



N°2046/19

Année : 2018 - 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

Par

KOHI DRIGA TCHEKPA PAUL STEVEN

**EVALUATION DE LA CONSOMMATION DES
MEDICAMENTS ANTIVIRAUX UTILISES DANS LE CADRE
DE LA PRISE EN CHARGE DES HEPATITES VIRALES
CHRONIQUES DANS LES CHU D'ABIDJAN**

Soutenue publiquement le 30 Octobre 2019

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MALAN Kla Anglade, Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Madame IRIE-N'GUESSAN Amenan G, Maître de conférences Agrégé
Assesseurs	: Monsieur ALLA-KOUADIO Emile, Maître de conférences Agrégé Monsieur CABLAN Mian N'dedey Asher, Maître-assistant

ADMINISTRATION
ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR 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 Ag. IRIE-N'GUESSAN G.

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag. DEMBELE Bamory

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

MM. AMARI Antoine Serge G.

Législation

AMIN N'Cho Christophe

Chimie Analytique

DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI Komenan Gildas

Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André

Immunologie

Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace Hervé	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
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
MM.	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie

MM. YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
MM. 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	Santé Publique
M. ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes AYE-YAYO Mireille	Hématologie
BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
MM. COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme. KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
MM. KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M. KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM. KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Mme VANGA-BOSSON Henriette

Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes. DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
M. KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM. KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
KOFFI Kouamé	Santé Publique
KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie

Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM. YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes 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	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	POLNEAU-VALLEE Sandrine	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

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- 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
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Hygiène hospitalière

COMPOSITION DES DÉPARTEMENTS
DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

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

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

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	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 de 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 Eusèbe AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue KABLAN-KASSI Hermance ADIKO Aimé Cézaire KAMAGATE Tairatou YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistant Assistant

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

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

HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
TRE Eric Serge	Assistant
YAO Adjoa Marcelle	Assistante
YAO Jean Simon N'Ghorand	Assistant
YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

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

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace Hervé	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO-KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-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. DALLY Laba Ismaël	Professeur titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P-Mireille LIA Gnahoré José Arthur N'GUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO-KOUASSI Awa	Maître-Assistante Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE
VEGETALE, CRYPTO GAMIE**

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

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	DIAKITE Aissata	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	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
KOUAME Jérôme	Assistant
N'GBE Jean Verdier	Assistant
TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Assistante

DEDICACES

Avec mes sentiments de gratitude les plus profonds, je dédie ce travail :

A mon Seigneur Jésus Christ le ROI des rois et le SEIGNEUR des seigneurs.

Merci pour toutes tes grâces dans ma vie. Car là où il y'avait les difficultés, ta main puissante ne s'est jamais tenue loin de moi. Merci de renouveler chaque jour le souffle en moi et en tous mes proches.

A mon père bien-aimé, papa KOHI SOKO.

Merci papa pour tout... Merci papa pour tout ce que tu as été pour moi. Pour l'éducation que j'ai reçue de toi. Merci pour tous les sacrifices fournis pour faire de moi un homme. Je sais que tu aurais été fier de moi étant assis dans l'assemblée et me regardant soutenir ma thèse. J'aurais été heureux de te donner cette joie car tu fus de tout temps mon soutien, mon appui, mon pourvoyeur, mon ami. Je bénis Dieu de m'avoir donné un père comme toi. Tu auras à jamais ta place dans mon cœur car pour ma part rien ne vaut l'amour et le sacrifice d'un père. Je crois que là où tu es, tu es avec le père des lumières. ***JE T'AIME ET JE T'AIMERAI TOUJOURS PAPA...***

A ma mère DRIGA DOBRE ADELE.

Je suis honoré maman de te faire honneur ce jour. Je n'ai pas vécu avec toi pour ressentir tout l'amour d'une mère mais ces quelques vacances passées avec toi m'ont donné un aperçu de ce que ç'aurait pu être. De là où tu es reçoit toute mon affection.

A ma mère KOHI PAULINE

Merci maman pour l'éducation que tu m'as procurée, que Dieu te bénisse. De là où tu es, reçois toute mon affection.

A ma sœur KOHI SYLVIE

Oh combien tu es précieuse à mes yeux. Chaque moment auprès de toi me donne la force de poursuivre tous mes rêves. Que Dieu te bénisse et te donne de croître dans la connaissance de l'Eternel, de son amour et de sa parole ...

A mes FRERES ET SŒURS

Hélène, Franck Borgia, Alain, Eric, Brigitte, Béatrice, Jean Jacques, Fabrice, Ruth et Franck. Merci pour ce que vous avez été pour moi. Je prie que Dieu vous bénisse au-delà de vos attentes et que vous puissiez croître dans la connaissance de l'Eternel, de son amour et de sa parole ...

A "MES MAMANS"

Vous êtes nombreuses toutes ces femmes qui m'avez aimé, éduqué, aidé à marcher, à grandir, à courir et aujourd'hui à me tenir debout devant une assemblée pour parler. Mes reconnaissances vous sont adressées ; maman Creppy Francine, maman Amichia, maman Yapo Gisèle, maman Oyoua et toutes celles que je n'ai pas pu citer. Que Dieu vous donne encore une longue vie et une santé de fer.

A MES PAPAS

Je ne vous oublie pas mes papas ; papa Boni et papa Oyoua qui m'avez tant apporté. Puisse le Seigneur vous bénir davantage.

A MON COUSIN LIONEL

Tu m'as toujours soutenu dans mes moments difficiles. Reçois ici ma reconnaissance. Puisse le Seigneur te bénir davantage.

A MES AMIS

N'Guessan Steve, Meless Renaud, Gnepehi Bienvenu, Aleba Giles, Mèlèdje Cécile, Kouakou Anderson, Bomisso Gemenez, Yao Aquilas et à la BZG merci pour tout. Vous faites désormais partie de ma famille. Que Dieu vous bénisse abondamment.

A MES AMIS DE PROMOTION ET A TOUTE LA PHARMA 34.

Pour tous les moments partagés avec vous, ces moments forts, pour ces luttes menées ensemble, pour ces hauts et ces bas, merci infiniment. Dieu vous comble de toutes ses grâces.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, madame le Professeur IRIE-N'GUESSAN, pour m'avoir accueilli au sein de son département et surtout pour m'avoir permis de faire mes travaux de thèse dans un environnement qui cadrerait avec les exigences de mes travaux.

J'adresse mes chaleureux et vifs remerciements à Dr Zoulou pharmacien à la Nouvelle PSP pour sa disponibilité ; je remercie aussi particulièrement Dr Ahoussi ainsi que autres les pharmaciens du CHU de Cocody pour leur disponibilité, leur amabilité, leur sympathie et leur professionnalisme qui m'a été d'une grande aide lors de mes enquêtes.

Ma profonde reconnaissance va au Professeur MONNET Dagui, chef de service de la pharmacie du CHU de COCODY, pour son accessibilité.

Mes infinis remerciements vont surtout à l'endroit du Professeur ALLAH-KOUADIO Emile médecins du service d'Hépatogastro-entérologie pour son aide précieuse et son accessibilité.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MALAN KLA ANGLADE

- *Professeur Titulaire de chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Doyen Honoraire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Directeur du Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Responsable du Master de contrôle de qualité des médicaments, aliments, produits cosmétiques*
- *Membre de l'académie Nationale de Pharmacie de France*
- *Membre de l'Académie des Sciences, des Cultures, des Arts et de la Diaspora (ASCAD)*
- *Membre de la société des Experts Chimistes de France*
- *Officier dans l'Ordre National de Côte d'Ivoire*
- *Commandeur de l'ordre de l'enseignement supérieur*
- *Commandeur de l'ordre de la Santé Publique*

Cher maître

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Recevez notre infinie reconnaissance.

Que ce travail soit le gage de notre profond respect et de notre grande admiration pour vos qualités humaines et pédagogiques exceptionnelles.

Que la paix de l'Eternel soit avec vous !

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESES

Madame le professeur N'GUESSAN-IRIE GENEVIEVE

- *Maître de Conférences Agrégé en Pharmacologie ;*
- *Enseignante-Chercheure en Pharmacologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny ;*
- *Vice-doyen chargé de la Pédagogie ;*
- *Docteur de l'Université Félix Houphouët-Boigny en Pharmacologie ;*
- *DES de Pharmacothérapie*
- *DEA de Physiologie Animale*
- *CES de Biologie (Parasitologie, Immunologie, Hématologie) ;*
- *Pharmacien au Service de Pharmacie, CHU de Cocody Abidjan ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;*
- *Membre de la SOPHACI (Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire) ;*
- *Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina ;*
- *Membre de la SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie).*

Cher maître

Vos qualités professionnelles, votre amour pour le travail bien fait et votre disponibilité font de vous un modèle.

Vous nous avez fait confiance et avez mis tout en œuvre pour que ce travail se déroule dans de meilleures conditions.

En reconnaissance de tout ce que nous avons reçu de vous, nous vous prions de bien vouloir recevoir l'expression de notre gratitude et de notre grande admiration.

Que Dieu vous bénisse !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur ALLAH-KOUADIO EMILE

- *Maître de conférences agrégé*
- *Hépatogastro-Entérologue au CHU de Cocody*
- *Directeur Coordonnateur du Programme National de Lutte contre les Hépatites Virales au Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Gastro-Entérologie et d'Endoscopie Digestive (SIGEED)*
- *Membre du Réseau Ivoirien de Lutte contre les Hépatites Virales (RILHVi)*
- *Membre de la Société Française de Gastro-Entérologie et d'Endoscopie Digestive (SNFGE)*
- *Membre du Collège Ouest-Africain des Médecins*

Cher maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon infini respect.

