procédure hors PSP », à

s'approvisionner auprès des structures privées. Cependant, il est à déplorer que cette dérogation ne se fait pas toujours dans le respect de cette procédure sus-citée.

Les procédures d'achats de l'ex PSP comprennent l'appel d'offres international et la consultation restreinte. Une part limitée des produits est cependant acquise par achat de gré à gré. Les médicaments sont commandés sous Dénomination Commune Internationale(DCI) dans la Liste Nationale des Médicaments Essentiels.

Environ 20 % des commandes sont effectuées auprès des fabricants locaux qui participent aux appels d'offres au même titre que les fournisseurs extérieurs. Ils bénéficient toutefois des avantages de la préférence nationale ou sous-régionale tels que recommandés par les Ministres de la Sante de la zone franc CFA depuis décembre 1999.

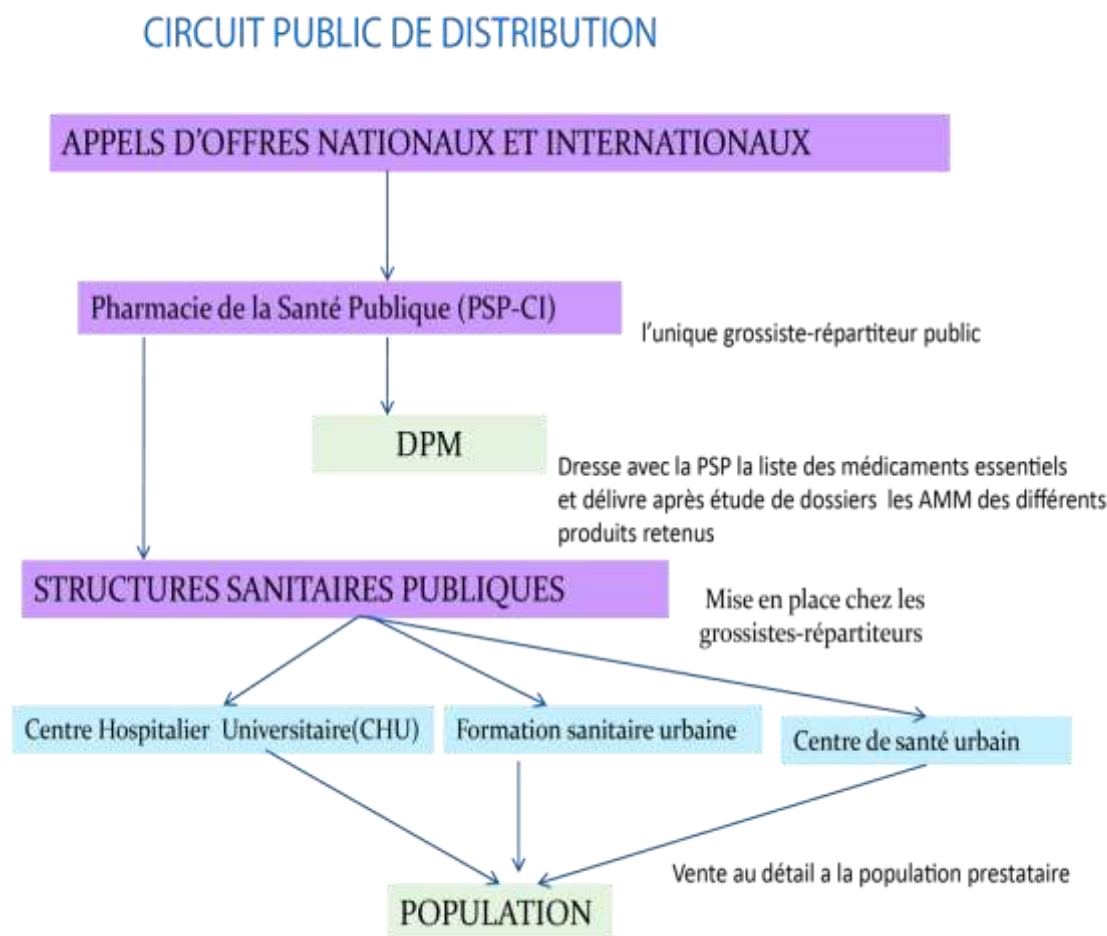


Figure n°2 : circuit public de distribution de produit pharmaceutique
[10]

III.2 Le secteur privé de la distribution

➤ Les grossistes répartiteurs

L'approvisionnement des officines privées de pharmacie dans le secteur pharmaceutique privé est assuré par 04 grossistes répartiteurs: UBIPHARM-CI, Distribution Pharmaceutique de Cote d'Ivoire (DPCI), COPHARMED, TEDIS PHARMA, le plus récent. Ils disposent tous d'agences régionales.

Les chiffres d'affaires en 2007 sont respectivement pour les 03 premiers de 49 milliards de FCFA (soit 51%), 26 milliards de FCFA (soit 27%) et 21 milliards de FCFA (22%).

Outre les officines privées, Les grossistes répartiteurs approvisionnent accessoirement des structures sanitaires privées (polycliniques...) qui détiennent des autorisations expresses du MSHP. Ils distribuent aussi bien des spécialités de marque que des génériques dont la part demeure encore faible (**Figure n°4**).

➤ **Les officines de pharmacie**

Le nombre de ces officines de pharmacie privées est passé de 350 en 1995 à 689 en 2007, soit environ 95% d'augmentation en dix ans ; puis à 833 en 2015. Cependant, malgré une couverture nationale, l'on observe une forte concentration des officines de pharmacie dans la région d'Abidjan (60.52%) (Capitale économique regroupant plus de 80% des installations industrielles du pays) avec en 2007, 417 officines sur les 689 au total.

Le réseau des grossistes répartiteurs privés permet un approvisionnement rapide et régulier de l'ensemble des pharmacies. Ce qui assure de manière satisfaisante une disponibilité effective des médicaments sur le territoire national. Le taux de rupture observé oscille entre 5 et 10% et est en général de courte durée (en moyenne 10 jours).

III.3 Le secteur des ONG et structures confessionnelles

Selon la réglementation en vigueur, ce secteur s'approvisionne majoritairement en médicaments essentiels génériques soit par des dons respectant les directives de l'OMS en la matière, soit par des achats auprès de la PSP et des officines privées. Malheureusement, les dons reçus par ce secteur et ces circuits d'approvisionnement se font souvent en dehors des termes de cette réglementation (Ministère de la santé et de l'hygiène publique 2009).



Figure n°3 : circuit privé de distribution de produits pharmaceutique [10]

III.4 Le secteur informel

Le marché parallèle du médicament avec ses multiples conséquences en matière de santé publique (échecs thérapeutiques, intoxications, résistances aux antibiotiques) et de déperdition fiscale, a pris une ampleur inquiétante. Il est estimé à environ un tiers du marché du médicament.

Le marché pharmaceutique illicite est difficile à évaluer, compte tenu du nombre de transactions clandestines. Les lieux de ventes sont dispersés à travers tout le pays mais le plus grand marché est celui de Roxy, situé à Abidjan (dans la commune d'Adjamé). Ces opérateurs sont constitués pour la plupart d'analphabètes, de commerçants, de femmes, d'enfants, d'artisans, et paradoxalement aussi de professionnels de santé à la retraite, d'étudiants tous profils confondus.

Ce marché illicite a pu se développer pour différentes raisons :

- La disponibilité insuffisante des médicaments dans le secteur public;
- L'inaccessibilité financière dans le secteur privé, liée à l'augmentation de la pauvreté des populations depuis la crise;
- La facilité d'accès au marché illicite : les médicaments sont jugés moins chers ; l'accès à ces médicaments semble plus facile (proximité du lieu de travail, sans nécessité d'ordonnances, vente à l'unité et vente à crédit);
- la culture du recours à l'informel ;
- le manque d'information et d'éducation à la santé ;
- l'absence d'une réelle volonté politique notamment marquée par la passivité des juridictions compétentes à réprimer ce phénomène.

Les portes d'entrée des produits pharmaceutiques dans le circuit informel en Côte d'Ivoire sont multiples et constituées par certains pays limitrophes, mais aussi par le détournement des médicaments du circuit officiel de distribution. En effet, la majeure partie de ce marché serait constituée d'importations illicites, d'achats chez les grossistes, chez les producteurs légaux et dans les officines. Il faut ajouter les détournements dans les établissements publics et privés, les médicaments provenant de collectes de médicaments récupérés et les échantillons médicaux. Un document de stratégie nationale de lutte contre le marché illicite des produits pharmaceutiques a été adopté par le gouvernement en 1997 avec la création d'un Comité National de Lutte contre le Trafic illicite et la contrefaçon des médicaments, mis en place en 1998 à l'issue d'une communication en Conseil des Ministres. Des ateliers ont été organisés par le ministère de la sante visant la sensibilisation des agents de la douane, des eaux et forêts, de la police, de la gendarmerie et de la répression des fraudes. Un document de projet budgétisé, prenant en compte tous les volets de prévention, de sensibilisation, d'information et de répression, a été produit.

Ce projet a connu un échec dans son application en raison de la non-participation effective de toutes les parties prenantes. Ce phénomène constituant un grave problème de santé publique, un nouveau plan de lutte contre ce fléau est en cours d'élaboration et d'adoption avec de multiples actions (Ministère de la santé et de l'hygiène publique 2009).

III.5 La fixation du prix du médicament

D'une manière générale, les prix des médicaments sont homologués. Les prix des médicaments dans le secteur privé sont définis par Décret n°94-667 du 21 Décembre 1994 fixant les conditions d'acquisition des médicaments et régime des prix des médicaments. Globalement, la plupart des médicaments importés dans l'UEMOA sont exonérés de la TVA et des droits de douane. Les seules

taxes qui persistent sont les prélèvements communautaires de solidarité (PCS) de l'UEMOA (1%) et de la CEDEAO (0,5%) et la redevance statistique (1%) pour financer le système de contrôle douanier. Les taux de marge bénéficiaire applicables aux différentes spécialités sont respectivement de 14% pour le grossiste répartiteur et 32,6% pour l'officine de pharmacie. Le coefficient multiplicateur utilisé pour obtenir le prix de vente en FCFA, à partir du prix grossiste hors taxes (PGHT), est de 1.99 pour les produits importés et de 1.76 pour les productions locales (cf. Tableau I). Les modalités de fixation des prix définies par Décret distinguent les spécialités de référence, les génériques et les produits fabriqués localement.

Spécialités de référence: les marges commerciales des grossistes et des officines ont été appliquées au prix de revient, ce qui correspond au PGHT multiplié par un coefficient unique pour le secteur privé commercial.

Produits génériques: Le système de rémunération est identique à celui des spécialités de référence. Depuis plusieurs années, les professionnels et les gouvernements recherchent un système de rémunération plus incitatif, afin de favoriser la promotion du générique dans le secteur privé [9].

Pour le secteur public, la procédure d'achat par appel d'offres permet une mise en concurrence des soumissionnaires au niveau des prix et de la qualité des médicaments.[9]

Tableau I: Marges de distribution dans les filières publique et privée de Côte d'Ivoire (Ministère de la santé et de l'hygiène publique 2009)

	Filière publique		Filière privée	
	Produit importé	Fabrication locale	Produit importé	Fabrication locale
Prix FOB =PGHT= Prix grossiste hors taxe France	--	DDU	PGHT	PGHT
Taux de passage FOB à CIF (produit rendu Abidjan)	DDU (Prix appel d'offre)	--	CAF (PGHT + frais Transport, transit France, assurance)	--
Prix de revient (DDU ou CAF + droits de douanes + PSP frais de transit)	PR (DDU + frais douanes) 28%	(DDU)	PR (CAF + frais de douanes + transit local)	(PGHT)
Marge de distribution Grossiste (PSP et Privés)	(PR x 1.28)	28%	14% (PR x 1.14)	14%
Taux de marge de détaillants (Centre de santé périphériques + officines privées)	10%	10%	32,60%	32,60%

DDU: Deliver Duty Unpaid
CIF: Count Insurance Freight

FOB: Free On Board
CAF: Cout Assurance Fret **PR:** Prix de Revient

Secteur privé : Médicaments importés Production locale	PGHT X 1,99 = Prix public PGHT X 1.761 = Prix public
Taxe communautaire UEMOA sur les importations tous types	Taxe 1.5% Taxe statistiques 1%

CHAPITRE II: GENERALITE SUR LES ANTIBIOTIQUES

I. RAPPEL SUR LES ANTIBIOTIQUES

I.1 L'antibiotique

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est à dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique et qui est capable d'inhiber la multiplication (bactériostatique) ou de détruire d'autres micro-organismes (bactéricides) [11], [12].

Les antibiotiques sont définis par leur :

- activité antibactérienne (spectre d'activité)
- toxicité sélective (mode d'action)
- activité en milieu organique (pharmacocinétique)
- bonne absorption et diffusion dans l'organisme (D.YALA et coll. 2001).

La bactérie est un être unicellulaire (procaryote) de petite taille, de morphologie variable qui présente des caractéristiques propres. La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 μm . Le poids d'une bactérie est d'environ 10-12g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycane (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).[13]

I.2 Mode d'action et critère de classification des antibiotiques

I.2.0 Mode d'action des antibiotiques

On distingue les antibiotiques bactériostatiques et bactéricides. Les premiers inhibent uniquement la croissance des microorganismes. L'induction d'une réponse immunitaire est nécessaire pour éliminer le pathogène. Les seconds les détruisent et peuvent être utilisé même quand le patient est immunodéficient.

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie (Figure n°4).