Je prie que Dieu bénisse votre famille et vous comble au-delà de vos espérances.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur CABLAN MIAN N'DEDEY ARSHER

- *Maître-Assistant, chef Bioclinique au département de Bactériologie-Virologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Chef-Adjoint du Laboratoire de Biologie Médicale et de Microbiologie Industrielle et Alimentaire au Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Chef des unités d'Hématologie, Immunologie et de Microbiologie Industrielle au Laboratoire National de la Santé Publique ;*
- *Pharmacien-biologiste ;*
- *Titulaire de DEA en Biologie Humaine et Tropicale Option Bactériologie-Virologie, de CES en Biologie (Biochimie, Hématologie, Bactériologie-Virologie, Parasitologie, Immunologie) ;*
- *Ancien Interne des hôpitaux ;*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance des Microorganismes de Côte d'Ivoire (ORMICI) ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Pathologies Infectieuses et tropicales ;*
- *Membre de l'American Society for Microbiology (ASM)*

Cher maître,

C'est avec joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Votre présence est pour nous un honneur, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites de compter parmi nos juges.

SOMMAIRE

DEDICACES	XVII
SOMMAIRE.....	XXVIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXIII
LISTES DES FIGURES	XXXIV
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	5
I- HEPATITES VIRALES CHRONIQUES	6
I-1- Hépatite virale chronique C	6
I-2- Hépatite virale chronique B	11
I-3- Hépatite virale chronique D	16
II- MEDICAMENTS DISPONIBLES.....	20
II-1- Classification	20
II-2- Mécanismes d'action	23
II-3- Propriétés pharmacocinétiques	26
III- SYSTEMES D'APPROVISIONNEMENT	31
III-1- Le secteur public	31
III-2- Le secteur privé	36
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	39
I- OBJECTIFS DE L'ETUDE	40
I-1- Objectif général.....	40

I-2- Objectifs spécifiques	40
II- CADRE ET TYPE D'ETUDE.....	40
II-1- Cadre de l'étude.....	40
II-2- Type d'étude	40
III- MATERIEL ET METHODES	41
III-1- Matériel	41
III-2- Méthodes	41
IV- RESULTATS	42
IV-1- Disponibilité des médicaments à la Nouvelle PSP	42
IV-2- Consommation des médicaments antiviraux dans les trois CHU	46
IV-3- Quantités moyennes de médicaments consommées par patient dans les 3 CHU d'Abidjan	47
V- DISCUSSION.....	52
CONCLUSION.....	56
TABLE DE MATIERES	70

ABRÉVIATIONS – ACRONYMES - SIGLES

°C	: Degré Celsius
AAD	: Antiviraux à action directe
AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases (Associations Américaine pour l'étude des maladies du foie)
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AG	: Antigène
ALAT	: Alanine Aminotransférase
ARN	: Acide Ribonucléique
ASAT	: Aspartate Aminotransférase
ATG	: codon stop
AUG	: méthionine ou codon d'initiation
cccDNA	: Covalently Closed Circular Deoxyribonucleic acid (acide désoxyribonucléique covalente circulaire fermé)
CD 4,8,81	: Cluster de Différenciation
CHU	: Centre Hospitalier Régional
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLDN	: Claudine
EASL	: European Association for the Study of Liver (Associations Européenne pour l'étude du foie)
IMPDH	: Inhibiteur de l'Inosine Mononphosphate Déshydrogénase

GTP	: Guanosine Triphosphate
KLDa	: Kilo-dalton
MRP 4, 2	: Protéine Transporteuse 4,2
ND	: Non Déterminé
NP	: Nombre de Patients
NS	: protéine Non Structurale
NTCP	: Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide
OAT 1,2	: Transporteur Anionique 1, 2
OCLDN	: Occludine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORF	: Open Reading Frame (Cadre Ouvert de Lecture)
PNDAP	: Programme National de Développement de l'Activité Pharmaceutique
PNLHV	: Programme National de Lutte contre les Hépatites Virales
Ribavirine-MP	: Ribavirine Monophosphate
rLDL	: Récepteur de Lipoprotéine de Faible Densité
RVS	: Réponse Virologie Soutenue
SNFGE	: Société Nationale Française de Gastro-Enterologie
SRB1	: Récepteur Humain Scavenger de type B classe I
TDF	: Tenofovir
VHB	: Virus de l'Hépatite Virale B
VHC	: Virus de l'Hépatite Virale C

VHD	: Virus de l'Hépatite Virale D
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humain
VLDL	: Lipoprotéine de très Basse Densité

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : médicaments des hépatites virales chroniques commandés par la Nouvelle PSP	43
Tableau II : médicaments des hépatites virales chroniques livrés aux CHU d'Abidjan.....	44
Tableau III : les quantités globales périmées à la NPSP-CI	45
Tableau IV : médicaments disponibles à la centrale d'achat NPSP :	45
Tableau V : consommation globale des médicaments utilisés dans la prise en charge des hépatites virales chroniques dans les 3 CHU d'Abidjan	46
Tableau VI : nombre de boîtes de médicaments consommées par patient au niveau des 3 CHU	47

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : schéma simplifié de la structure du VHC	7
Figure 2 : génome du VHC et protéines exprimées.....	8
Figure 3 : représentation schématique du cycle de réplication du VHC.....	11
Figure 4 : schéma représentatif du virus de l'hépatite B	13
Figure 5 : principales étapes du cycle de réplifications du VHB.....	16
Figure 6 : schéma du virus de l'hépatite D	17
Figure 7 : représentation schématique du cycle de réplication du VHD	19
Figure 8 : structure chimique de la ribavirine.....	20
Figure 9 : structure chimique de l'interféron 2a pégylé	21
Figure 10 : structure chimique du daclatasvir.....	21
Figure 11 : structure chimique du lédipasvir	22
Figure 12 : structure chimique du velpatasvir	22
Figure 13 : structure chimique du sofosbuvir	22
Figure 14 : structure chimique du Tenofovir	23
Figure 15 : comparaison des commandes et des dispensations en Ribavirine ...	49
Figure 16 : comparaison des commandes et des dispensations en Daclatasvir ..	50
Figure 17 : comparaison des commandes et des dispensations en Sofosbuvir..	51

INTRODUCTION

L'hépatite virale est une inflammation ou une destruction des cellules du foie causée par l'un des cinq virus de l'hépatite : A, B, C, E, D. Ces virus se transmettent par voies diverses : par l'ingestion d'aliments ou d'eaux contaminées pour les hépatites A et E, par contact avec du sang non sécurisé ou d'autres liquides corporels pour l'hépatite B, essentiellement par du sang contaminé pour l'hépatite C. L'hépatite D quant à elle désigne une infection additionnelle qui se déclare en présence de l'hépatite B. Les virus de l'hépatite provoquent tous une hépatite virale aiguë dont la plupart des personnes atteintes se rétablissent complètement. Seules les infections causées par les virus B, C, D peuvent devenir chroniques (**OMS, 2017**).

L'hépatite virale a causé 1,34 millions de décès en 2015, soit un nombre comparable à celui des décès dus à la tuberculose et supérieur aux décès causés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Toutefois, le nombre des décès dus à l'hépatite virale augmente avec le temps, tandis que la mortalité due à la tuberculose et au VIH diminue. La plupart des décès dus à l'hépatite virale en 2015 était imputable aux affections chroniques du foie (720 000 décès dus à une cirrhose) et aux cancers primitifs du foie (470 000 décès dus au carcinome hépatocellulaire). À l'échelle mondiale, en 2015, le nombre des personnes atteintes d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) était estimé à 257 millions, et celui des personnes atteintes d'une infection due au virus de l'hépatite C (VHC), à 71 millions (**OMS, 2017**).

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est une des principales causes de cirrhose du foie et de carcinome hépatocellulaire (**Moutaouakil et al, 2016**).

L'épidémie due au VHB touche essentiellement la région africaine et la région du pacifique occidental. L'épidémie causée par le VHC n'épargne aucune région, avec des différences majeures entre pays et au sein d'un même pays. C'est dans la région

de la méditerranée orientale et dans la région européenne que les prévalences enregistrées pour le VHB sont les plus élevées (**OMS, 2017**).

Les infections à virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) touchent particulièrement l'Afrique. En Afrique de l'Ouest, la prévalence du VHB est estimée globalement à 8% ; au Cameroun, en Afrique centrale, celle du VHC est estimée 10%.

En Côte d'Ivoire, malgré une prévalence d'environ 12% du VHB et 5% du VHC, le dépistage et la prise en charge des hépatites virales B et C demeurent très limités. Par ailleurs, en mai 2016, l'Assemblée Mondiale de la Santé a approuvé la stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale pour la période 2016-2021. La Stratégie appelle à éliminer d'ici 2030 l'hépatite virale en tant que menace pour la santé publique en réduisant le nombre de nouvelles infections de 90 % et la mortalité de 65 %. Le rapport est axé sur les hépatites B et C, qui sont responsables de 96 % de la mortalité due à l'hépatite. Il présente des données dans l'optique des cinq orientations stratégiques (information stratégique, interventions, équité, financement et innovation), piliers essentiels de la Stratégie visant à faciliter le suivi des progrès dans les pays, les régions et à l'échelle mondiale, et à mesurer l'impact des interventions en termes de réduction des nouvelles infections et de vies sauvées entre 2015 et 2030 (**Enel et al, 2015**).