Ils agissent par :

- **Toxicité sélective au niveau de la Synthèse** de la paroi bactérienne, Membrane cytoplasmique, Synthèse des protéines, Acides nucléiques.
- Inhibition compétitive

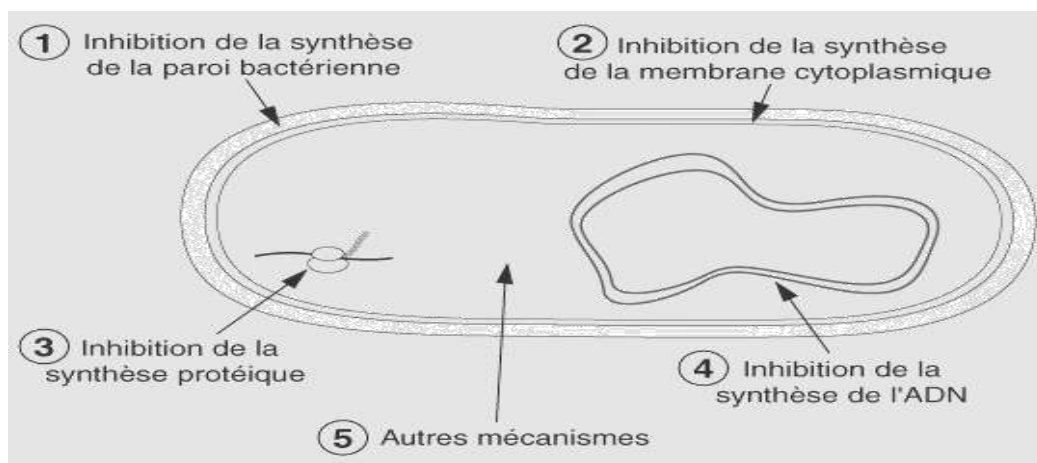


Figure n°4 : Mode d'action des antibiotiques [14]

I.2.0.1 *Action sur la paroi bactérienne*

La synthèse des mucopeptides de la paroi bactérienne est perturbée par l'inhibition de certaines enzymes: peptido-glycane-synthétase, transpeptidase, etc. Les bêtalactamines, la cyclosérine, la bacitracine, la vancomycine agissent par ce mécanisme, de préférence sur les bactéries jeunes dont la paroi est en cours d'édification. Les Cocci Gram + dont la paroi est riche en mucopeptides sont plus sensibles que les Cocci Gram –.

I.2.0.2 *Action sur la membrane cytoplasmique*

Certains antibiotiques se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique, entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane. Ils opèrent comme les agents tensioactifs cationiques. Les constituants cellulaires s'échappent du cytoplasme bactérien, ce qui provoque la mort de la

cellule. La polymyxine, la colistine, la bacitracine, la tyrothricine, qui sont des polypeptides cycliques à caractère basique, agissent ainsi.

I.2.0.3 Action sur la réplication de l'ADN

L'actinomycine D, les rifamycines, l'acide nalidixique perturbent la réplication de l'acide désoxyribonucléique.

I.2.0.4 Action sur la traduction de l'ARN messenger

L'ARN messenger ou l'ARN de transfert sont les cibles des antibiotiques et les mécanismes de traduction de l'ARN messenger sont troublés. La streptomycine et les aminosides se fixent sur la sous-unité ribosomale 30 S, les tétracyclines, le chloramphénicol, les macrolides interviennent de diverses manières sur la sous unité ribosomale 50 S.

I.2.0.5 Action sur le métabolisme intermédiaire

La cyclosérine, les bêtalactamines, les sulfamides, l'acide para-aminosalicylique, le triméthoprim et l'isoniazide inhibent un système enzymatique (dihydrofolate réductase, mycolate synthétase, etc.).

Importance de la pharmacocinétique

Seule la forme de l'antibiotique non liée aux protéines plasmatiques ou tissulaires est active. La concentration sanguine ne reflète pas directement la concentration tissulaire. La diffusion dans l'organisme est hétérogène, les barrières intestinale, placentaire, hémato-méningée agissant de diverses manières.

Sensibilité et résistance aux antibiotiques

Certains germes sont plus sensibles à certains antibiotiques qu'à d'autres:

Cocci Gram + sensibles à la pénicilline G, Salmonelles sensibles au chloramphénicol, etc. En recherchant les germes sensibles, on établit le spectre d'activité de l'antibiotique.

La résistance aux antibiotiques peut être spontanée ou acquise. La résistance acquise peut être limitée à un seul antibiotique ou concerner plusieurs d'entre eux (résistance croisée). La résistance est croisée pour une même famille d'antibiotiques.

La résistance acquise survient par mutation chromosomique ou par transfert extra-chromosomique (résistance plasmidique).[15]

I.2.1 Critères de la classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon se fait selon :

Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)

Mode d'action : action sur la paroi, la membrane cytoplasmique, la synthèse des protéines, la synthèse des acides nucléique

Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)

Nature chimique : Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (exemple : cycle β -lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse.

La classification selon la Nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (β -lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.).[14]

II. FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

La classification suivante selon la nature chimique est la plus fréquemment rencontrée:

Bétalactamines: pénicillines et céphalosporines;

Aminosides: streptomycine, Gentamicine, etc.;

Chloramphénicol et thiamphenicol;

Cyclines: tétracyclines, doxycycline, etc.;

Macrolides et apparentés: érythromycine, oléandomycine, etc.;

Polypeptides cycliques: Polymyxine, etc.;

Rifamycines: rifampicine;

Antibiotiques divers.

II.1 Bétalactamines : Bactéricides

Il s'agit d'une famille qui comprend 4 groupes majeurs :

Les **pénames** (pénicillines), les **pénèmes**, les **céphèmes** (céphalosporines, céphamycines et oxacéphèmes) et les **monobactames** (β -lactamines monocycliques).

II.1.0 Les pénames

Les pénicillines peuvent être extraites à partir de nombreuses espèces de *pénicillum* et *aspergillus* (champignons).

II.1.0.1 *Benzyl pénicilline : Pénicilline G*

Cet antibiotique a été découvert en 1921 par A. Fleming, il a été introduit en thérapeutique humaine en 1941. Il est produit par fermentation d'un champignon (*pénicillumnotatum* ou *pénicillumchrysogenum*).

Spectre d'activité : Etroit

Cocci Gram + : Streptocoques surtout groupe A, C, G et B, Pneumocoques.

Les Staphylocoques sont résistants à un pourcentage supérieur à 99%.

Cocci Gram- : Neisseria (surtout le méningocoque).

Bacilles Gram+: Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Bacillus, Anaérobies.....

La **pénicilline G** est inactive sur les bacilles à Gram – et sur les souches productrices de pénicillinases (enzymes produites par certaines souches bactériennes et qui inactivent les pénicillines).

II.1.0.2 *Pénicillines M : Pénicillines antistaphylococcique*

Molécules : Méthicilline, oxacilline, dérivés de l'oxacilline (Isoxazolyl-pénicillines) : cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline.....

Spectre d'activité : Staphylocoque (Cocci Gram+) sensible, Staphylocoque producteur de pénicillinase (résistant à la pénicilline). Il existe des Staphylocoques résistants à ces antibiotiques (pénicilline M), ce sont des souches **MRSA+** (Méthicillin-Resistance Staphylococcus Aureus).

II.1.0.3 *Pénicillines A: Spectre large*

II.1.0.4 *Aminopénicillines:*

Molécules : ampicilline et ses dérivés (bacampicilline, métampicilline.....), amoxicilline, épicilline

Spectre d'activité : élargi à certains bacilles à Gram-. Ces molécules sont inactivées par les pénicillinases.

Les Aminopénicillines sont inactives sur le groupe Klebsiella, Enterobacter et Serratia et sur *pseudomonas aeruginosa*.

II.1.0.5 *Carboxy-pénicillines :*

Molécules : carbénicilline, ticarcilline

Spectre d'activité : Ces deux antibiotiques sont actifs sur les bacilles à Gram-résistants à l'ampicilline mais surtout sur les *Pseudomonas* (*Pseudomonas aeruginosa*).

L'activité de la ticarcilline est supérieure à celle de la carbénicilline.

II.1.0.6 *Acyl-amino-pénicillines* :

Molécules : azlocilline, mézlocilline, pipéracilline

Spectre d'activité : Elargi à certains bacilles à Gram-

Ces molécules sont actives sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur certaines souches productrices de céphalosporinases (enzymes produites par certaines souches bactériennes et qui inactivent les Céphalosporines).

II.1.0.7 *Amidino-pénicillines* :

Molécules : mécillinam, pivmécillinam (libère du Mécillinam in vivo).

Spectre d'activité : Actifs uniquement sur les bacilles à Gram- .

II.1.0.8 *Inhibiteurs de β -lactamases* :

Activité antibactérienne faible, inhibe la majorité des pénicillinases.

Molécules : Sulbactam (utilisé en association avec une β -lactamines),

Acide clavulanique (utilisé en association avec une β lactamines)

* amoxicilline+ Acide clavulanique

* ticarcilline + Acide clavulanique

II.1.0.9 *Carbapénèmes* :

Molécules : imipénème =N-formimidoyl-thiénamycine

Spectre d'activité : Large , grande stabilité vis à vis de diverses β lactamases (pénicillinases, céphalosporinases, β lactamases à spectre élargi...)

II.1.1 Céphèmes

En général les céphèmes, céphamycines et oxacéphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en **céphalosporines** et classés selon leur activité antibactérienne en 3 générations. Ce sont des dérivés semi-synthétiques de la céphalosporine C, antibiotique naturel produit par *Céphalosporium acremonium*.

Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

II.1.1.1 *Céphalosporines de 1ère génération*

Injectables, instables métaboliquement : Céfalotine, céfacétrile, céfapirine

Injectables, stables métaboliquement : Céfaloridine, céfazoline

Céphalosporines orales: céfalexine, céfradine, céfadroxil....

Les Céphalosporines de 1ère génération sont relativement résistantes aux pénicillinases; détruites par les céphalosporinases.

Spectre d'activité : Actifs sur les bacilles à Gram -, inactifs sur Pseudomonas.

II.1.1.2 *Céphalosporines de 2ème génération*

Injectables: céfoxitine (c'est une Céfamycine), céfuroxime, céfamandole

Spectre d'activité : Résistance à certaines Céphalosporinases, inactifs sur Pseudomonas.

II.1.1.3 *Céphalosporines de 3ème génération*

Injectables: céfotaxime, céftizoxime, céftriaxone, latamoxef (Oxacephem)

Orales: céfixime, ceftazidime, Cefsulodine (Actifs sur Pseudomonas)

Spectre d'activité : Large spectre

Ce sont des antibiotiques à large spectre, ils agissent aussi bien sur les bactéries à Gram- que sur les bactéries à Gram+ (Pneumocoque), certains sont actifs sur Pseudomonas. Les Entérocoques sont naturellement résistants.

II.1.2 Monobactames

Molécule : aztreonam

Spectre d'activité : Actif uniquement sur les bacilles à Gram- (y compris *Pseudomonas aeruginosa*)

II.2 Aminosides (Aminoglycosides): Bactéricides

Molécules :

Groupe de la streptidine: streptomycine, dihydrostreptomycine (Injectable)

Groupe de la 2-désoxystreptamine:

substitué en position 4 et 5: néomycine, paromomycine, framycétine(voie locale), élaborés par Streptomyces.

substitué en position 4 et 6:

*Sous groupe de la kanamycine et de ses dérivés: kanamycine, tobramycine, amikacine

*Sous groupe de la gentamicine: gentamicine, sisomycine, nétilmicine

Aminocyclitol:

*spectinomycine

Son usage est limité au traitement des infections gonococciques (Gonocoque)

Spectre d'activité :Cocci et bacilles à Gram+ (sauf les Streptocoques), Cocci et bacilles à Gram-, Mycobactéries (streptomycine, kanamycine).

Les bactéries anaérobies sont résistantes.

Les aminosides sont le plus souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques (β lactamines).

II.3 Groupe « MLS » (Macrolides-Lincosamides- Streptogramines)

Les Macrolides, Lincosamides et Streptogramines (synergistines) sont des antibiotiques distincts chimiquement mais rassemblés dans un même groupe. Ceci est justifié par le fait que leurs modes d'action sont proches.

II.3.0 Les Macrolides: Bactériostatiques

Molécules : érythromycine, oléandomycine, kétolide: télithromycine (dérivé de l'érythromycine), azalides: azithromycine, josamycine, spiramycine, midécamycine Spectre d'activité: spectre assez comparable à celui de la pénicilline G

Cocci Gram + (staphylocoque, streptocoque...), Cocci Gram- (Neisseria), Bacilles à Gram+ (*Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus*), certains bacilles à Gram- (campylobacter.....), certains anaérobies..... Ils sont inactifs sur les entérobactéries (bacilles à Gram –) et sur pseudomonas.

II.3.1 Lincosamides : Bactériostatiques

Molécules : lincomycine, clindamycine

Spectre d'activité: Cocci Gram + (staphylocoque, streptocoque...), Bacilles Gram+ (*Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*). Les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques (CG+) et les Neisseria (CG-).

II.3.2 Streptogramines:

Mélange de deux composés: Streptogramines A+B

Pristinamycine

virginiamycine

Spectre d'activité: les Streptogramines sont utilisés essentiellement comme anti-staphylococcique. Ils sont actifs sur les bactéries à Gram+.

II.4 Tétracyclines: Bactériostatiques

Molécules :

Composés naturels: oxytétracycline (voie IM), chlortétracycline (voie IM)

Composés de synthèse: Doxycycline (VO/ IV), Minocycline (VO)

Spectre d'activité: Large spectre

Bactéries Gram+ et -, bactéries à multiplication intracellulaire (Chlamydia, Brucelles, Rickettsies, Mycoplasmes...). Ils possèdent une bonne diffusion tissulaire.

II.5 Phénicolés: Bactériostatiques

Molécules : chloramphénicol (V. locale, VO), thiamphenicol (IM, IV), hémisuccinate de chloramphénicol (IM, IV)

Spectre d'activité: Large spectre (bactéries Gram+ et -)

Ils sont utilisés dans le traitement de la fièvre typhoïde (*Salmonella typhi*)

II.6 .Quinolones et fluoroquinolones: Bactériostatiques

La première molécule des quinolones est acide nalidixique (Negram®). Depuis, plusieurs molécules ont été synthétisées pour exalter le pouvoir antibactérien et améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques. Schématiquement on peut classer les quinolones sur la base de l'étendue du spectre antibactérien et la nature fluorée ou non du squelette en deux groupes :

- Les quinolones de première génération
- Les quinolones de deuxième génération(Fluoroquinolones)

II.6.0 Quinolones :

Molécules : acide nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique, fluméquine

Spectre d'activité: Etroit, limité aux bactéries à Gram négatif à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*.