Face à la menace que constitue ce fléau, aggravée par la paupérisation avancée de la population, la Côte d'Ivoire a adopté en 2015 l'une des stratégies proposées par L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), stratégie visant à réduire la mortalité due aux virus de l'hépatite B et C par la subvention du traitement de ces affections. Les centres de traitement sont principalement les trois Centres Hospitaliers et Universitaires (CHU) d'Abidjan, celui de Bouaké et le Centre Hospitalier et Régional (CHR) de Yamoussoukro.

Trois ans après la mise en place de ce programme de prise en charge médicamenteuse subventionnée des hépatites virales chroniques, quel est le bilan qui s'en dégage sur le plan pharmacologique ?

Notre étude portera sur l'évaluation de la consommation des médicaments utilisés dans le cadre de la prise en charge des hépatites virales chroniques dans les trois CHU d'Abidjan.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I- HEPATITES VIRALES CHRONIQUES

I-1- Hépatite virale chronique C

I-1-1- Agent pathogène

- **Structure et organisation génomique**

Le virus de l'hépatite virale C (VHC) est un virus enveloppé sphérique de 55 à 65 nm de diamètre (Figure 1), difficilement visualisable en microscopie électronique. L'étude des séquences virales a permis de le classer dans la famille des Flaviviridae qui comporte 3 genres : *Flavivirus*, *Pestivirus* et *Hepacivirus*. Le VHC est le seul représentant du genre *Hepacivirus* (Miller et al, 1990). Il est constitué de l'intérieur vers l'extérieur de trois structures suivantes : Un génome viral constitué d'une molécule d'ARN de polarité positive, une nucléocapside à symétrie icosaédrique formée d'environ 32 capsomères et une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifiques E1 et E2 (Penin et al, 2003).

Le génome du VHC se compose d'une molécule d'ARN monocaténaire (Figure 2), de polarité positive de 9,6 kb (Wedemeyer et al, 2009). Cette molécule linéaire comprend trois régions distinctes de 5'en 3' : la région 5'non codante, un fragment simple ouvert ou single open reading frame (ORF) codant pour un polypeptide précurseur d'approximativement 3000 résidus d'acides aminés, dans lequel, ce polypeptide est fragmenté en trois protéines structurales (core, E1et E2) et sept protéines non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) et une région 3' non codante (Walewski et al, 2001).

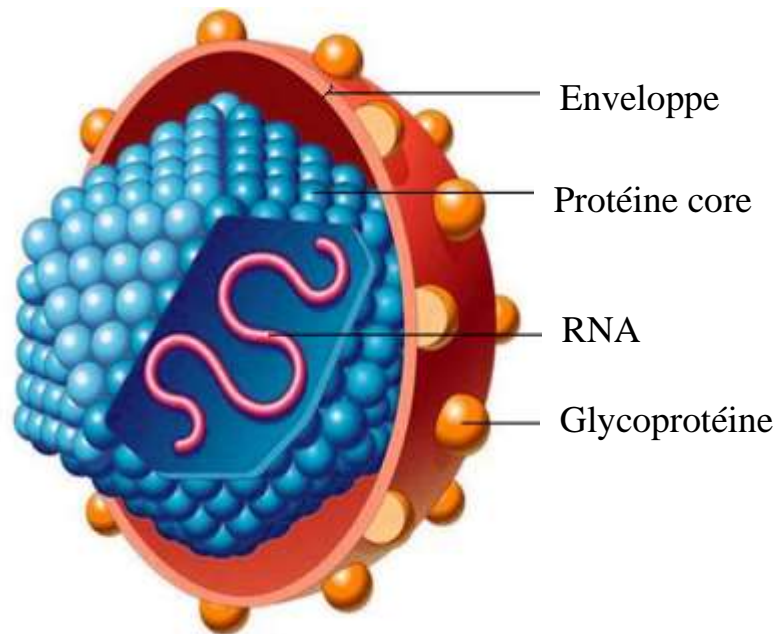


Figure 1: schéma simplifié de la structure du VHC (**Duclos-Vallée, 2011**)

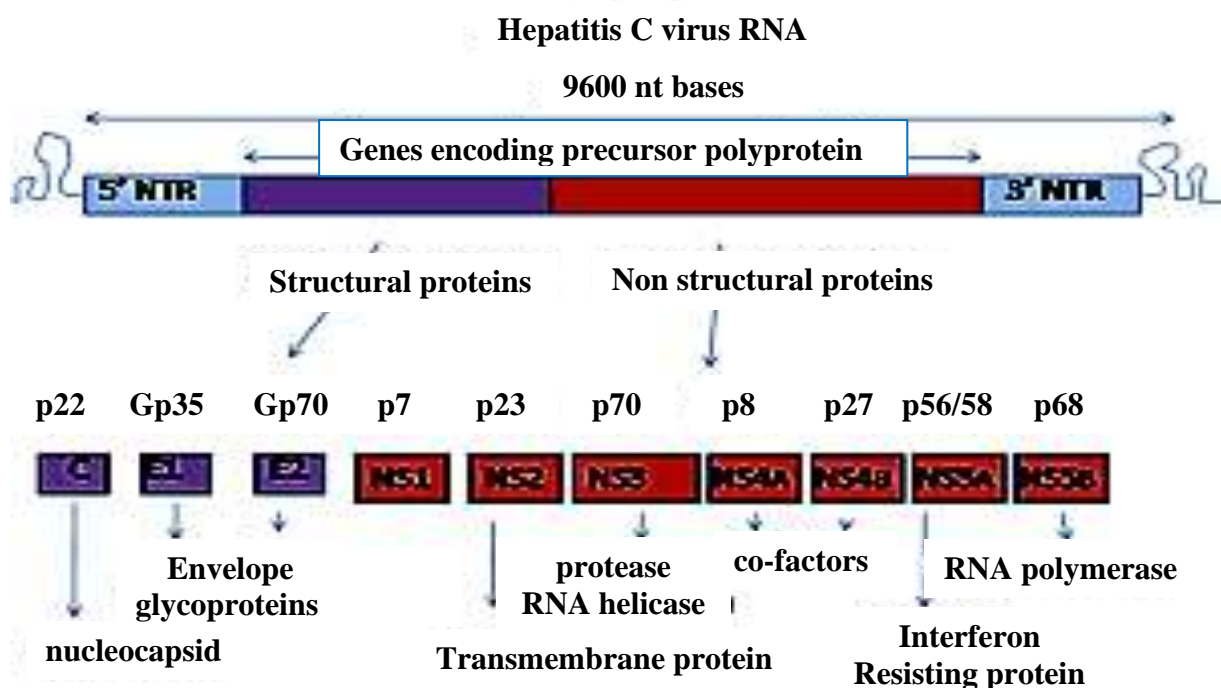


Figure 2 : génome du VHC et protéines exprimées (Lauer et Walker, 2001)

- **Propriétés physico-chimiques**

Le virus de l'hépatite C est un virus thermorésistant. Il peut vivre à 80°C pendant 72 heures. Il est détruit par les détergents et le chloroforme. Il n'est pas intégré au génome cellulaire. Il a une virémie basse (inférieure à 1000 particules virales/ml) et prolongée (Highleyman, 2010).

- **Génotype**

L'analyse phylogénique a permis de répartir le VHC en 6 groupes numérotés de 1 à 6 appelés génotypes et en plusieurs sous-types au sein de chaque génotype, identifiés par des lettres minuscules (a, b, c, d...). Les génotypes et les sous-types se distinguent entre eux par une divergence de 30 à 35% et de 20 à 25 % de leurs séquences nucléotidiques, respectivement (Smith et al, 2014).

I-1-2- Physiopathologie

La particule virale se fixe sur la cellule hôte via une interaction directe entre les glycoprotéines de surface E1 et E2 ou les lipoprotéines avec les récepteurs spécifiques. Ces récepteurs spécifiques du VHC identifiés sont :

- La tétraspanine ou les molécules CD81 qui sont exprimées à la surface des cellules de mammifères à l'exception des hématies et des plaquettes. Elles fixent spécifiquement la glycoprotéine d'enveloppe E2 du VHC ;
- Le récepteur des lipoprotéines de basse densité (rLDL) ; les virions infectieux pourraient également se fixer spécifiquement aux récepteurs des LDL, sans doute par le biais de leur interaction de surface avec les VLDL et LDL. Cette fixation serait associée à une internalisation des particules virales. Le récepteur fixe uniquement la glycoprotéine d'enveloppe E1 du VHC (**Wunschmann et al, 2000**).
- Le récepteur human scavenger type B classe 1 (SRB1) est une glycoprotéine de 82 Kda. C'est le récepteur physiologique des lipoprotéines de haute densité qui facilite les mouvements cellulaires du cholestérol. Les récepteurs rLDL et SRB1 pourraient également reconnaître les virions, notamment associés aux lipoprotéines.
- D'autres protéines, la Claudine (CLDN-1) et l'occludine (OCLDN) pourraient participer à l'entrée du virus dans la cellule (**Evans et al, 2007**).

L'enveloppe du virus fusionne avec la membrane de l'endosome et le virus pénètre dans le cytoplasme par un mécanisme d'endocytose et sous l'effet d'un pH acide. Il y'a ensuite décapsidation du virus et libération du génome viral dans le cytosol. Ce dernier est traduit en une polyprotéine précurseur qui subit une maturation pour donner les protéines virales (Figure 3).

La maturation de la polyprotéine précurseur du VHC permet l'initiation de la réplication et la formation du complexe de réplication (**Blanchard et al, 2006 ; Meertens et al, 2006**). L'ARN de polarité négative est synthétisé par la réplicase NS3-5B codée par le virus et sert de matrice pour la production excessive d'ARN viral de polarité positive.

L'ARN viral de polarité positive nouvellement formé est internalisé dans les futures particules virales composées de capsid, E1 et E2. Les particules sont enveloppées en bourgeonnant dans la lumière du réticulum endoplasmique. Le relargage extracellulaire s'opère ensuite grâce à des vésicules d'exocytose vers la membrane cellulaire (**Wedemeyer et al, 2012**).

Les signes cliniques qui s'ensuivent sont la fatigue, la fièvre, la grippe, la jaunisse, l'insomnie, l'hypersomnie, la perte d'appétit, la perte de poids, les douleurs musculaires et articulaires, les nausées, les vomissements et la diarrhée (**OMS, 2014**).

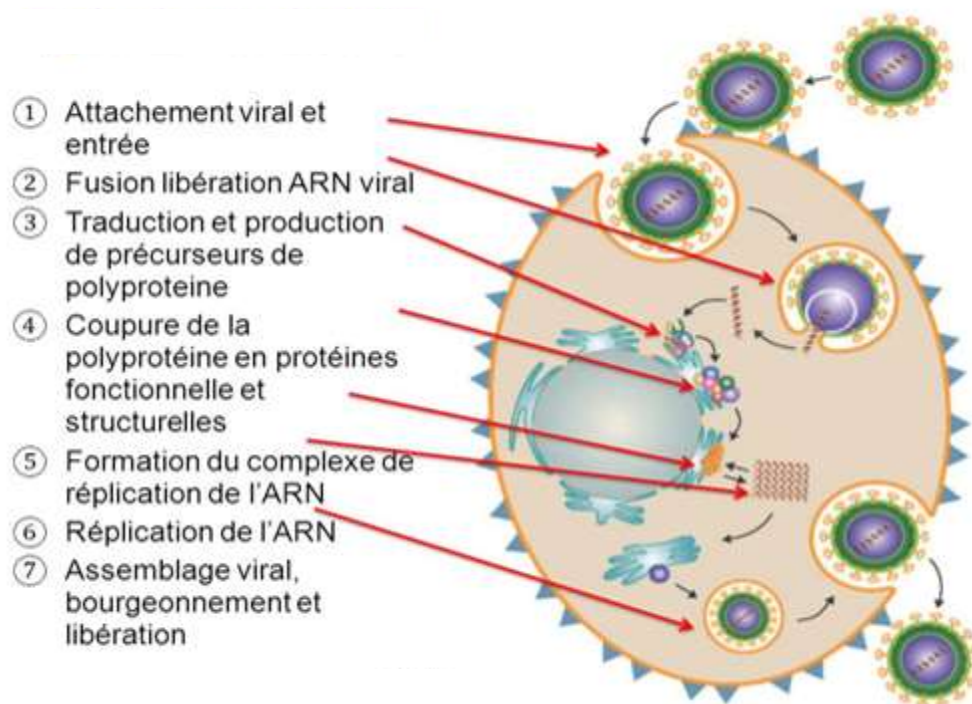


Figure 3 : représentation schématique du cycle de réplication du VHC (**Reberton, 2015**).

I-2- Hépatite virale chronique B

I-2-1- Agent pathogène

- **Structure et organisation génomique**

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à ADN appartenant à la famille des Hepadnaviridae (**Zuckerman, 1996**). La particule virale (virion) se compose d'une enveloppe extérieure lipidique, d'un noyau et d'une nucléocapside de forme icosaédrique composée de protéines (Figure 4). La nucléocapside entoure l'ADN viral et une ADN polymérase, qui a une activité de transcriptase inverse. Le réservoir du virus de l'hépatite B est humain et la contagiosité élevée du virus est 50 à 100 fois supérieure à celle du VIH. L'examen microscopique du sang d'un malade en phase active de synthèse virale a montré l'existence :

- De particules sphériques de grande taille (42 nm), peu nombreuses, correspondant aux particules virales complètes et infectieuses, à l'aspect en cocarde appelé particule de Dane. Ces particules sont constituées d'un noyau (nucléocapside contenant une ADN double brin associé à une ADN polymérase) ainsi que d'une enveloppe protéique.
- De particules plus nombreuses de deux types ; les unes sphériques,
 - De petite taille environ (22 nm de diamètre) constituées d'antigène HBs, non infectieuses. Les autres, en forme de bâtonnets de 22 nm de diamètre, et de longueur variable et qui sont un empilement des sphères, non infectieuses (**Denis et al 1999**).
 - Le génome VHB est fait d'un ADN circulaire, partiellement double brin associé à la polymérase virale. Il présente des gènes chevauchants qui sont différenciés par 4 régions :
- Région S (gène S) : elle code pour la protéine de surface antigène HBs (AgHBs). Le gène S est une longue suite de nucléotides codants, mais qui contient trois séries de codons "start" (ATG) qui le divisent en trois sections, pré-S1, pré-S2, et S. En raison des multiples codons de départ, il se forme des polypeptides de trois tailles différentes, grandes, moyennes et petites (pré- S1 + pré- S2 + S, pré- S2 + S, ou S) (**Beck, et Nassal, 2007**).
- Région C (gène C) : elle code pour la protéine de capsid ou antigène HBc (AgHBc). Son codon de départ est précédé par un autre codon en amont, de formule AUG, qui initie la production de la protéine pré-core. L'AgHBc est produit par traitement protéolytique de la protéine du pré-core.
- Région p : elle code l'ADN polymérase virale, (**Beck, Nassal, 2007**).
- Région X : son rôle est encore mal connu (**Bouchard, Schneider 2004**).

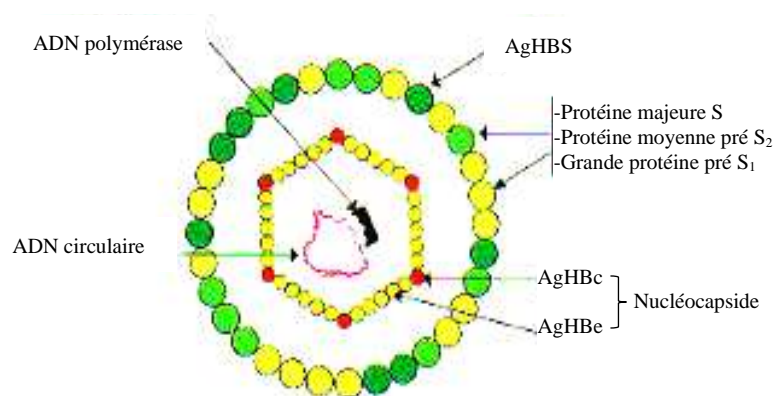


Figure 4 : schéma représentatif du virus de l'hépatite B (Pol, 2010)

• Propriétés physico-chimiques

Le VHB, comme le VHC, peut survivre à la dessiccation contrairement au VIH. Le VHB est encore infectieux après 7 jours de dessiccation, alors que le VHC reste infectieux pendant quelques semaines. Il résiste également à des procédés de stérilisation à température faiblement élevée (Locarnini, 2004).

• Génotype

Les sérotypes du VHB sont stables et définis par l'expression des anticorps (Ac) monoclonaux. L'AgHBS présente un déterminant « a » commun à toutes les souches du VHB et appartient à la protéine S qui est un épitope conformationnel. Le déterminant « a » est associé à deux déterminants sous deux formes mutuellement exclusives d/y (Okamoto et al, 1987) et w/r (Bancroft et al, 1972) dont les positions déterminent les sous-types de l'AgHBS. La substitution d'une lysine en une arginine convertit « d » en « y » en position 122 et « w » en « r » en position 160. Actuellement 10 sous-types différents du VHB sont identifiés ; ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw3, adw4q (-), adrq (+) et adrq (-) (Kay et Zoulim, 2007). Chaque sous type comprend lui-même de nombreux variant de polymorphisme. La population du VHB humaine est classée en plusieurs génotypes. Ceux-ci sont définis

comme possédant entre eux au moins 8% de divergence de la séquence nucléotidique complète (**Norder, 1992**). Ils sont déterminés à partir de la région PréS2 dans la plupart des cas. Actuellement 10 génotypes du VHB différents sont identifiés et représentés de A à J (**Lin et Kao, 2011**).

I-2-2- Physiopathologie

La particule virale contenant l'ADN viral partiellement double brin se fixe à la membrane plasmique basolatérale (**Schulze, 2012**) par l'intermédiaire des glycosaminoglycanes et du récepteur spécifique NTCP (le sodium- taurocholate cotransporting polypeptide) de l'hépatocyte (**Yan, 2012**). L'entrée du virus dans la cellule se fait par endocytose entraînant la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme.

La nucléocapside migre vers le noyau grâce à des signaux de localisation nucléaire portés par l'antigène HBc. Il y'a alors pénétration de l'ADN du VHB dans le noyau.

Par un mécanisme encore mal connu, la forme circulaire ouverte et partiellement bicaténaire de l'ADN viral se trouve, sous l'action de l'ADN polymérase virale incluse dans la particule virale, transformée en forme bicaténaire circularisée sous tension : c'est le cccDNA, pour *covalently closed circular DNA*, appelé aussi supercoiled DNA, pour ADN surenroulé ou torsadé. Un ARN pré-génomique est transcrit par une ARN polymérase II cellulaire à partir du brin long de cet ADN super enroulé. Cet ARN pré-génomique synthétisé migre dans le cytoplasme et sert de matrice pour la synthèse de l'antigène HBc et de la polymérase.

Les ARN transcrits sont traduits en protéines dans le cytoplasme de l'hépatocyte (capside, protéine de surface, protéine x, polymérase virale).