II.6.1 Fluoroquinolones:

Molécules :péfloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin,moxifloxacin

Spectre d'activité: Large

Bacille à Gram- (Entérobactéries, pseudomonas), Cocci à Gram+ (Staphylocoques), anaérobies strictes, Mycobactéries.

II.7 Antibiotiques polypeptidiques (Polymyxine):

Bactériostatiques à faible doses et bactéricides à forte doses.

Molécules : Cinq classes chimiques (A B C D et E) constituent cette famille.

Seuls deux dérivés sont utilisables en thérapeutique:

La Polymyxine B (isolée à partir de *Bacillus polymixa*)

La Polymyxine E ou colistine (isolée à partir de *Bacillus polymixa varcolistinus*)

Spectre d'activité: Etroit

Bacilles à Gram- sauf les bactéries suivantes (Entérobactéries) qui sont naturellement résistantes: proteus, providentia, *Serratia marcescens*, *Morganella organii*, *Edwardsiella tarda* .Les bactéries à Gram+ et les mycobactéries sont naturellement résistantes.

II.8 Sulfamides et Trimethoprim: Bactériostatiques

II.8.0 Sulfamides

Suivant l'infection et la rapidité de l'élimination on distingue:

Sulfamides à élimination rapide: Sulfadiazine, Sulfapyridine, sulfafurazole

Ces antibiotiques sont utilisés pour le traitement des infections générales.

Sulfamides à élimination lente:

Sulfaméthoxydiazine, sulfaméthoxypyridazine

Ces antibiotiques sont utilisés pour le traitement des infections générales.

Sulfaméthoxazole, sulfaméthizole

Ces antibiotiques sont utilisés pour le traitement des infections urinaires.

Sulfamides non diffusibles (non absorbés par le tube digestif et non détruit):

Sulfaguanidine

Cet antibiotique est utilisé pour le traitement des infections intestinales.

Spectre d'activité: Large

Bactéries à Gram+ et - (bacilles et Cocci) mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques.

II.8.1 Trimethoprim

Spectre d'activité: Contrairement aux sulfamides de nombreuses bactéries sont naturellement résistantes au Trimethoprim. (Campylobacter, Hélicobacter, Pseudomonas, Brucella, Neisseria...etc.).

II.8.2 Association sulfamide - Trimethoprim: Sulfaméthoxazole Trimethoprim (cotrimoxazole)

II.9 Produits nitrés

II.9.0 Nitrofuranes

Spectre d'activité: Bacilles à Gram - mais inactifs sur Pseudomonas, Acinetobacter et certaines autres Gram
Traitement des infections urinaires:
Nitrofurantoïne, hydroxyméthylnitrofurantoïne

Traitement des infections intestinales: furazolidone ; nifuroxazide

II.9.1 Hydroxyquinolines (antiseptiques)

Antiseptiques urinaires: nitroxoline

Antiseptiques intestinales: méthiloxine, chloridoquine

Spectre d'activité: spectre large, utilisé comme antiseptique dans les infections urinaires et intestinales.

II.9.2 Nitro-imidazolés

- Métronidazole

Spectre d'activité: Spectre limité aux bactéries anaérobies surtout les bacilles Gram- et les bacilles Gram+ sporulés.

II.10 Rifamycines: Bactériostatiques

Rifampicine (VO ou IV)

Rifampicine SV

Spectre d'activité: Large

Mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis*): elle est utilisée dans le schéma thérapeutique de la tuberculose et active sur : Cocci Gram+ et - , Bactéries à Gram+ , Divers bacilles à Gram - (dont Brucella).

Les rifamycines sont actives sur les bactéries à développement cellulaire.

II.11 Oxazolidinones: Bactériostatiques

Le linézolide est une 3-(fluorophényle)-2-oxazolidinone.

Spectre d'activité:

Bactéries à Gram+ résistantes aux traitements habituels y compris les multi résistantes.

II.12 Antibiotiques non classés:Divers Antibiotiques

Acide fusidique ou fucidine: Bactériostatique, bactéricide à fortes doses

C'est un antibiotique naturel isolé à partir du micromycète, *Fusidium coccineum*.

Spectre d'activité: Etroit

Bactéries à Gram+, surtout utilisé comme anti staphylococcique.

Fosfomycine: Lentement bactéricide

Spectre d'activité: Large

Cocci à Gram+ et -, bacilles à Gram+ et -. **Novobiocine:**

Active sur les bactéries à Gram+ et essentiellement les Staphylocoques.[15]

Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre étude a été réalisée en Côte d'Ivoire à partir des données récoltées à la DPML des médicaments antibiotiques enregistrés de 1960 à 2013, et des listings de médicaments obtenu auprès de 2 établissements grossistes répartiteurs privés de médicaments en Côte d'Ivoire à savoir UBIPHARM-CI et DPCI.

La DPML est une direction centrale du Ministère médicaments en charge de la santé. Elle est rattachée à la Direction Générale de la Santé (DGS). Elle comprend quatre sous-directions. Notre étude a été réalisée au niveau de la sous-direction du médicament, en charge de l'homologation des produits de santé.

Notre étude a concerné l'enregistrement et le circuit privé de commercialisation des médicaments antibiotiques.

I. MATERIEL

I.1 Source de donnée et outils

❖ Examen documentaire :

- Liste des médicaments enregistrés de 2008 à 2010 à la DPML (Côte d'Ivoire)
- Fiche de notification d'enregistrement, de variation et de renouvellement de médicament inclus dans la période d'étude 2008 à 2013
- Liste des médicaments commercialisés en 2013
 - UBIPHARM-CI
 - DPCI

❖ Base de données sur les médicaments

- www.vidal.fr consulté en 2015
- www.theriaque.org consulté en 2015

❖ Fiche de collecte des données (annexe I)

II. METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui consiste en l'analyse des médicaments antibiotiques du circuit d'enregistrement et de commercialisation en Côte d'Ivoire sur la période 2008-2013.

II.1 Critères d'inclusion et de non inclusion :

II.2 Collecte des données

Les données ont été récoltées à partir de :

- La liste des médicaments enregistrés de la DPML durant la période de l'étude. Nous avons complété les données manquantes en utilisant les attestations d'enregistrement, de renouvellement d'AMM.
- La liste des médicaments commercialisés par les grossistes répartiteurs

La collecte a été faite selon les critères suivants :

❖ Critères d'inclusion

Sont incluses dans notre étude, les médicaments antibiotiques à de toutes formes, dosages et présentations confondus:

- Ayant été enregistrés sur la période de 2008 à 2013 ;
- Commercialisé en 2013

❖ Critères de non inclusion

Les éléments suivant étaient non inclus dans l'étude :

- Médicaments à usage humain associant à la fois un antibiotique et d'autres classes pharmacologiques telles que les corticoïdes ;
- Médicaments utilisés en phytothérapie.

II.3 Etablissement d'une base de donnés

Les données collectées ont ensuite été organisées pour constituer une Table Excel selon les paramètres suivant :

- Le nom commercial,
- l'année du visa,
- la date du visa,
- la ou les dénomination(s) commune(s) internationale(s) : DCI,
- la classe pharmaco-thérapeutique,
- la famille chimique,
- le laboratoire fabricant /exploitant/titulaire,
- le pays d'origine,
- le prix grossiste hors taxe réglementaire,
- le prix grossiste obtenu par UBIPHARM-CI,
- le prix grossiste obtenu par DPCI,
- le prix public réglementaire,
- le prix public pratiqué par UBIPHARM-CI,
- le prix public pratiqué par DPCI,
- statut enregistré ou commercialisé

II.4 Analyse des données

Ces données ont ensuite été analysées afin de :

- Analyser globalement tous les médicaments antibiotiques enregistrés de 2008 à 2013 et commercialisés en 2013
- Analyser selon le statut réglementaire et commercial des antibiotiques
- Faire une étude comparative des prix des antibiotiques du circuit de commercialisation

Cette analyse c'est fait selon les étapes suivantes :

- ❖ Analyse globale des médicaments antibiotiques recensés de 2008 à 2013
 - Identification des familles chimiques des antibiotiques recensés
 - Répartition selon la dénomination commune internationale (DCI) de tous les antibiotiques recensés
 - Statut réglementaire et commercial des médicaments antibiotiques recensés
- ❖ Analyse du statut réglementaire et commercial des médicaments antibiotiques de 2008 à 2013
 - Analyse des antibiotiques enregistrés et commercialisés de 2008 à 2013
 - Analyse des antibiotiques enregistrés non commercialisés
 - Analyse des antibiotiques commercialisés non enregistrés
- ❖ Analyse des prix des antibiotiques enregistrés et commercialisés
 - Disponibilité des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés chez les grossistes
 - Comparaison du prix public réglementaire du médicament antibiotique et du prix public chez UBIPHARM-CI
 - Comparaison du prix public réglementaire du médicament antibiotique et du prix public chez DPCI

CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES

I. ANALYSE GLOBALE DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES RECENSES DE 2008 A 2013

Les antibiotiques enregistrés ou commercialisés en Côte d'Ivoire de 2008 à 2013 sont au nombre de 496 médicaments.

I.1 Identification des familles chimiques des antibiotiques recensés

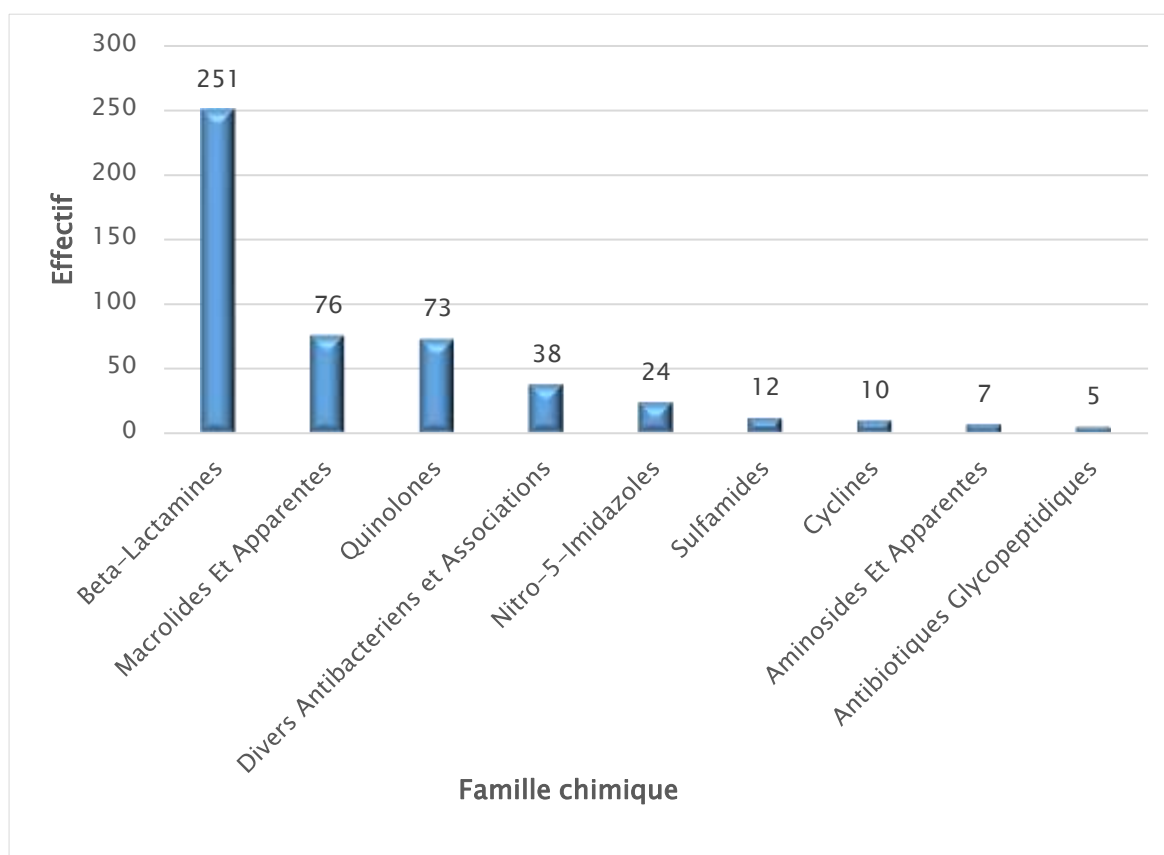


Figure n°5: Répartition par famille chimique de tous les antibiotiques recensés

Les antibiotiques en Côte d'Ivoire de 2008 à 2013 se répartissent en 9 familles chimiques. La famille des Bétalactamines représentent la moitié de ceux-ci soit 50,8% (251/496) ; ensuite viennent les Macrolides (76/496 présentations commerciales) puis les Quinolones (73/496 présentations commerciales). L'analyse montre que la famille des Bétalactamines qui est majoritaire est dominée par les **Céphalosporines de 3^{ème} génération** représentant 39% (98/251)

I.2 Répartition selon la dénomination commune internationale (DCI) de tous les antibiotiques recensés

Tableau II : Répartition des antibiotiques recensés en fonction de la DCI

N°	DCI	Effectif d'antibiotique	Pourcentage (%)
1	Amoxicilline/Acide Clavulanique	55	11,1%
2	Azithromycine	45	9,1%
3	Ceftriaxone	38	7,7%
4	Cefixime	36	7,3%
5	Cefuroxime	29	5,8%
6	Levofloxacin	27	5,4%
7	Ciprofloxacine	21	4,2%
8	Metronidazole	19	3,8%
9	Ofloxacine	19	3,8%
10	Amoxicilline	18	3,6%
11	Cefpodoxime	13	2,6%
12	Cotrimoxazole	12	2,4%
13	Cefadroxil	9	1,8%
14	Clarithromycine	9	1,8%
15	Doxycycline	8	1,6%
16	Erythromycine	8	1,6%
17	Meropenem	8	1,6%
18	Roxithromycine	8	1,6%
19	Ceftazidime	7	1,4%
20	Flucloxacilline	7	1,4%
21	Amoxicilline/Sulbactam	6	1,2%
22	Gentamicine	6	1,2%
23	Nifuroxazide	6	1,2%
24	Cefalexine	5	1,0%
25	Ciprofloxacine/Tinidazole	5	1,0%
26	Spiramycine	5	1,0%
27	Benzathine Benzylpenicilline	4	0,8%
28	Cefaclor	4	0,8%
29	Oxacilline	4	0,8%
30	Thiamphenicol	4	0,8%
31	Acide Fusidique	3	0,6%
32	Cefepime	3	0,6%
33	Cefpodoxime/Acide Clavulanique	3	0,6%