Le brin long de l'ADN est synthétisé dans la capsid par un processus de transcriptase inverse par l'ADN polymérase virale (Figure 5). La synthèse du brin court S+ débute ensuite à partir du brin long de l'ADN qui vient d'être formé. La capsid mature contenant une molécule d'ADN est soit redirigée vers le noyau pour augmenter le pôle de l'ADNcc, soit enveloppée au niveau du corps multi-vésiculaire. De ce dernier les particules virales infectieuses sont dirigées vers la membrane cytoplasmique via l'appareil sécrétoire pour être libérées dans le milieu extracellulaire (**Ducancelle, 2011**).

Ce mécanisme de multiplication virale a pour conséquences cliniques la fièvre, le jaunissement des yeux, les urines foncées, les douleurs abdominales, les nausées et vomissements et dans la forme chronique sévère on assiste à la destruction des cellules du foie (**OMS, 2014**).

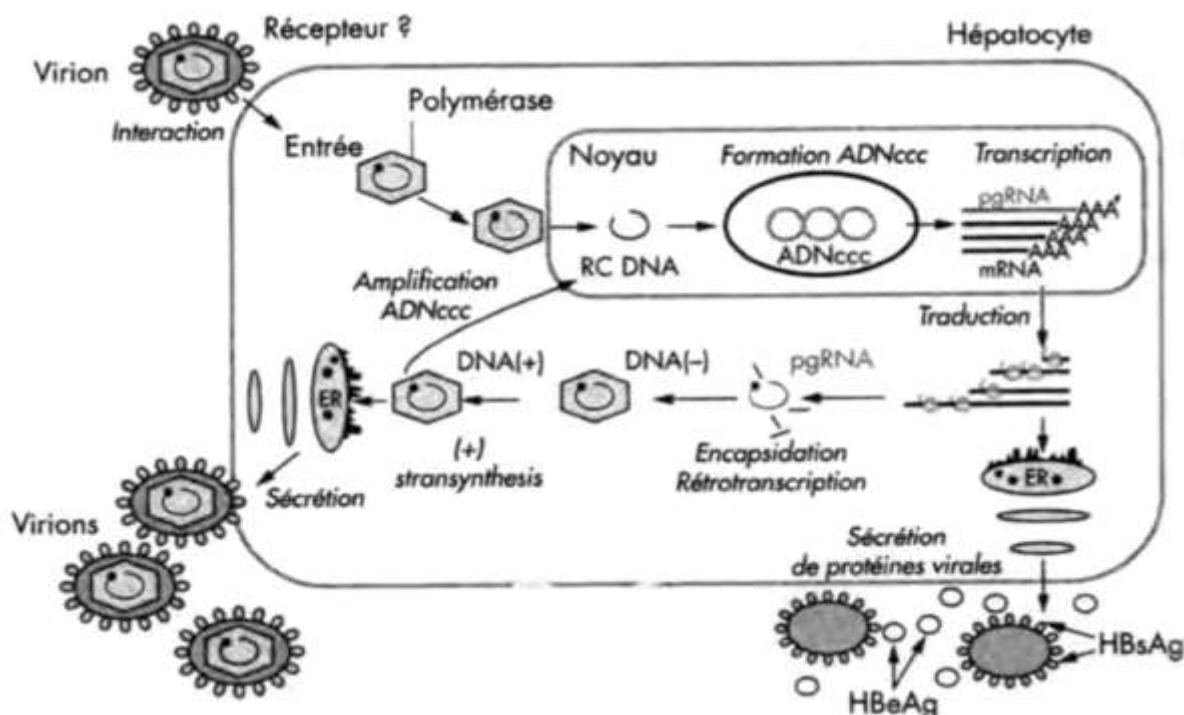


Figure 5 : étapes du cycle de réplication du VHB (Marcellin, 2008)

I-3- Hépatite virale chronique D

I-3-1- Agent pathogène

- **Structure et organisation génomique**

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un petit virus de 37 nm de diamètre. C'est un pseudo virus à ARN unique dans le monde animal. Son enveloppe est formée d'une membrane lipidique où sont ancrées les glycoprotéines du VHB portant l'AgHBs. Une structure organisée en ribonucléoprotéine d'un diamètre de 19 nm a été observée en microscopie électronique (Figure 6). Deux protéines de 24 et 27 kd codées par le génome viral sont associées dans la particule virale à l'ARN génomique.

Le génome du VHD est un ARN monocaténaire circulaire comprenant un fort degré d'appariement interne, ainsi qu'un mode de réplication en cercle roulant dans le noyau de la cellule infectée, ce qui confère au VHD les propriétés des viroïdes.

Cependant, à la différence des viroïdes dont le génome est trop petit pour coder pour une protéine, le génome du VHD code pour une protéine (l'antigène delta) (**Kuo et al 1989**).

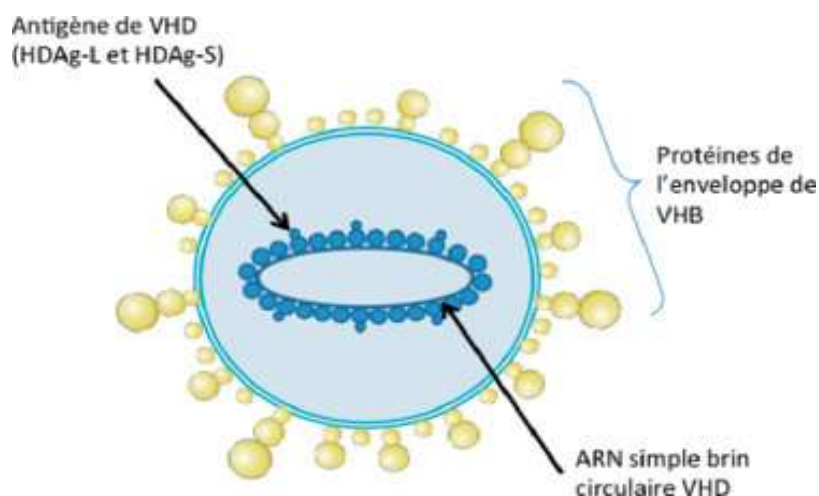


Figure 6 : schéma du virus de l'hépatite D (**Sa et al, 2011**)

- **Propriétés physico-chimiques**

Le système delta antigène-anticorps est associé à l'hépatite du type B, chez l'homme. L'Ag delta a été extrait et solubilisé par sonification et traitement avec du chlorure de guanidinium à partir des noyaux de cellules de foie humaines obtenues à l'autopsie d'un sujet delta positif. La centrifugation à l'équilibre, la filtration sur gel, les traitements chimiques et enzymatiques ont révélé que l'Ag delta est une protéine d'environ 68000 kd avec une densité de flottabilité de 1,28g/cm³ dans du chlorure de césium, stable en présence de la chaleur, des acides, des nucléases et des glycosidases, et inactivée par une base et les protéases. Une préparation standard d'Ag delta a été utilisée pour développer un dosage radio immunologique bloquant en phase solide l'anti delta (**Rizzeto, 2009**).

- **Génotype**

Le VHD se décline en trois principaux génotypes. Le génotype I est le plus courant dans le monde, mais le génotype II prédomine à Taiwan, (La maladie associée au

génotype II serait moins sévère que celle liée au génotype I) et le génotype III est associé à des éruptions d'hépatites "sévéres" au Venezuela et au Pérou (**Farcil, 2004**).

I-3-2- Physiopathologie

La particule virale s'accroche à la membrane de l'hépatocyte et libère son contenu, il y'a alors pénétration du contenu viral dans le cytoplasme de l'hépatocyte. La ribonucléoprotéine est transportée du cytoplasme vers le noyau par l'intermédiaire de l'Antigène delta qui comporte un signal de localisation nucléaire (Figure 7). Ce transport est très important car l'enzyme utilisée pour la réplication virale est localisée dans le noyau (**Kuo et al, 1989**).

Durant la synthèse d'un brin anti génomique, un signal de polyadénylation permet d'engendrer un transcrit partiel mûri en ARNm qui sera traduit en AgHDs. Dans le cytoplasme la réplication continue « en cercle roulant » et le transcrit naissant subit un autoclivage produisant une extrémité 5'OH stable. L'ARN engendré se structure en pseudo double brin sur lesquels se fixent les molécules d'AgHDs, inhibant la polyadénylation et permettant ainsi la synthèse d'un multimètre de brin anti génomique. Ce multimètre de brin est clivé en brin anti génomique monocaténaire qui sert de matrice à la synthèse de brin génomique. Par ailleurs, une enzyme cellulaire induit une mutation sur un ARN génomique du VHD entraînant la synthèse d'ARNm anti génomique codant non plus pour l'AgHD mais pour l'AgHDI (bras long) aboutissant à l'inhibition de l'action activatrice de la réplication de l'AgHDs (bras court).

L'apparition de l'AgHDI est l'élément déclenchant le processus d'assemblage du génome viral dans les particules virales. L'AgHDI, par la formation d'hétéromère

avec l'AgHDs fixé sur l'ARN génomique, va permettre la connexion du complexe ribonucléoprotéique avec l'AgHBs situé au niveau du réticulum endoplasmique. Ce mécanisme de réplication permet dans un premier temps d'amplifier la réplication virale dans la cellule infectée sans qu'il y ait excrétion de l'ARN viral. Dans un deuxième temps, le complexe AgHDs+I ralentit la réplication virale pour favoriser la survie de la cellule infectée tout en permettant l'excrétion des virus néoformés de la cellule infectée (**Chang et al 1988**).