34	Secnidazole	3	0,6%
35	Spiramycine/Metronidazole	3	0,6%
36	Vancomycine	3	0,6%
37	Cefadroxil/Acide Clavulanique	2	0,4%
38	Cefixime/Acide Clavulanique	2	0,4%
39	Cefoperazone/Sulbactam	2	0,4%
40	Cefuroxime/Acide Clavulanique	2	0,4%
41	Chlortetracycline	2	0,4%
42	Gatifloxacin	2	0,4%
43	Metronidazole/Furazolidone	2	0,4%
44	Moxifloxacin	2	0,4%
45	Norfloxacin	2	0,4%
46	Teicoplanine	2	0,4%
47	Tinidazole	2	0,4%
48	Ampicilline	1	0,2%
49	Cefotaxime	1	0,2%
50	Cefradine	1	0,2%
51	Clindamycine	1	0,2%
52	Cotrimoxazole/Metronidazole	1	0,2%
53	Kanamycine	1	0,2%
54	Mupirocine	1	0,2%
55	Nitroxoline	1	0,2%
56	Polymyxine B/Bacitracine/Néomycine	1	0,2%
57	Rifampicine	1	0,2%
58	Rifaximine	1	0,2%
Total général		496	100%

Les DCI d'antibiotiques représentés sont au nombre de 58 pour 496 médicaments antibiotiques .Cela donne en moyenne 8 médicaments ayant une même DCI .L'association Amoxicilline/Acide Clavulanique avec 11,1% est la plus représentée des DCI, suivi de l'Azithromycine à 9,1% ensuite la Ceftriaxone à 7,7%.

I.3 Statut réglementaire et commercial des médicaments antibiotiques recensés

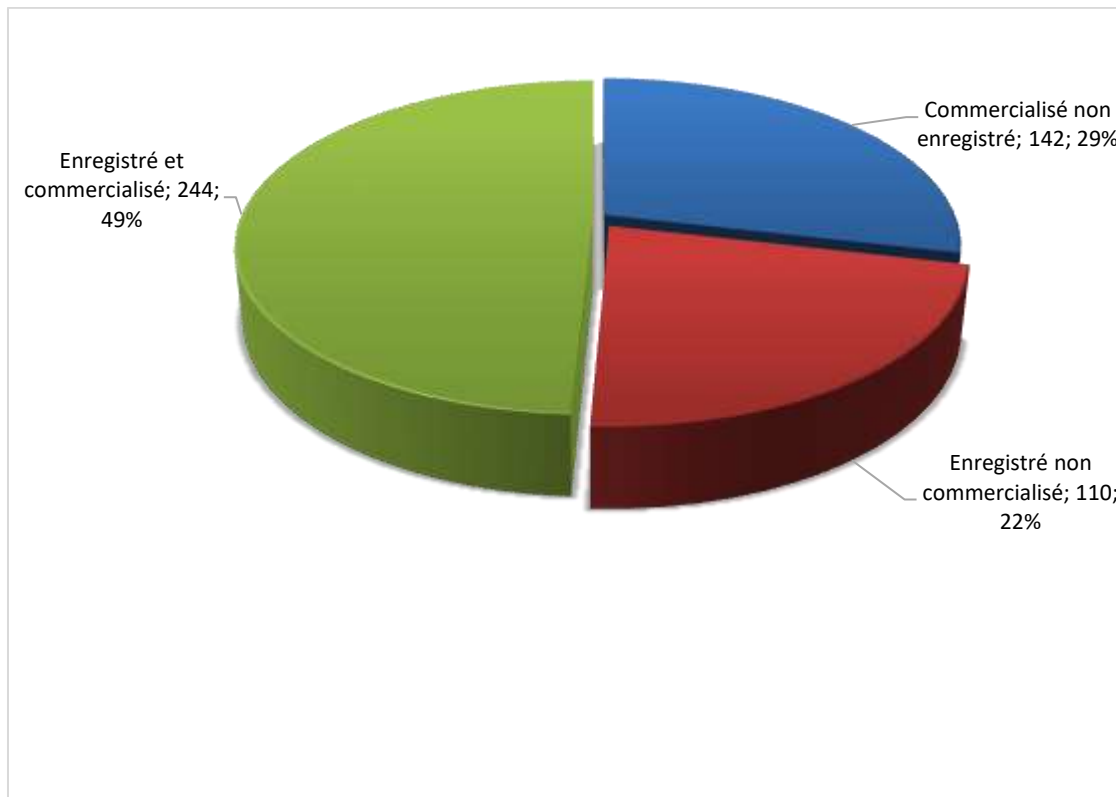


Figure n°6: Répartition des antibiotiques selon le statut réglementaire et commercial

Les antibiotiques enregistrés et commercialisés représentent près de la moitié des antibiotiques soit 49 % (244/496). Tandis que un tiers environ des antibiotiques soit 29% (142/496) est commercialisé mais non enregistrés. Enfin 22% (110/496) soit près du quart des antibiotiques est enregistré mais n'est pas commercialisé.

II. ANALYSE DU STATUT REGLEMENTAIRE ET COMMERCIAL DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES DE 2008 A 2013

II.1 Analyse des antibiotiques enregistrés et commercialisés de 2008 à 2013

Les antibiotiques enregistrés et commercialisés de 2008 à 2013 sont au nombre de 244 sur 496 antibiotiques (49%).

II.1.0 Evolution de l'enregistrement des antibiotiques enregistrés et commercialisés de 2008 à 2013

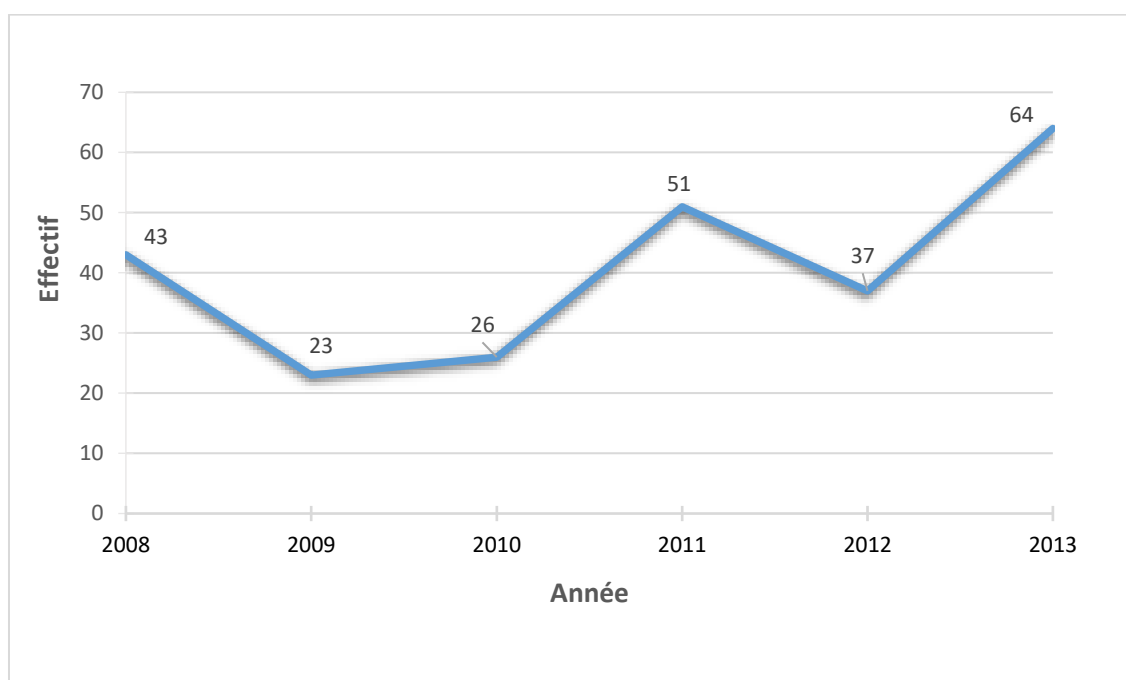


Figure n°7: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon l'année d'enregistrement

Le nombre d'antibiotiques enregistrés et commercialisés chaque année connaît une décroissance de 2008 à 2009 (allant de 43 à 23 médicaments) puis une croissance à partir de 2009 jusqu'en 2013 (allant de 23 à 64 médicaments). En 2013 le nombre de médicaments antibiotiques enregistrés est le plus élevé soit 64 sur 244 médicaments. En moyenne 40 antibiotiques sont enregistrés et commercialisés par année de 2008 à 2013.

II.1.1 Identification des familles chimiques des antibiotiques enregistrés et commercialisés de 2008 à 2013

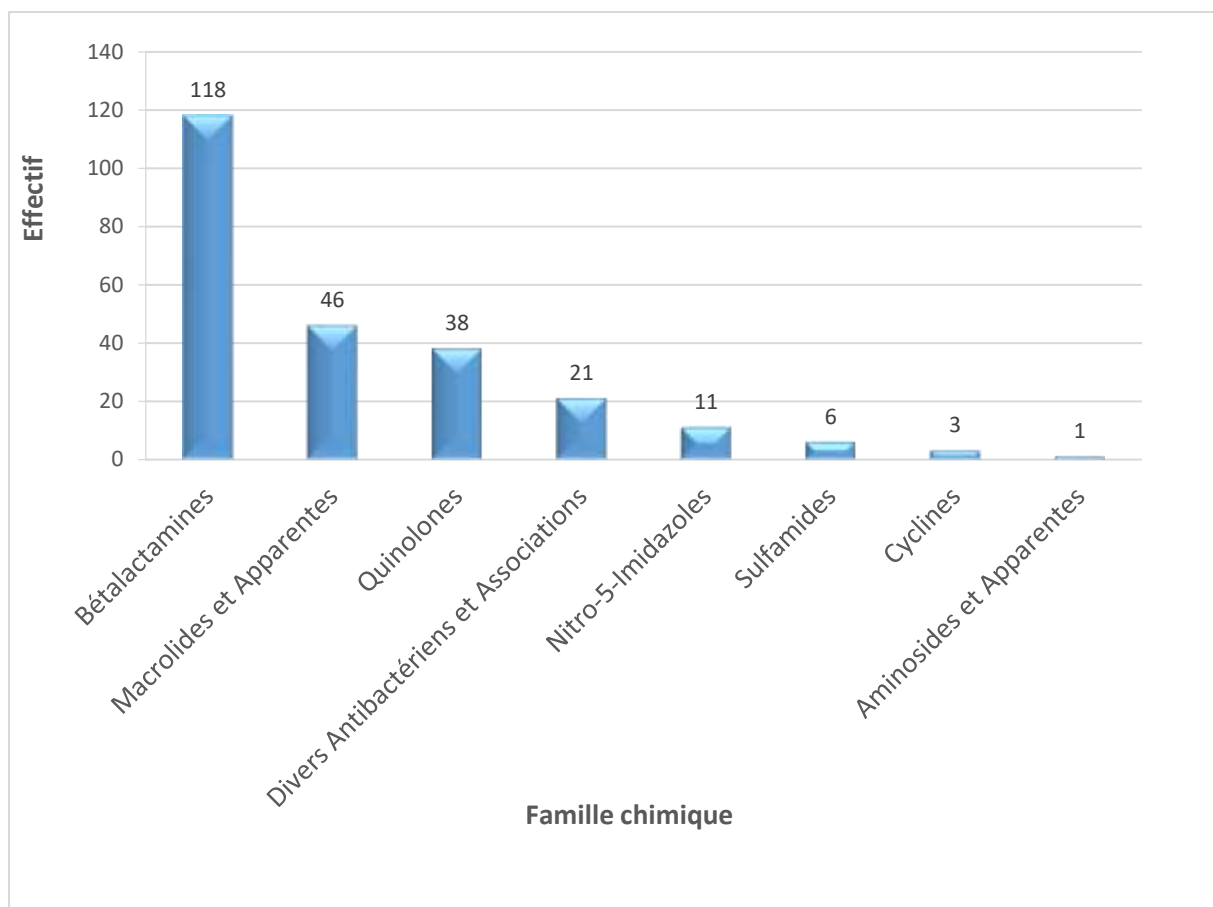


Figure n°8: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés par famille chimique

Les antibiotiques enregistrés et commercialisés se répartissent en 8 familles chimiques.

La famille des Bêtalactamines représentent la moitié de ceux-ci soit 48,4% (118/244) ; ensuite viennent les Macrolides 18% (46/244 présentations commerciales) puis les Quinolones 15% (38/244 présentations commerciales).

L'analyse montre que la famille des Bêtalactamines qui est majoritaire est dominée par les **Céphalosporines de 3^{ème}** génération représentant 42,4%

(50/118) précisément la Cefixime suivi des Pénicilline A représentant 32,7%
(32/118) précisément l'association Amoxicilline /Acide Clavulanique.