Le VHD n'étant présent que lors d'une co-infection avec le VHB, les signes cliniques sont : la fièvre, le jaunissement des yeux, les urines foncées, les douleurs abdominales, les nausées et vomissement et dans la forme chronique sévère on assiste à la destruction des cellules du foie (**OMS, 2014**).

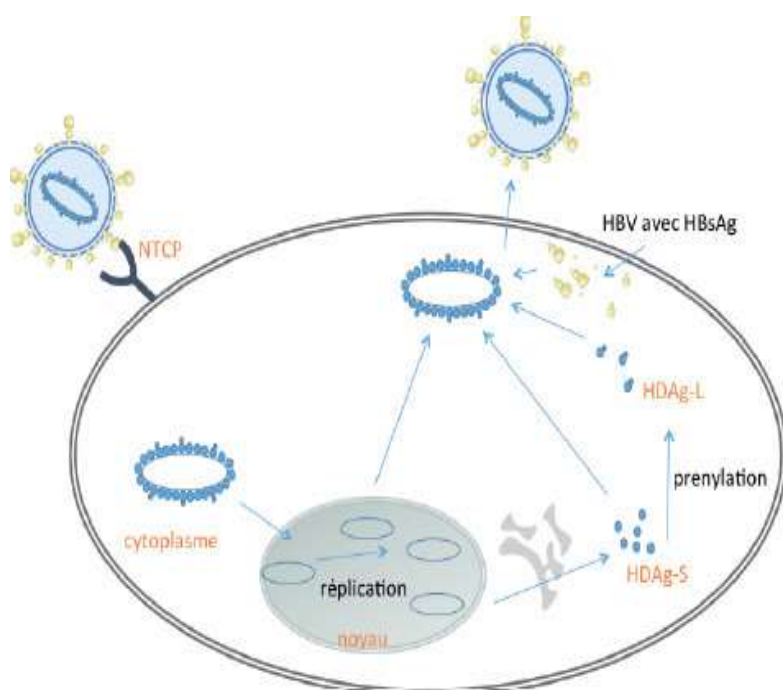


Figure 7 : schéma du cycle de réplication du VHD (Guglielmi et al, 2016)

Plusieurs molécules antivirales sont utilisées pour le traitement de ces infections chroniques.

II- MEDICAMENTS DISPONIBLES

II-1- Classification

Deux grands groupes d'antiviraux sont utilisés pour la prise en charge médicamenteuse des hépatites virales chroniques en Côte d'Ivoire. Ce sont : les antiviraux à action indirecte et les antiviraux à action directe.

II-1-1- Antiviraux à action indirecte

- Ribavirine

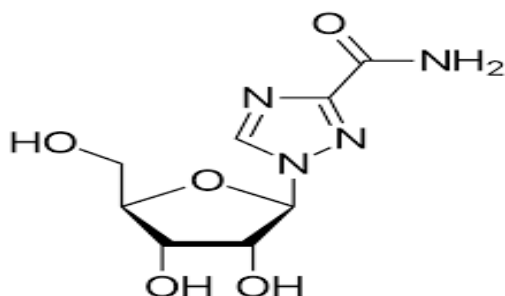


Figure 8 : Structure chimique de la ribavirine (Malinoski et Stollar, 1981)

- Interféron alpha 2a pegylé

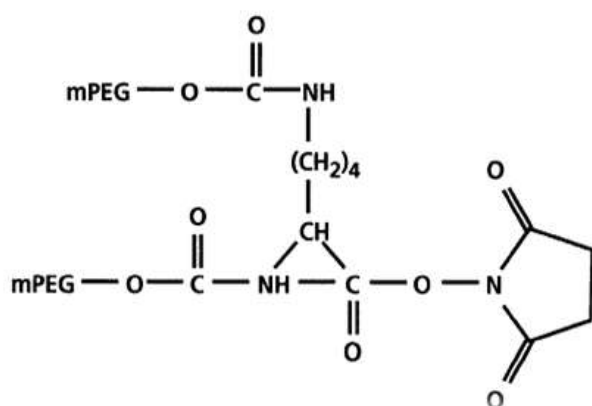


Figure 9 : Structure de l'interféron α 2a pegylé (Asselah *et al*, 2008)

II-1-2- Antiviraux à action directe

II-1-2-1- Inhibiteurs de la protéine non structurale NS5A

De dénomination caractérisée par le suffixe « asvir », les molécules disponibles sont :

- **Daclatasvir**

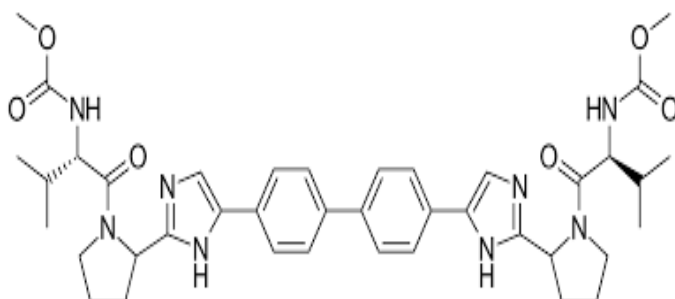


Figure 10 : structure chimique du daclatasvir (Lohmann *et al*, 1999)

- **Lédipasvir**

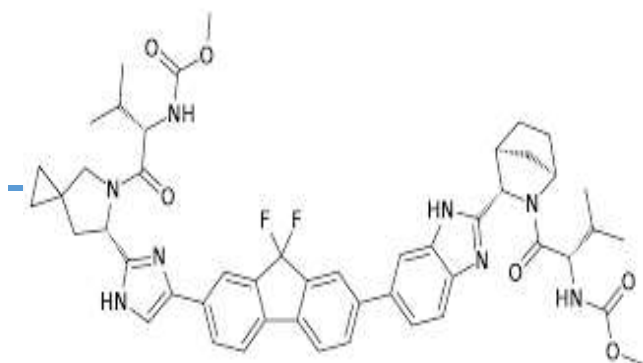


Figure 11 : structure chimique du lédipasvir (Lee, 2013)

- **Velpatasvir**

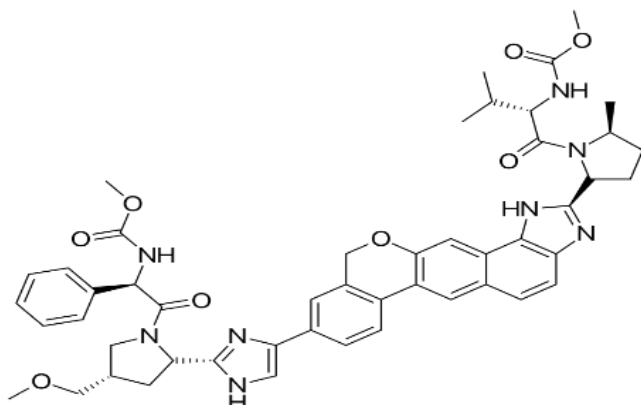


Figure 12 : Structure chimique du velpatasvir (Svarovskaia, 2012)

II-1-2-2- Inhibiteurs de la polymérase NS5B

Leur dénomination est caractérisée par le suffixe « buvir ». Le représentant usuel en Côte d'Ivoire est le sofosbuvir.

- **Sofosbuvir**

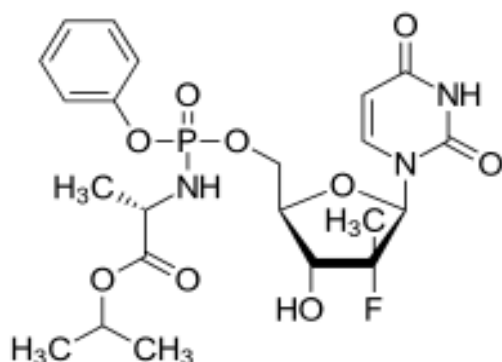


Figure 13 : Structure chimique du sofosbuvir (Vispo, 2013)

II-1-2-3- Inhibiteurs de la polymérase virale

La molécule la plus utilisée en Côte d'Ivoire est le tenofovir (TDF).

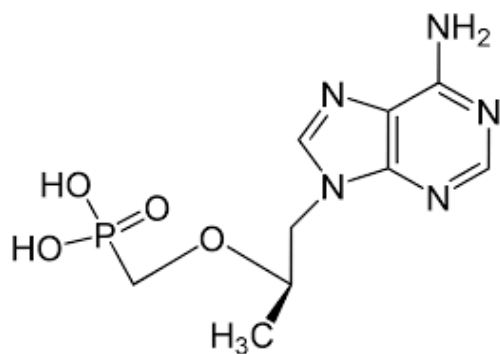


Figure 14 : structure chimique du tenofovir (**Han et al, 2012**)

II-2- Mécanismes d'action

II-2-1- Antiviraux à action indirecte

- **Ribavirine**

Le mécanisme d'action consisterait en l'inhibition de la polymérase virale.

Les premières études menées sur la ribavirine ont montré que la ribavirine 5'-monophosphate (ribavirine-MP) est un puissant inhibiteur de l'activité inosine 5'-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) conduisant à la diminution du pool de guanosine triphosphate (GTP) intracellulaire. Par ailleurs, une étude *in vitro* a montré que la GTP stimule de façon sélective l'initiation de la synthèse d'ARN par la NS5B du VHC (**Lohmann et al, 1999**). Le pouvoir mutagène de la ribavirine sur le Poliovirus est théoriquement transposable aux virus à ARN en général et induirait une action antivirale en forçant les virus à ARN à « l'erreur catastrophique » et la génération de mutants défectifs. Ainsi la ribavirine en augmentant le taux de mutations est capable de diminuer de façon considérable la viabilité virale (**Clarck et Nelson, 2013**).