II.1.2 Répartition selon la DCI des antibiotiques enregistrés et commercialisés de 2008 à 2013

Tableau III : Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés en fonction de la DCI

N°	DCI	Effectif des présentations	Pourcentage (%)
1	Azithromycine	28	11,5%
2	Amoxicilline/Acide Clavulanique	21	8,6%
3	Cefixime	21	8,6%
4	Ceftriaxone	19	7,8%
5	Levofloxacin	17	7,0%
6	Cefuroxime	12	4,9%
7	Ciprofloxacin	10	4,1%
8	Metronidazole	8	3,3%
9	Ofloxacin	8	3,3%
10	Clarithromycine	7	2,9%
11	Amoxicilline/Sulbactam	6	2,5%
12	Cefadroxil	6	2,5%
13	Cotrimoxazole	6	2,5%
14	Flucloxacillin	6	2,5%
15	Nifuroxazide	6	2,5%
16	Cefpodoxime	5	2,0%
17	Meropenem	5	2,0%
18	Amoxicilline	4	1,6%
19	Cefalexine	4	1,6%
20	Erythromycine	4	1,6%
21	Roxithromycine	4	1,6%
22	Acide Fusidique	3	1,2%
23	Ceftazidime	3	1,2%
24	Doxycycline	3	1,2%
25	Secnidazole	3	1,2%
26	Spiramycine	3	1,2%
27	Spiramycine/Metronidazole	3	1,2%

28	Ciprofloxacin/Tinidazole	2	0,8%
29	Norfloxacin	2	0,8%
30	Oxacillin	2	0,8%
31	Thiamphenicol	2	0,8%
32	Ampicillin	1	0,4%
33	Cefepime	1	0,4%
34	Cefotaxime	1	0,4%
35	Cefpodoxime/Acide Clavulanique	1	0,4%
36	Cefradine	1	0,4%
37	Cotrimoxazole/Metronidazole	1	0,4%
38	Gatifloxacin	1	0,4%
39	Gentamicine	1	0,4%
40	Mupirocin	1	0,4%
41	Nitroxoline	1	0,4%
42	Rifaximine	1	0,4%
Total général		244	100%

Les DCI d'antibiotique représentés sont au nombre de 42 pour 244 médicaments antibiotiques .Cela donne en moyenne 5 médicaments ayant une même DCI .L'Azithromycine avec 11,5% est la plus représentée des DCI, suivi de l'Amoxicilline/Acide Clavulanique et la Cefixime à 8,6% ensuite la Ceftriaxone à 7,8%.

- Evolution des DCI en fonction des années

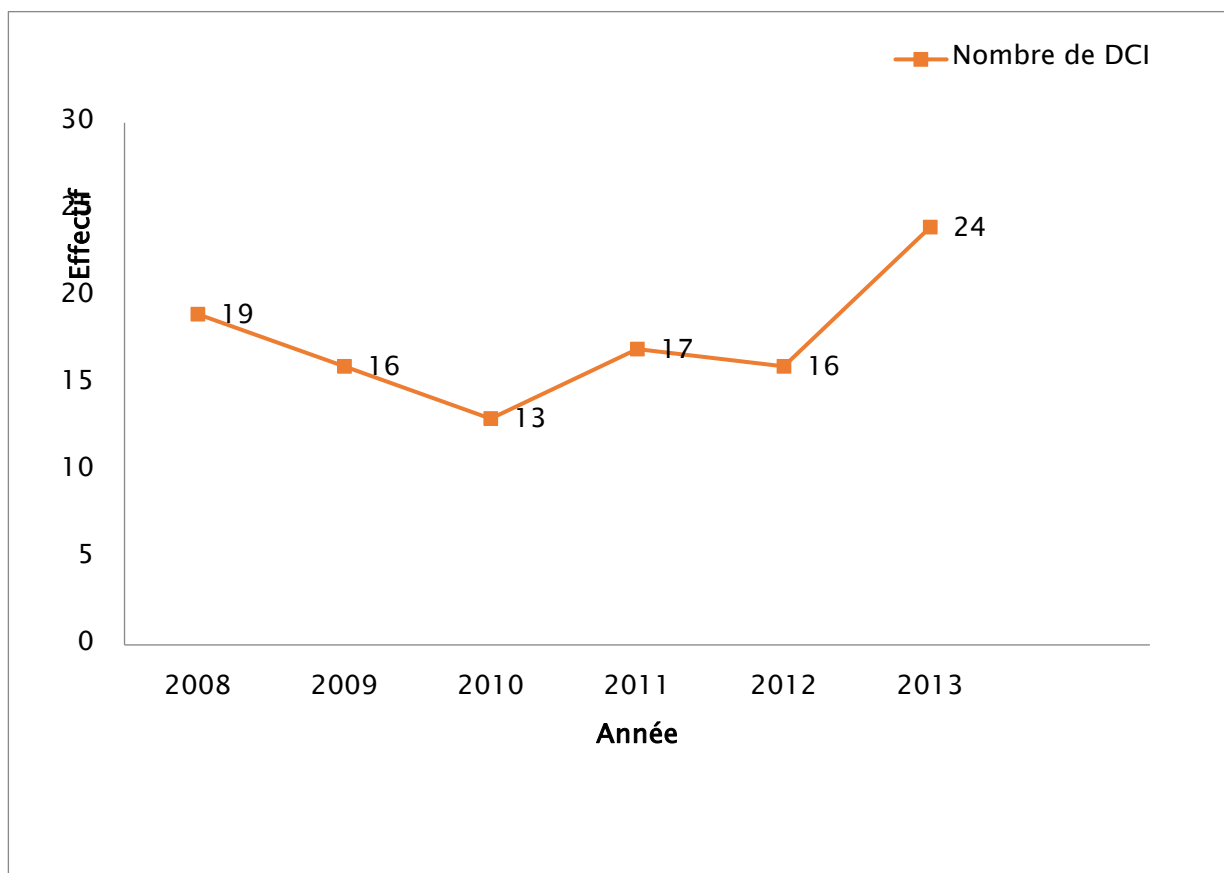


Figure n°9 : Evolution du nombre de DCI selon l'année d'enregistrement

Le nombre de **DCI** reste pratiquement stable de 2008 à 2013. Par contre, on note une décroissance de 2008 à 2010 puis une croissance de 2010 à 2013. On part de 19 DCI à 24 DCI, le nombre de DCI restant quasi-constant.

II.2 Analyse des antibiotiques enregistrés non commercialisés

Les antibiotiques enregistrés non commercialisés de 2008 à 2013 sont au nombre de **110 sur 496 antibiotiques (22%)**.

II.2.0 Evolution de l'enregistrement des antibiotiques enregistrés non commercialisés de 2008 à 2013

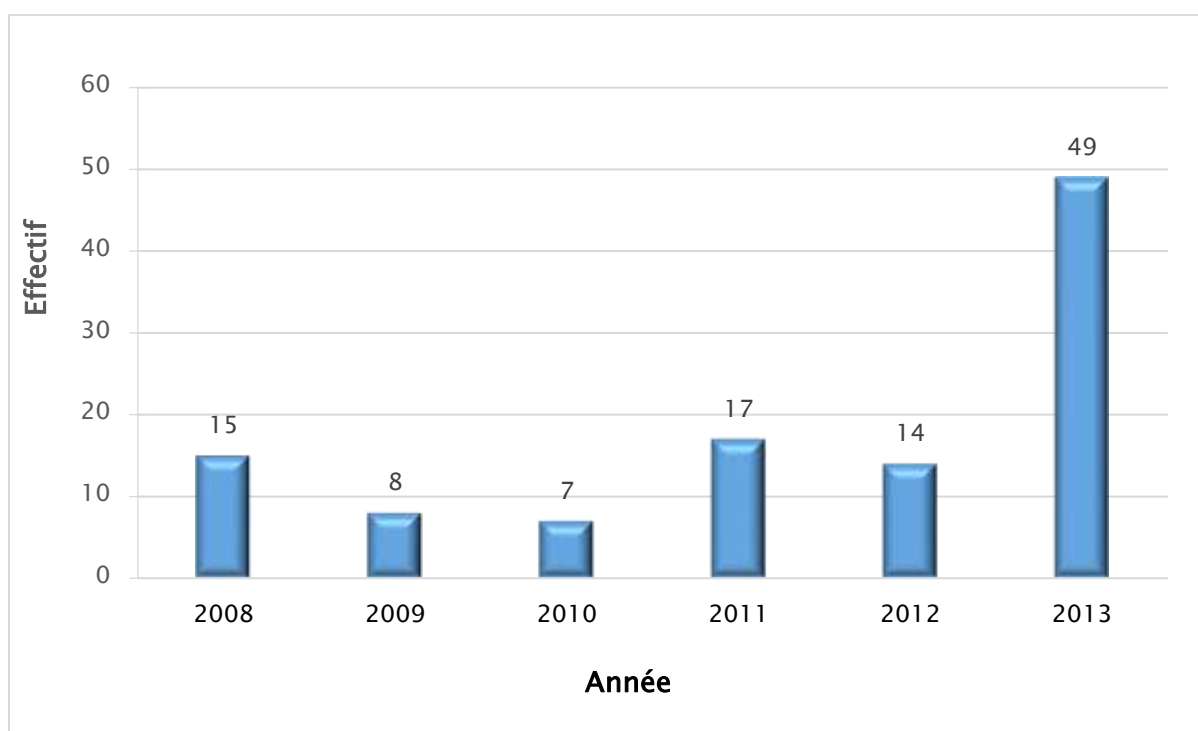


Figure n° 10 : Répartition des antibiotiques enregistrés non commercialisés selon l'année d'enregistrement

En 2013 le nombre de médicaments antibiotiques enregistrés est le plus élevé soit 49 sur 110 médicaments (45%). En moyenne 18 antibiotiques sont enregistrés chaque année sans être commercialisés.

II.2.1 Identification des familles chimiques des antibiotiques enregistrés non commercialisés de 2008 à 2013

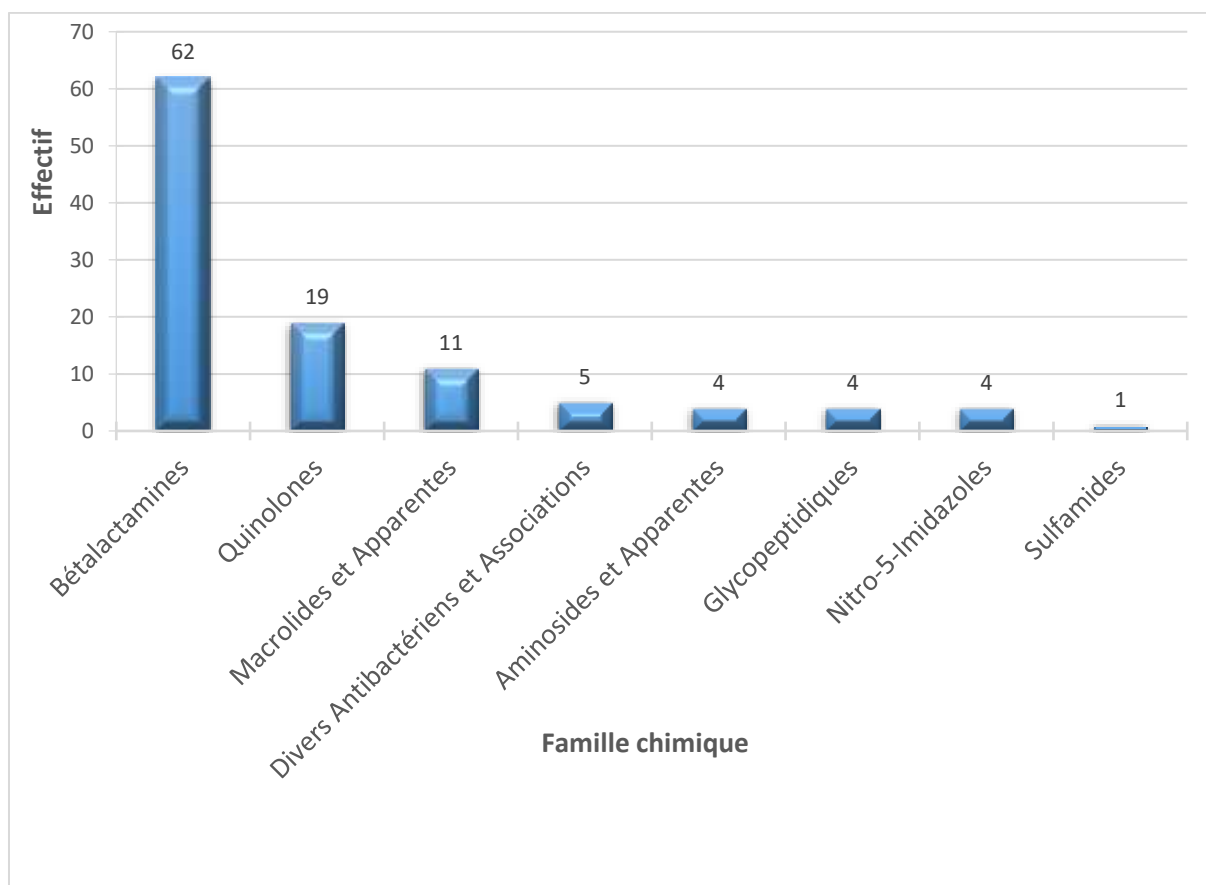


Figure n°11: Répartition des antibiotiques enregistrés non commercialisés selon la famille chimique

Les antibiotiques enregistrés non commercialisés se répartissent en 9 familles chimiques. La famille des Bêtalactamines représentent plus de la moitié de ceux-ci soit 56% (62/110) ; ensuite viennent les Quinolones 17% (19/110 présentations commerciales), puis les Macrolides 10% (11/110 présentations commerciales)

L'analyse montre que la famille des Bêtalactamines qui est majoritaire est dominée par les **Céphalosporines de 3^{ème} génération** représentant 42,% (26/62) précisément la Ceftriaxone suivi des Pénicilline A représentant 35,5% (22/62) précisément l'association Amoxicilline /Acide Clavulanique.

II.2.2 Répartition selon la DCI des antibiotiques enregistrés non commercialisés de 2008 à 2013

Tableau IV : Répartition des antibiotiques enregistrés non commercialisés en fonction de la DCI

N°	DCI	Effectif d'antibiotique	Pourcentage(%)
1	Amoxicilline/Acide Clavulanique	13	11,8%
2	Amoxicilline	9	8,2%
3	Cefuroxime	9	8,2%
4	Azithromycine	8	7,3%
5	Ceftriaxone	8	7,3%
6	Levofloxacin	8	7,3%
7	Cefixime	7	6,4%
8	Ofloxacin	6	5,5%
9	Cefpodoxime	5	4,5%
10	Ceftazidime	4	3,6%
11	Ciprofloxacine	3	2,7%
12	Gentamicine	3	2,7%
13	Metronidazole	3	2,7%
14	Cefaclor	2	1,8%
15	Cefadroxil	2	1,8%
16	Cefepime	2	1,8%
17	Cefoperazone/Sulbactam	2	1,8%
18	Roxithromycine	2	1,8%
19	Teicoplanine	2	1,8%
20	Vancomycine	2	1,8%
21	Ciprofloxacine/Tinidazole	1	0,9%
22	Cotrimoxazole	1	0,9%
23	Erythromycine	1	0,9%
24	Gatifloxacine	1	0,9%
25	Kanamycine	1	0,9%
26	Meropenem	1	0,9%
27	Moxifloxacine	1	0,9%
28	Rifampicine	1	0,9%
29	Thiamphenicol	1	0,9%
30	Tinidazole	1	0,9%
Total général		110	100%

Les DCI d'antibiotique représentés sont au nombre de 30 pour 110 médicaments antibiotiques enregistrés non commercialisés .Cela donne en moyenne 3 médicaments ayant une même DCI. L'Amoxicilline/Acide Clavulanique avec 11,8% est la plus représentée des DCI, suivi de l'Amoxicilline et Cefuroxime à 8,2% ensuite l'Azithromycine à 7,3%.

II.3 Analyse des antibiotiques commercialisés non enregistrés

Les antibiotiques commercialisés non enregistrés de 2008 à 2013 sont au nombre de **142 sur 496 antibiotiques (29%)**.

II.3.0 Identification des familles chimiques d'antibiotiques commercialisés non enregistrés

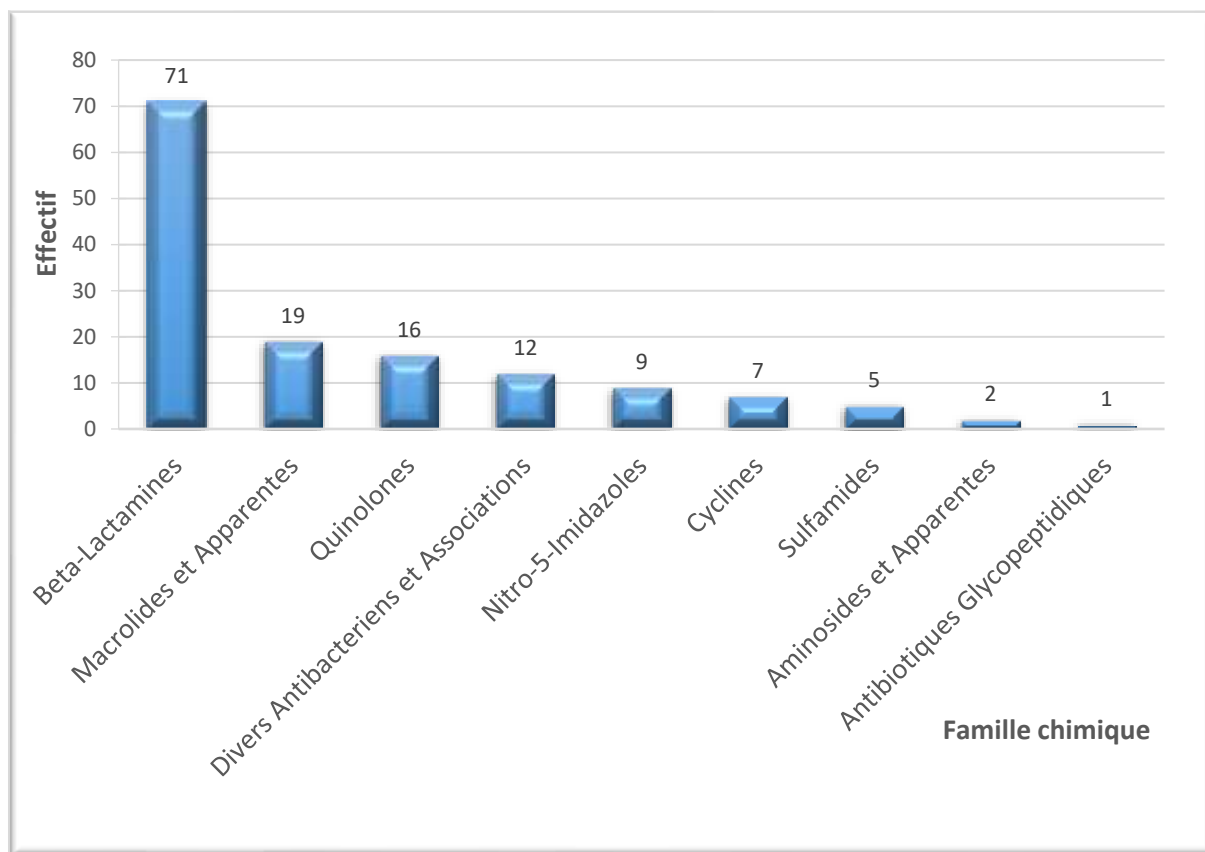


Figure n°12: Répartition des antibiotiques commercialisés non enregistrés selon la famille chimique

La figure n°12 montre que les antibiotiques commercialisés non enregistrés de 2008 à 2013 se répartissent en 9 familles chimiques. La famille des Bétalactamines représentent la moitié de ceux-ci soit 50% (71/142) ; ensuite viennent les Macrolides 13,4% (19/142 présentations commerciales) puis les Quinolones 11,3% (16/142 présentations commerciales)

L'analyse montre que la famille des Bétalactamines qui est majoritaire est dominée par les **Céphalosporines de 3^{ème}** génération représentant 45,1% (32/71) précisément la Ceftriaxone, ensuite viennent les Pénicillines A 36,6% (26/71) précisément l'Amoxicilline /Acide Clavulanique

II.3.1 Répartition selon la DCI des antibiotiques commercialisés non enregistrés

Tableau V : Répartition des antibiotiques commercialisés non enregistrés en fonction de la DCI

N°	DCI	EFFECTIF D'ANTIBIOTIQUE	POURCENTAGE
1	Amoxicilline/Acide Clavulanique	21	14,8%
2	Ceftriaxone	11	7,7%
3	Azithromycine	9	6,3%
4	Cefixime	8	5,6%
5	Cefuroxime	8	5,6%
6	Ciprofloxacine	8	5,6%
7	Metronidazole	8	5,6%
8	Amoxicilline	5	3,5%
9	Cotrimoxazole	5	3,5%
10	Doxycycline	5	3,5%
11	Ofloxacine	5	3,5%
12	Benzathine Benzylpenicilline	4	2,8%
13	Cefpodoxime	3	2,1%
14	Erythromycine	3	2,1%
15	Cefaclor	2	1,4%
16	Cefadroxil/Acide Clavulanique	2	1,4%

17	Cefixime/Acide Clavulanique	2	1,4%
18	Cefpodoxime/Acide Clavulanique	2	1,4%
19	Cefuroxime/Acide Clavulanique	2	1,4%
20	Chlortetracycline	2	1,4%
21	Ciprofloxacin/Tinidazole	2	1,4%
22	Clarithromycine	2	1,4%
23	Gentamicine	2	1,4%
24	Levofloxacin	2	1,4%
25	Meropenem	2	1,4%
26	Metronidazole/Furazolidone	2	1,4%
27	Oxacillin	2	1,4%
28	Roxithromycine	2	1,4%
29	Spiramycine	2	1,4%
30	Cefadroxil	1	0,7%
31	Cefalexine	1	0,7%
32	Clindamycine	1	0,7%
33	Flucloxacillin	1	0,7%
34	Moxifloxacin	1	0,7%
35	Polymyxine B/Bacitracine/Néomycine	1	0,7%
36	Thiamphenicol	1	0,7%
37	Tinidazole	1	0,7%
38	Vancomycine	1	0,7%
Total général		142	100%

Les DCI d'antibiotique représentés sont au nombre de 38 pour 142 médicaments antibiotiques .Cela donne en moyenne 3 médicaments ayant une même DCI .L'association Amoxicilline/Acide Clavulanique avec 14,8% est la plus représentée des DCI, suivi de la Ceftriaxone à 7,7% ensuite l'Azithromycine à 6,3%.

III. ANALYSE DES PRIX DES ANTIBIOTIQUES ENREGISTRES ET COMMERCIALISES

Le résultat montre que **244** antibiotiques ont été à la fois enregistrés et commercialisés.

III.1 Disponibilité des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés chez les grossistes

Tableau VI : Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon le grossiste

Grossiste	Effectif	Pourcentage
DPCI	7	3%
DPCI+UBIPHARM-CI	187	77%
UBIPHARM-CI	50	20%
Total général	244	100%

Ce tableau montre qu'on retrouve plus des trois quart (3/4) des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés référencés chez les 2 grossistes à la fois UBIPHARM-CI et DPCI soient 77% (187 /244) .Alors qu'on retrouve 3% de ces antibiotiques enregistrés et commercialisés chez DPCI seulement, chez UBIPHARM-CI on retrouve un taux (20%) près de 7 fois supérieur.

III.2 Variation de prix des antibiotiques enregistrés et commercialisés

Le nombre de médicaments enregistrés et commercialisés référencés chez UBIPHARM-CI et chez DPCI est de 187 sur 244 antibiotiques enregistrés et commercialisés soit 77%. Les prix publics respectivement à l'enregistrement et chez les grossistes sont connus pour 169 sur les 187 médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés par les 2 grossistes. La différence de prix minimale considérée dans notre étude est de 100F CFA entre le prix réglementaire et le prix pratiqué sur le marché.

III.2.0 Comparaison du prix public réglementaire et du prix public chez UBIPHARM-CI des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés

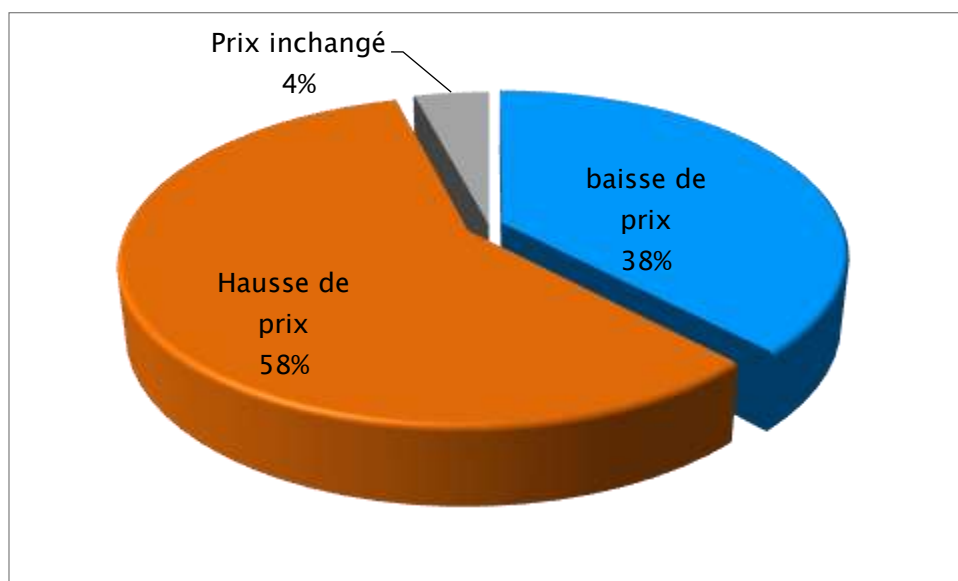


Figure n°13: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon la variation du prix public (UBIPHARMCI)

Les antibiotiques ayant connu une hausse de prix représentent plus la moitié (58%) tandis que la baisse de prix touche 38% représentant une part inférieure à la précédente. Par ailleurs les prix restent inchangés pour un taux très faible (4%) de médicaments.

- Evolution des variations de prix en fonction de l'année (UBIPHARM-CI)

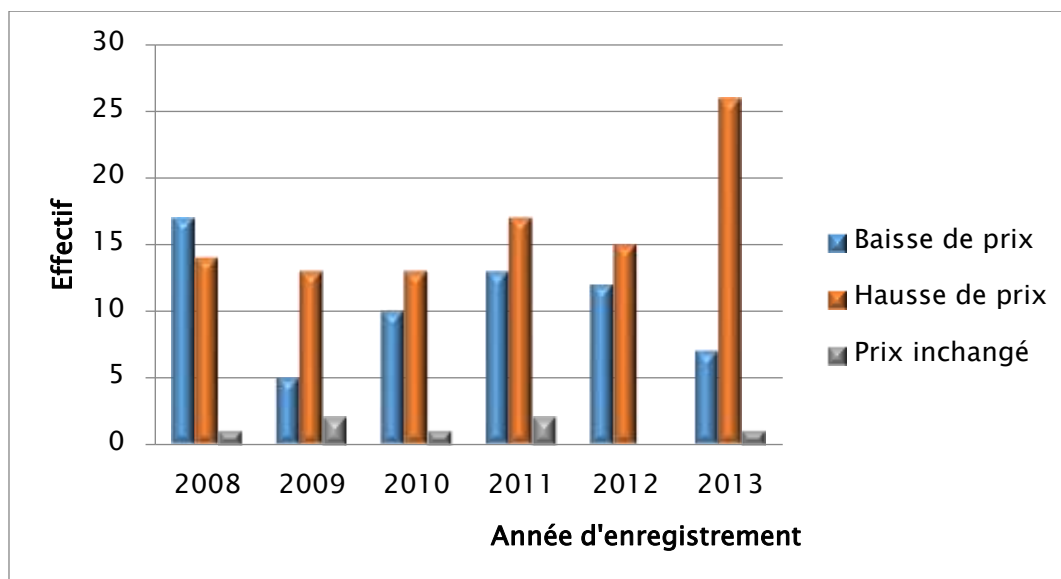


Figure n°14: Répartition par année des variations de prix public réglementaire chez UBIPHARM-CI

La figure 14 nous montre qu'en 2013, on a plus de produits ayant subi une hausse de prix. Par contre en 2008 il y a eu plus de baisses de prix.