- **Interféron alpha 2a pegylé**

L'interféron alpha pegylé a une activité antivirale, antiproliférative et immuno-modulatrice. Il active des enzymes intracellulaires, la 2'5'-oligo-adenylate- synthase et la protéine-kinase, qui vont interférer avec les facteurs nucléaires de la transcription. La 2'5'-oligo-adenylate-synthétase active une ARNase qui passe alors de la forme inactive à la forme active. Elle provoque la dégradation des ARNm et empêche les synthèses protéiques par le virus (**Alfaïate et al, 2015**).

En outre l'interféron alpha 2a pegylé stimule la synthèse et la présentation des protéines du système majeur d'histocompatibilité de classe I et II qui sont impliquées dans la présentation des épitopes viraux aux lymphocytes CD4 et CD8, ce qui stimule la prolifération des cellules T pendant l'activation de la réponse immunitaire.

Un autre intérêt de la pegylation est de diminuer l'antigénicité de la protéine et de diminuer le risque d'échappement lié à l'apparition d'anticorps anti- interféron grâce à l'activité de la 2'5'-oligo-adenylate-synthétase qui reste stable pendant 250 heures (activité prouvée après administration à dose unique 130-180µg d'interféron alpha 2a pegylé à des sujets sains) qui prolonge la réponse virologie à un taux supérieur à 39% contre 19% pour l'interféron alpha 2a standard.

En somme l'interféron alpha 2a pegylé agit par :

- Diminution de la réplication virale
- Induction d'un état antiviral dans les cellules infectées
- Augmentation de la lyse des cellules infectées
- Inhibition du fibrinogène hépatique (**Urban et al, 2014**).

II-2-2- Antiviraux à action directe

II-2-2-1- Inhibiteurs de la NS5A

- **Daclatasvir**

Le daclatasvir inhibe la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions. Les données *in vitro* et de modélisation indiquent que le daclatasvir interagit au niveau de la partie N terminale de la protéine, entraînant des déformations structurelles interférant sur les fonctions de la NS5A. Il est montré que cette molécule cible à la fois les fonctions cis et trans-NS5A et perturbe la fonction des nouveaux complexes de réplication du VHC en modulant l'état de phosphorylation de NS5A (**Lohmann et al, 1999**).

- **Lédipasvir**

Le lédipasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A. Il est efficace contre les génotypes 1, 4, 5,6 du virus de l'hépatite virale C. Il exerce une action inhibitrice sur la réplication de l'ARN viral et sur l'assemblage du virion (**Lee, 2013**).

- **Velpatasvir**

Le velpatasvir (anciennement GS-5816, Gildead Sciences) est un nouvel inhibiteur du VHC NS5A pangénotypique avec une activité antivirale contre les replis du VHC dans les génotypes 1 à 6 (**Svarovskaia et al, 2012**).

II-2-2-2- Inhibiteurs de la polymérase NS5B

- **Sofosbuvir**

C'est une prodrogue qui se transforme en bêta-D-2'-déoxy-2'-fluoro-2'-C-méthyluridine monophosphate. Il inhibe la polymérase NS5B du virus de l'hépatite C et ne semble pas jouer sur l'ADN ou l'ARN polymérase humaine (**Shiffman, 1999**).

Le Sofosbuvir est un promédicament qui a un métabolite actif avec un agent antiviral à action directe qui inhibe la polymérase dépendante de l'ARN du VHC NS5B, un composant vital de la réplication virale. Le métabolite actif du sofosbuvir, le triphosphate analogique de l'uridine (GS-461203), a une activité contre les génotypes

1, 2, 3, 4 et 6 du VHC, agissant comme terminateur de chaîne. Le GS-461203 peut également montrer une efficacité contre le génotype 5a. Toutefois GS-461203 n'inhibe pas l'ADN polymérase humaine ni l'ARN polymérase humaine ou mitochondriale (Sofia et *al*, 2010).

II-2-2-3- Inhibiteur de la polymérase virale

- **Tenofovir**

Le tenofovir est un inhibiteur nucléotidique de la reverse transcriptase. Il est utilisé dans le traitement des infections au VHB ainsi qu'au VIH.

Le tenofovir est un analogue nucléotidique qui inhibe les polymérases virales par des liaisons directes et après incorporation dans l'ADN viral. Il pénètre dans la cellule tubulaire au niveau de la membrane baso-latérale par l'intermédiaire de transporteurs anioniques OAT1 et OAT2. Sa sécrétion est un processus actif qui utilise des protéines transporteuses MRP4 et MRP2. Le tenofovir est un inhibiteur puissant et sélectif de la transcriptase inverse de l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). Il a une activité sur le VHB tant chez les patients atteints d'une mono-infection que chez les patients atteints d'une co-infection VHB et VIH.

II-3- Propriétés pharmacocinétiques

II-3-1- Antiviraux à action indirecte

- **Ribavirine**

Après administration d'une dose unique de 600 mg de ribavirine, l'absorption de celle-ci est rapide et importante. La demi-vie d'élimination varie entre 14 et 160 heures.

La biodisponibilité absolue est d'environ 45 à 65% du fait d'un effet de premier passage hépatique. Cette biodisponibilité est augmentée par la prise d'un repas riche en graisse. La ribavirine doit donc être administrée pendant le repas.

La clairance moyenne de la ribavirine varie entre 22 et 29 l/h. Environ 10% de la dose marquée est retrouvée dans les fèces.

- **Interféron alpha 2a pegylé**

Grâce à la pegylation, la résorption de l'interféron alpha 2a, après administration sous-cutanée, est retardée et est détectable dans le sang 3 à 6 heures plus tard. Les concentrations sériques maximales sont obtenues en moyenne 80 h après injection (Urban *et al*, 2014). La biodisponibilité est de 61%.

La demi-vie d'élimination est augmentée de 8 fois. Cet allongement de la demi-vie couplé à la résorption retardée ont permis d'améliorer la tolérance à la molécule, aboutissant ainsi à une injection hebdomadaire couvrant les besoins thérapeutiques.

II-3-2- Antiviraux à action directe

- **Daclatasvir**

Le daclatasvir est rapidement absorbé après une administration de 60 mg de comprimé, avec des pics de concentration plasmatique situés entre 1 et 2 heures, mais la prise de daclatasvir 60 mg comprimé après un repas riche en lipide diminue sa concentration plasmatique. Ainsi, le daclatasvir doit être administré à jeun.

Par ailleurs, la biodisponibilité de daclatasvir est de 67% et sa clairance totale est de 4,24 h.

La demi-vie d'élimination de la molécule de daclatasvir est comprise entre 12 et 15h, et l'élimination se fait principalement dans les selles à 88% dont 53% sous forme inchangée et accessoirement dans les urines à 7% sous forme inchangé.

Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et du transporteur de médicaments P-gp. Par conséquent, les puissants inducteurs du CYP3A4 ou P-gp sont susceptibles de diminuer les taux plasmatiques et l'effet thérapeutique du daclatasvir. Par conséquent daclatasvir est contre-indiqué en association avec des médicaments fortement inducteurs du CYP3A4 ou du P-gp (**Lohmann et al, 1999**). Par contre, les puissants inhibiteurs du

CYP3A4 ou P-gp (amiodarone, clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, quinidine, ranolazine, ritonavir) sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de daclatasvir.

- **Lédipasvir**

Après administration orale de 90 mg de lédipasvir sous la présentation lédipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg chez les patients infectés par le virus de l'hépatite virale chronique C, le pic plasmatique du lédipasvir est atteint en 4 h.

La liaison du lédipasvir aux protéines plasmatiques humaines est supérieure à 99,8%. Aucun métabolisme du lédipasvir par les différents cytochromes humains n'a été détectable. Le lédipasvir inchangé est la principale forme d'élimination. La voie d'élimination principale de lédipasvir est l'excrétion biliaire (en moyenne 70% de la dose est excrétée dans les fèces). L'excrétion rénale étant une voie mineure (en

moyenne 1%), le lédipasvir peut être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale.

- **Sofosbuvir**

Après administration orale, le sofosbuvir est rapidement absorbé et le pic plasmatique est atteint en 0,5 à 2 h, quelle que soit la dose administrée. Le sofosbuvir n'est pas un substrat des transporteurs d'influx hépatique, sa liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 85 % et cette liaison est indépendante de la concentration du produit.

Le sofosbuvir est complètement métabolisé dans le foie, pour former l'analogue du nucléoside triphosphate GS-461203 actif au plan pharmacologique.

La clairance rénale est la voie d'élimination principale du sofosbuvir sous la forme inactivée le GS-331007 à 78% et à 3,5 % sous sa forme inchangée de sofosbuvir.

Les demi-vies terminales médianes du sofosbuvir et du GS-331007 sont de 0,4 et 27 h, respectivement. En conséquence, sa dose doit être ajustée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 50 ml/min.

- **Tenofovir (TDF)**

Après administration d'une dose unique de tenofovir, la biodisponibilité orale varie entre 25% et 40%. Près de 90% du médicament sont non liés aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination du TDF est comprise entre 17 et 1050 h. Le TDF est éliminé sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire puis sécrétion tubulaire. En conséquence, sa dose doit être ajustée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 50 ml/min.

Le TDF ne subit pas de métabolisme hépatique pour son élimination de sorte qu'il n'est pas affecté par une insuffisance hépatique et peut être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique (**Shiffman, 1999**).

En Côte d'Ivoire, les médicaments antiviraux sont distribués par le secteur privé mais surtout par le secteur public.