III.2.1 Comparaison du prix public réglementaire et du prix public chez DPCI des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés

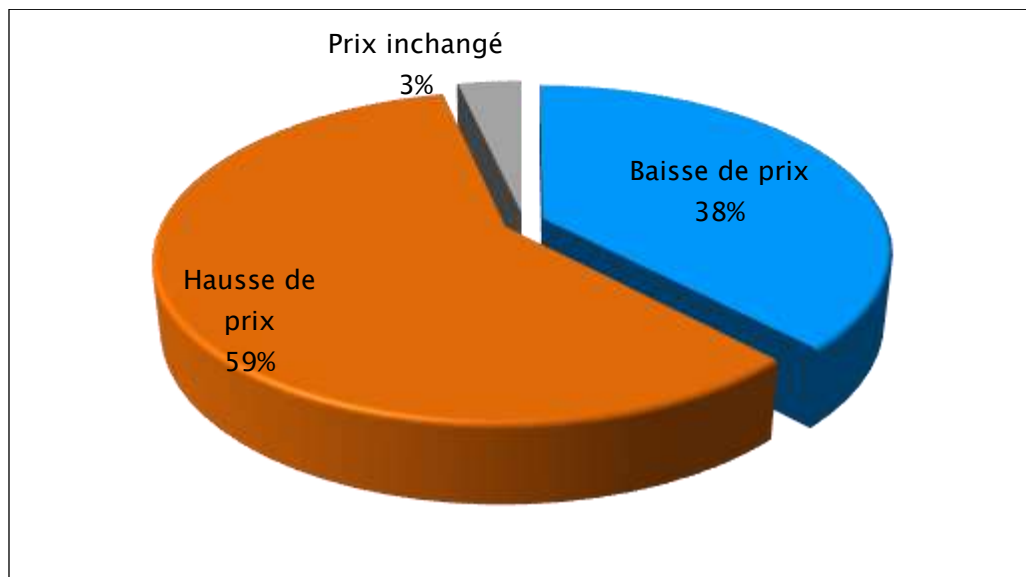


Figure n°15: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon la variation du prix public réglementaire (DPCI)

Les antibiotiques ayant connu une hausse de prix représentent plus la moitié (59%) tandis que la baisse de prix touche 38% représentant une part inférieure à la précédente. Par ailleurs les prix restent inchangés pour un taux très faible (3%) de médicaments.

- Evolution des variations de prix en fonction de l'année (DPCI)

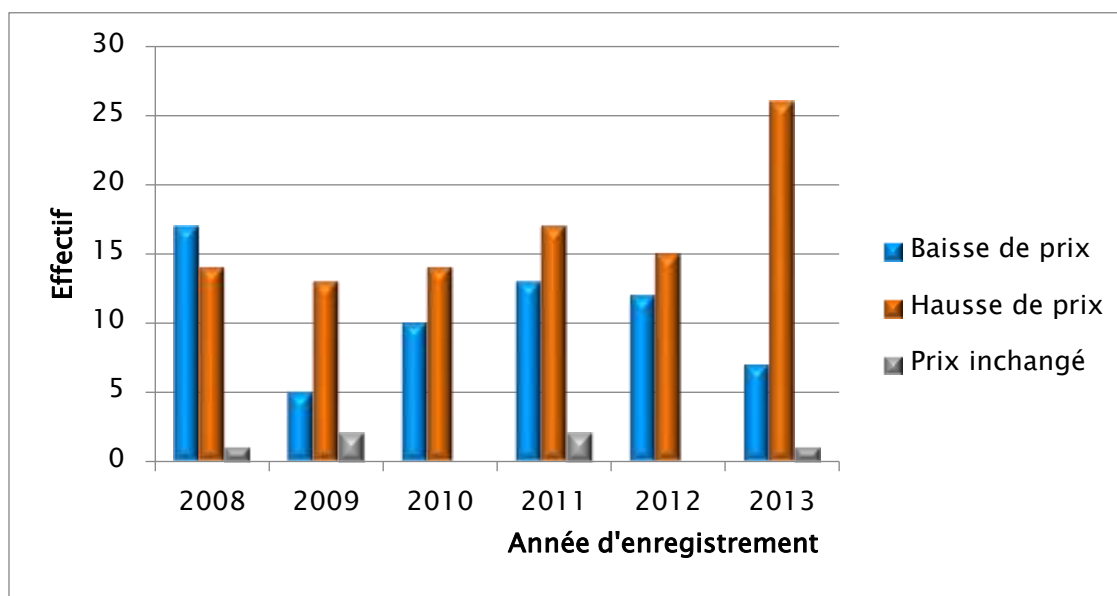


Figure n°16: Répartition par année des variations de prix public réglementaire chez DPCI

La figure 16 nous montre qu'en 2013, on a plus de produits ayant subi une hausse de prix. Par contre en 2008 il y a eu plus de baisses de prix.

III.2.2 Comparaison des variations de prix chez les 2 grossistes

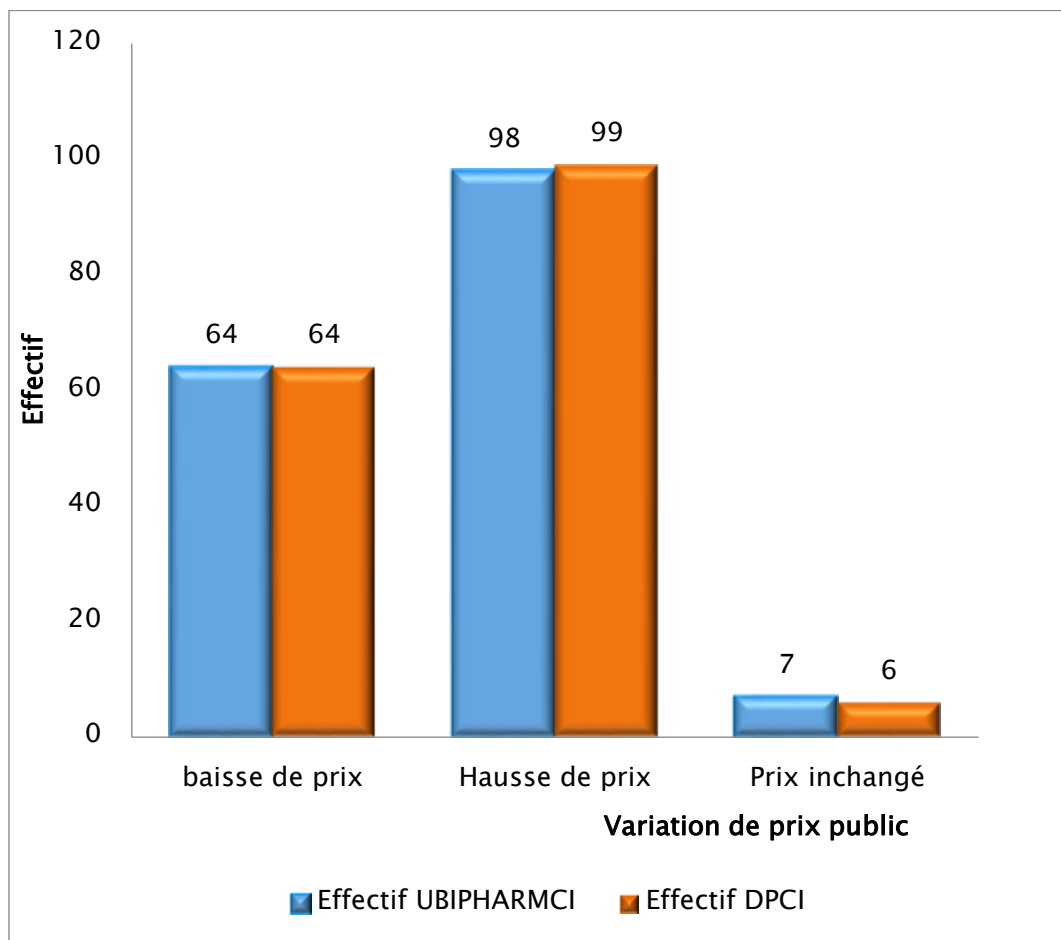


Figure n°17: Répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon la variation du prix public de deux grossistes (UBIPHARMCI et DPCI)

Les variations de prix chez les deux grossistes sont similaires. Ces variations de prix sont majoritairement des hausses.

CHAPITRE III: DISCUSSION

I. ANALYSE GLOBALE DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES RECENSES DE 2008 A 2013

Notre étude a montré que 496 médicaments antibiotiques ont été enregistrés et / ou commercialisés. Il s'agit de médicaments antibiotiques enregistrés en Côte d'Ivoire de 2008 à 2013 et des médicaments antibiotiques commercialisés en 2013.

Ces antibiotiques répertoriés représentent 9 grandes familles chimiques à savoir Aminocyclitolides et Apparentes, Glycopeptidiques, Bêta-lactamines, Cyclines, Divers antibactériens, Macrolides et apparentes, Nitro-5-Imidazoles, Quinolones et les Sulfamides (cf. figure 5).

La famille des Bêta-lactamines était majoritaire avec un taux de 50,6 % représentant la moitié des antibiotiques. Les céphalosporines de 3^{ème} génération prédominaient représentant 39% des Bêta-lactamines. Les Bêta-lactamines étaient suivies par les Macrolides (15,3%) puis les Quinolones (14,7%). Par rapprochement on retrouve les mêmes tendances au niveau de la consommation liée aux ventes des antibiotiques en France selon le rapport de la consommation des antibiotiques de l'ANSM de 2000 à 2013. Cette consommation d'antibiotique était dominée par les Bêta-lactamines représentant les 2 tiers (dont les Pénicillines puis les céphalosporines de 3^{ème} génération) suivies des macrolides [16]. Les raisons qui expliquent que les Bêta-lactamines soient majoritaires sont aussi bien le nombre et la diversité des molécules utilisables que leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes [17].

En moyenne 8 médicaments avaient une même DCI (cf. Tableau II). Cela pourrait s'expliquer par la promotion du médicament générique en nette progression en Côte d'Ivoire. En effet le médicament générique s'inscrit dans la politique pharmaceutique nationale visant l'accessibilité de toutes les couches

socio-économique de la population à des médicaments à moindre coût dont l'efficacité, la qualité et la sécurité sont assurées. Ainsi cette population n'aura pas besoin de recourir à des médicaments du circuit illicites contrefaits [9]. La DCI la plus représentée sur 58 DCI était l'association Amoxicilline/Acide Clavulanique avec 11,1%, suivi de l'Azithromycine à 9,1% ensuite la Ceftriaxone à 7,7% .Ces DCI appartiennent à la famille des Bétalactamines pour l'association Amoxicilline/Acide Clavulanique et la famille des macrolides pour l'Azithromycine. Les macrolides sont en effet utilisés en seconde intention par voie orale lorsqu'une autre classe ne peut être utilisée, ou en association [18].

L'étude a révélé que près de la moitié (49%) des antibiotiques était enregistrée et commercialisée. Pour le reste, ils étaient soit enregistrés et non commercialisés (22%), soit commercialisés et non enregistré (29%) (cf. figure 6).La suite de l'étude plus détaillée nous permet d'expliquer ces différents statuts réglementaire et commerciales des médicaments antibiotiques en Côte d'Ivoire.

II. ANALYSE DU STATUT REGLEMENTAIRE ET COMMERCIAL DES MEDICAMENTS ANTIBIOTIQUES DE 2008 A 2013

II.1 Analyse des antibiotiques enregistrés et commercialisés

L'étude montre que près de la moitié des antibiotiques était enregistrée et commercialisée représentant 49% (cf. figure 6).Ils représentent par ailleurs la majorité des antibiotiques.

Le nombre d'antibiotiques enregistrés et commercialisés chaque année a connu une décroissance de 2008 à 2009 (allant de 43 à 23 médicaments) puis une croissance à partir de 2009 jusqu'en 2013 (allant de 23 à 64 médicaments). Le nombre d'antibiotiques enregistrés et commercialisés ne fait que s'accroître depuis 2009 (cf. figure 7) .En 2013 le nombre de médicaments antibiotiques

enregistrés et commercialisés était le plus élevé et de 64. En moyenne 40 antibiotiques étaient enregistrés et commercialisés par année de 2008 à 2013. La baisse du nombre d'antibiotiques enregistrés et commercialisés en 2009 pourrait être du fait de la crise sociopolitique qu'à traversé la Côte d'Ivoire.

La famille des Bétalactamines était majoritaire représentant 48,4% (118/244) et dominée par les **Céphalosporines de 3^{ème}** génération (cf. figure 8). Ce résultat corrobore celui de l'analyse globale. Les DCI d'antibiotiques représentés étaient au nombre de 42 dont l'azithromycine était la plus représentée. Donc en moyenne 5 médicaments avaient la même DCI. L'étude a révélé en ce qui concerne les antibiotiques à la fois enregistrés et commercialisés, un nombre de DCI stable de 2008 à 2010 avec une décroissance jusqu'en 2010 puis une croissance à partir de 2010 jusqu'en 2013 (cf. Tableau III ; figure 9). Cela pourrait s'expliquer par le développement du médicament générique. Sachant qu'un médicament générique ne peut être commercialisé qu'à l'échéance du ou des brevets qui protègent le médicament d'origine. Une étude récente réalisée en Côte d'Ivoire a révélé qu'il y avait plus de médicaments génériques avec 88% que de médicaments de spécialité [4].

L'introduction des génériques et par la suite la place occupée par ceux-ci dans les programmes d'assurances maladies tels la Mutuelle générale des fonctionnaires et agents de l'Etat de Côte d'Ivoire (MUGEFCI) ainsi que les possibilités de substitution d'un médicament de référence prescrit, par un générique sont autant de raisons qui pourraient expliquer cette progression du médicament générique [9], [19]–[22].

II.2 Analyse des antibiotiques enregistrés non commercialisés

Les antibiotiques enregistrés non commercialisés de 2008 à 2013 représentaient près du quart (**22%**) des antibiotiques recensés. En 2013, le taux d'enregistrement est le plus élevé avec 45 % ; on part de 14% en 2008 à 45% en 2013. En moyenne 18 antibiotiques sont enregistrés chaque année sans être commercialisés (cf. figure 10). Ce statut d'antibiotiques enregistrés mais non commercialisés pourrait s'expliquer par le fait de la concurrence déjà sur le marché ; Une seule DCI pouvant être déjà représentée par plusieurs médicaments sur le marché. Il ressort en effet de notre étude que la famille des Bétalactamines représente plus de la moitié des antibiotiques enregistrés non commercialisés soit 56% (62/110) (cf. figure 11); Par rapprochement avec les antibiotiques enregistrés et commercialisés également dominés par la famille des Bétalactamines à 48,4% (118/244).Le laboratoire titulaire de l'AMM donc pour des raisons commerciales ne verrait plus l'intérêt de mettre ces médicaments sur le marché. Ce pour plusieurs raisons dont la baisse de la rentabilité de la production de certains produits et également la production de nouveaux médicaments plus lucratifs qui limite la capacité de production de médicaments moins rentables [23].

II.3 Analyse des antibiotiques commercialisés non enregistrés

Les antibiotiques commercialisés non enregistrés de 2008 à 2013 représentaient **29%** des antibiotiques recensés.

Le cas des antibiotiques commercialisés non enregistrés va à l'encontre des bonnes pratiques de distribution des médicaments selon laquelle le pharmacien responsable s'assure que les produits approvisionnés en vue d'être distribués satisfont à la réglementation nationale en vigueur, et notamment qu'ils ont obtenu les autorisations de mise sur le marché ou les enregistrements nécessaires. L'étude a concerné les médicaments antibiotiques enregistrés de 2008 à 2013 et ceux commercialisés en 2013 ; ces produits pourraient avoir été

enregistrés avant l'intervalle 2008 à 2013. En effet en absence d'autorisation de mise sur le marché un médicament ne peut être commercialisé. Ce cas témoigne d'un dysfonctionnement du système de régulation de la mise sur le marché des médicaments. Il pourrait s'agir de médicaments non enregistrés et importés directement par le grossiste. Toute fois toute importation est selon la procédure réglementaire déclarée à la DPML [24].

L'étude a révélé que la famille des Bétalactamines était majoritaire représentant la moitié avec un taux de 50% (cf. figure 12) ; Cette répartition se rapproche de la répartition globale des antibiotiques recensés.

III. ANALYSE DES PRIX DES ANTIBIOTIQUES ENREGISTRES ET COMMERCIALISES

Le cycle vie du médicament se poursuit après son enregistrement par la mise effective sur le marché. L'étude montre cependant que près de la moitié soit 49%(244) des médicaments antibiotiques sont à la fois enregistrés et commercialisés.

III.1 Disponibilité des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés chez les grossistes

La répartition des antibiotiques enregistrés et commercialisés selon la disponibilité chez les grossistes montre que les antibiotiques n'étaient pas tous disponibles chez chaque grossiste. Plus des $\frac{3}{4}$ (77 %) des médicaments enregistrés et commercialisés sont référencés à la fois chez les 2 grossistes de l'étude, UBIPHARM-CI et DPCI. Et les $\frac{1}{4}$ (43%) restant se repartissent entre chacun des 2 Grossistes. Par ailleurs, chez UBIPHARM-CI ces antibiotiques sont référencés à un taux de 97% contre un taux inférieur soit 78% chez DPCI (cf. Tableau 6). Cela pourrait être lié à l'étendu du réseau de distribution de chaque grossistes et au fait que UBIPHARM-CI est leader de la distribution pharmaceutique privée en Côte d'Ivoire [9].

La disponibilité des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés en Côte d'Ivoire est donc élevée et va de 78% à 97%. Au contraire, selon une étude sur la disponibilité et le prix des médicaments génériques de marque au Mali, la disponibilité des médicaments génériques de marque était faible (50% des grossistes possèdent moins de 15% de produits) [25].

III.2 Variation du prix public des antibiotiques enregistrés et commercialisés

Le prix du médicament est connu à l'enregistrement mais sur le marché on constate plusieurs variations. Les variations de prix du médicament, notamment les hausses après la mise sur le marché constituent un réel problème du point de vu socio-économique pour la population. Nous nous sommes alors penchés sur la variation des Prix publics réglementaires et des prix publics pratiqués des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés, ce qui a abouti au constat suivant : La majorité des médicaments antibiotiques enregistrés et commercialisés, soit 96% environ ont subi des variations de prix public après la mise sur le marché notamment des hausses et des baisses. Seulement un faible taux de 3% à 4% en fonction du grossiste, n'a pas subi de variation. Cette situation est proche de celle du Mali, où une étude révélait que sur cinq molécules étudiées il y avait un écart considérable entre le prix grossiste hors taxe déclarée à l'enregistrement des produits et celui qui est actuellement appliqué; En effet, le PGHT de près de la moitié des produits soit 48,28% avait subi une modification depuis l'enregistrement [25].

Dans notre étude il ressort que les variations de prix sont presque identiques chez les 2 grossistes. Nous avons pu observer que les prix de plus de la moitié des produits sont passés à la hausse (58% à 59%); Tandis que les baisses de prix ont concerné 38% des produits, représentant un peu plus du tiers (cf. figures 13, 14, 15,16).

La différence de prix observé entre le prix réglementaire fixé et le prix pratiqué serait due au fait de la non-notification de ceux-ci par les laboratoires titulaire à l'autorité de régulation du médicament qui a son tour doit valider la variation de prix.

Les baisses de prix seraient du ressort du titulaire qui pour des raisons commerciales procéderait à une baisse de prix. A ce propos une étude sur les variations en Côte d'Ivoire a montré que les baisses de prix étaient les plus nombreuses du fait de l'effet de concurrence lié à l'introduction de médicaments génériques à coûts plus faibles. Les laboratoires titulaires des spécialités procèdent donc à des baisses de prix afin que les médicaments restent compétitif [5], [26];

Les hausses de prix pourraient s'expliquer par le non-respect des marges des grossistes répartiteur fixées par la réglementation et des procédures de fixation des prix. Cela serait lié à la procédure d'approvisionnement avec tous les frais engagés pour l'importation des médicaments. Selon la réglementation le prix public des spécialités de référence est égale au prix grossiste hors taxe (PGHT) affecté d'un coefficient multiplicateur qui est de : 1,99 et 1,761 respectivement pour les médicaments importés et les ceux produits localement. En ce qui concerne le médicament générique, le prix public homologué= Prix fournisseur hors taxe départ usine + (Prix public de la spécialité de référence – Prix fournisseur hors taxe départ usine de la même spécialité) [27].

Dans le cas des couvertures d'assurance maladie telle que la Mutuelle Générale des Fonctionnaires et agent de l'état de Côte d'Ivoire (MUGEF-CI), cette situation de fluctuation de prix en occurrence les hausses constitue une difficulté majeur pour les officines privées de pharmacie, car seulement les prix fixés sont remboursés par l'assurance. Cette situation crée également un problème d'accessibilité au médicament pour la population.

CONCLUSION

La Côte d'Ivoire dispose d'un grand nombre de médicaments enregistrés dont font partie la classe des antibiotiques .En effet la mise sur le marché du médicament suit un processus bien réglementé. Il convenait de faire un état des lieux du circuit d'enregistrement et de commercialisation des médicaments antibiotiques en Côte d'Ivoire. Ce afin de s'assurer du respect de la législation en vigueur pour le maintien de médicaments de qualité.

Au terme de cette étude, il ressort que les médicaments antibiotiques au cours de la période 2008 à 2013 après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ne sont pas tous commercialisés ; il en résulte les éléments suivants :

- Près de la moitié (49%) est enregistrée et commercialisée tandis que 22% sont enregistrés mais non commercialisés.29% sont commercialisés mais non enregistrés
- La disponibilité du médicament antibiotique est relative d'un grossiste à l'autre
- Plusieurs variations de prix après la mise sur marché constatées chez le grossiste notamment des hausses et des baisses.

Les résultats de la présente étude, associée à ceux sur les enregistrements, renouvellements et variations sur la période 2008-2012, constituent un outil de travail pour la DPML dans ses activités d'homologation. Outre l'importance pour la mise en œuvre de la réglementation UEMOA relative à l'homologation, ces informations seront utiles pour le suivi post-commercialisation.



RECOMMANDATIONS

De l'étude réalisée, nous formulons quelques recommandations :

❖ **Au Ministère en charge de la santé**

- Surveillance de la consommation des antibiotiques pour endiguer le phénomène de résistance
- Contrôle régulier post-commercialisation des médicaments pour vérifier la conformité du prix et de la qualité du médicament
- Contrôle des importations des médicaments par les grossistes répartiteurs
- élaborer une liste de médicaments, mise à jour annuellement, dont l'AMM est valable et la rendre disponible aux prescripteurs
- concevoir ou acquérir un logiciel de gestion des médicaments et développer un système d'alerte à l'approche de la date de renouvellement des AMM,
- améliorer la distribution des informations relatives aux variations d'AMM aux pharmacies (publiques et privées) par les grossistes répartiteurs.

❖ **Grossistes répartiteurs**

- Vérifier la validité de l'autorisation de mise sur le marché avant toute mise en place de médicament
- Notifier à la DPML tous les changements éventuels constatés sur les médicaments qui n'ont pas fait l'objet d'une notification officielle.
- Obtenir une autorisation du ministère de la santé et de l'hygiène publique avant toute importation
- Faciliter la mise en place des nouveaux médicaments autorisés à être mis sur le marché



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Côte d'Ivoire. Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales. Décret N° 94-669 du 21 décembre portant conditions d'enregistrement et de dispensation des médicaments en Côte d'Ivoire. JORCI. 26 jan 1995 ; (4) : 81.). .
- [2] « Lofalanga J. R. E. Contrefaçon des médicaments : ampleur et conséquences. 17p. Master Santé Publique : Bukavu. Université Officielle de Bukavu, 2008. »
- [3] A. S. . Amari, Législation de la pharmacie et du médicament. Côte d'Ivoire: ABC, 2012.
- [4] H. TAPE, « bilan de l'enregistrement des médicaments en Côte d'Ivoire au cours de la période 2008-2012 », thèse pharmacie, UFHB, Abidjan, 2015.
- [5] UEMOA, « Reglement n° 06/2010/ CM/ UEMOA relatif aux procedures d'homologation des produits pharmaceutiques a usage humain dans les etats membres de l'uemoa », Ouagadougou, 2010, p. 12.
- [6] OMS, « Médicaments essentiels: Le point », OMS, n° No. 030, p. 56, 2001.
- [7] S. CHERY-CROSE, « Les diverses étapes du développement d'un nouveau médicament et de son accès au marché. », trimestre-2010. .
- [8] UEMOA, Les annexes au règlement relatif aux procédures d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain dans les Etats membres de l'UEMOA. Annexes au règlement N° 06 2010 CM UEMOA. 2010.
- [9] Ministère de la santé et de l'hygiène publique, « Politique pharmaceutique national », Côte d'Ivoire, 2009.
- [10] Côte d'Ivoire. Ministère de la santé et de l'hygiène publique, « Direction de la Pharmacie et du Médicament ». .
- [11] D.YALA et coll., « Classification et mode d'action des antibiotiques. », Médecine du Maghreb, 2001.

- [12] F. VAN BAMBEKE et S. PHARM, « Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse. Syllabus national belge de pharmacologie », 2007, vol. 2008, p. 1-134.
- [13] Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène, « Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure ». UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone, 2014.
- [14] D. MOHAMMEDI, « Antibiotiques : classification et mode d'action ». 2006.
- [15] Y. COHEN et C. JACQUOT, Pharmacologie, 6^e éd. Paris: Elsevier Masson, 2008.
- [16] ANSM, « L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013 », nov. 2014.
- [17] J.-D. Cavallo, R. Fabre, F. Jehl, C. Rapp, et E. Garrabé, « Bêtalactamines », Maladies infectieuses, 2004.
- [18] B. Rammaert et S. Alfandari, « Macrolides », Maladies infectieuses, 2006.
- [19] M. Chisale et J. M. Trapsida, « La réglementation pharmaceutique dans les pays francophone de la région Africaine », Lettre d'Information Pharmaceutique, vol. 3, n° 1, p. 1-3, 2006.
- [20] Ministère de la Santé Publique et des Affaires Sociales, « Décret N° 94-456 du 25 Août 1994 fixant les conditions dérogatoires relatives aux règles de délivrance des prescriptions des produits pharmaceutiques par les pharmaciens », JORCI, Côte d'Ivoire, p. 844, 11-mars-1994.
- [21] M. Y. G. Hamza, « La consommation des médicaments à la mutuelle générale des fonctionnaires et agents de l'Etat de Côte d'Ivoire (MUGEFCI). Etude des caractéristiques de la prescription à partir d'un sondage aléatoire de 9604 ordonnances », Th méd, Abidjan. Université de Cocody. UFR Sciences Médicales, 2003.

- [22] A. . N'Guessan-Irié, A. S. . Amari, D. . Abrogoua, A. . Hounsa, et B. J. Kablan, « Etude des caractéristiques d'interchangeabilité de 384 médicaments génériques enregistrés en Côte d'Ivoire », J. sci. pharm. biol, vol. 7, n° n°1, p. 55-66, 2006.
- [23] Ordre des pharmaciens du Québec & Al, « Les ruptures d'approvisionnement en médicaments », Québec, 2012.
- [24] UEMOA, Annexe à la decision n°09/2010/CM§UEMOA relative aux Bonnes pratiques de distribution et D'importation des produits pharmaceutiques a usage Humain dans les etats membres de l'uemoa. 2010.
- [25] A. S. CISSE, « Analyse de l'accessibilité aux médicaments par la mise en oeuvre de la politique des médicaments génériques », Thèse de pharmacie, Bamako, 2010.
- [26] E. MIEZOU, « Analyse des renouvellements et variations d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments de 2008 à 2012 en Côte d'Ivoire », 2013.
- [27] Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, Décret n°94-667 du 21 Décembre 1994 fixant les conditions d'acquisition des médicaments et régime des prix des médicaments. .