III- SYSTEMES D'APPROVISIONNEMENT

III-1- Le secteur public

La Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique (Nouvelle PSP) a le monopole pour l'approvisionnement des établissements sanitaires publics et parapublics en médicaments essentiels et pour les stupéfiants en Côte d'Ivoire.

La stratégie d'approvisionnement de la Nouvelle PSP de Côte d'Ivoire vise, conformément à ses missions, à assurer une disponibilité permanente des produits pharmaceutiques de qualité, à moindre coût, dans les délais requis dans les établissements sanitaires publics et parapublics.

L'approche d'achat est basée sur une pré qualification des fournisseurs suivie d'une mise en concurrence entre fournisseurs préalablement sélectionnés, conformément aux recommandations de l'OMS décrites dans le Système Modèle d'Assurance Qualité pour les Agences d'Approvisionnement (MQAS). Elle se résume en :

- La quantification
- La définition des modalités d'achat
- La pré-qualification ou présélection du couple Produit/Fournisseur
- La sélection des fournisseurs et l'attribution des marchés
- L'élaboration et exécution d'un plan d'approvisionnement
- La planification et le suivi des commandes
- La livraison des produits conformément au contrat de marché et un plan d'approvisionnement
- Le contrôle pour l'assurance de la qualité des produits
- L'évaluation de la performance des fournisseurs.

III-1-1- La quantification

La quantification est la détermination des quantités de produits à commander pour les périodes futures sur la base de l'analyse des quantités distribuées antérieurement et des données épidémiologiques. Cette quantification comporte la planification des approvisionnements. Elle est réalisée sous la responsabilité de la Commission Nationale de Coordination de la Chaine d'Approvisionnement (CNCCA).

Elle permet également de collecter les spécifications techniques des besoins exprimés par les centres de santé.

III-1-2- La définition des modalités d'achat

Les acquisitions des produits de la Nouvelle PSP se font essentiellement sous forme d'achats par concurrence formelle. Les achats par concurrence formelle regroupent tous les achats passés en :

- Appels d'offre internationaux ouverts (AOIO) ;
- Appels d'offre restreints (AOR) ;
- Consultations simplifiées de fournisseurs pré-qualifiés.

III-1-3- La pré qualification ou présélection du couple Produit/Fournisseur

La pré qualification (équivalent à « présélection ») est un élément clé de l'achat et de la fourniture de médicaments de qualité acceptable garantie. C'est un ensemble d'activités entreprises pour :

- Définir le besoin d'un produit ;
- Solliciter les expressions d'intérêts d'entreprises désireuses de fournir le produit ;

- Examiner le produit offert par rapport aux spécifications techniques ainsi que l'établissement où le produit est préparé, par référence aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Le processus de pré qualification ou référencement est basé sur l'analyse des dossiers administratifs, des dossiers techniques et des échantillons. Les procédures se fondent sur les 4 principes suivants :

- Évaluation des informations fournies par les fabricants sur les produits ;
- Compréhension d'ensemble des activités de production et de contrôle qualité des fabricants/fournisseurs et de leur respect des principes des BPF ;
- Évaluation de la continuité dans la production et le contrôle qualité conformément aux BPF ;
- Surveillance continue et requalification.

Les dossiers techniques comprennent entre autres les informations sur les matières premières, les sites de fabrication, la pharmacopée, les réglementations, Le contrôle de la qualité. L'activité est réalisée par un comité technique composé de :

- La Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DPML) ;
- La Nouvelle pharmacie de la Santé Publique (Nouvelle PSP) ;
- Le Programme National de Développement de l'Activité Pharmaceutique (PNDAP) ;
- Les experts nationaux.

La Nouvelle PSP organise en moyenne deux sessions par année.

III-1-4- La sélection des fournisseurs et l'attribution des marchés

A chaque produit est assigné un fabricant et un fournisseur sur la base des dossiers techniques déposés par les fournisseurs. Un sourcing et des consultations des potentiels fournisseurs sont réalisés.

En effet, suite à la participation des fournisseurs au processus de mise en concurrence, les fournisseurs potentiels sont consultés. Leurs offres sont analysées et ceux fournissant les meilleures conditions (Qualité/Prix/Conditions de livraison/Evaluation fournisseur) sont retenus pour les livraisons.

Au regard des quantités prévues dans le plan d'approvisionnement, la contractualisation des marchés est effectuée et notification est faite au fournisseur sur les produits et les quantités retenues.

La Sélection des couples produit-fournisseur et l'attribution des marchés sont réalisées en Commission (NPSP et DPML).

III-1-5- L'élaboration et exécution d'un plan d'approvisionnement

Le plan d'approvisionnement est élaboré en anticipant d'éventuelles défections de fournisseurs. Ensuite, le suivi des besoins de réapprovisionnement est effectué en tenant compte d'un dimensionnement de stocks approprié et consensuel, ce qui permet d'assurer le caractère rationnel des approvisionnements.

III-1-6- La planification et le suivi des commandes

La planification et le suivi des commandes consistent en la mise à jour du plan d'approvisionnement initial à partir du suivi des cargaisons et s'assurer que les documents nécessaires aux formalités douanières soient rendus disponibles.

III-1-7- Livraison des produits conformément au contrat de marché et un plan d'approvisionnement

Les voies de livraison sont diverses : maritime, aérienne et terrestre. La réception des quantités commandées, leurs contrôles physiques et leurs dénombrements sont réalisées à la réception. Elle donne l'occasion de réaliser des contrôles pour le prélèvement.

III-1-8- Le contrôle pour l'assurance de la qualité des produits

L'assurance de la qualité des produits comprend les activités de contrôle de produits à la réception selon la méthode des risques utilisant un échantillonnage aléatoire et la post qualification des fournisseurs, en collaboration avec le Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP) et la DPML, conformément aux dispositions du MQAS.

Le contrôle de qualité est l'analyse qualitative des produits transférés au LNSP selon les méthodes physicochimiques et microbiologiques, et le cas échéant à des laboratoires étrangers.

Le contrôle de la qualité au niveau de la Nouvelle PSP englobe :

- L'échantillonnage ;
- Les spécifications et les tests ;
- La documentation et les procédures d'acceptation/rejet, garantissant que l'utilisation, la vente ou la fourniture des produits finis ne soient pas autorisées avant que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

Les résultats obtenus permettent de conclure que les dispositifs mis en place permettent d'assurer une bonne qualité des médicaments mis à la disposition de la population. En 2017, le taux de conformité a été de 100% sur 295 résultats parvenus, tandis qu'en 2018 il a été de 99,66% sur 584 résultats parvenus.

III-1-9- L'évaluation de la performance des fournisseurs

L'évaluation des fournisseurs est basée sur les critères suivants :

- Respect des spécifications techniques ;
- Respect des délais de livraison ;
- Respect des quantités ;
- Bonne collaboration dans le suivi des livraisons (Nouvelle PSP).

Source : Nouvelle PSP, Direction de l'Information Stratégique et de la Planification Opérationnelle.

III-2- Le secteur privé

Contrairement au secteur public où il n'y a qu'un seul grossiste répartiteur (Nouvelle PSP), dans le secteur privé il y'a 4 grossistes répartiteurs à savoir UBIPHARM, COPHARMED, DPCI et TEDIS PHARMA.

Dans la suite de la description, nous prendrons le cas d'UBIPHARM, le plus ancien des grossistes répartiteurs du secteur privé en Côte d'Ivoire.

III-2-1- L'agence centrale

Elle est chargée de centraliser les besoins des agences commerciales et de l'importation des produits pharmaceutiques qu'elle va ensuite acheminer sous forme de transfert vers les différentes agences commerciales. Pour cela, elle est composée de plusieurs services nécessaires à son bon fonctionnement.

III-2-1-1- Le service d'achat et transit

Il assure la gestion des commandes de produits aux différents laboratoires pharmaceutiques par l'intermédiaire de la centrale d'achat « PLANET PHARMA »

sise à ROUEN (France). Il se charge aussi de l'acheminement des produits depuis leurs lieux de fabrication jusqu'à l'agence centrale. Les produits proviennent pour la plupart de l'Europe et sont pour cela acheminés par 2 principales voies de transport : les voies aérienne et maritime.

Le facteur déterminant le choix du type de transport est le poids. Ainsi les produits légers sont acheminés de préférence par voie aérienne et les produits lourds par voie maritime. Cependant les produits issus des laboratoires locaux sont acheminés par la route.

III-2-1-2- Service de réception et stockage

III-2-1-2-1- La réception

Ce service se charge de réceptionner les produits à leur arrivée à l'agence centrale et de les transporter au magasin de stockage.

Ce processus se fait en 4 grandes étapes :

- La réception du colis : elle consiste à vérifier l'aspect externe du conteneur et des plombs qui y figurent à l'aide d'un document appelé « connaissance » ;
- Le dépotage : il consiste à rompre les plombs du conteneur et à faire le pointage. Il se fait sur la base d'un document appelé « manifeste » qui est assimilable à la pièce d'identité du conteneur ;
- La mise en caisse : elle consiste à extraire les produits qui sont destinés à être stockés ou à être mis en ventilation ;
- La ventilation : elle consiste à répartir les médicaments dans les différentes agences commerciales d'UBIPHARM-CI.

III-2-1-2-2- Le stockage

Le stockage comprend 4 opérations faites au sein de ce service :

- Le contrôle des entrées : il consiste à vérifier quantitativement et qualitativement les produits avant leur mise en caisse. Cela revient à vérifier d'abord le nombre d'unités de médicaments, et ensuite les dates de péremption pour s'assurer que les médicaments sont de bonne qualité.
- Le rangement : les médicaments sont rangés en fonction d'un code d'emplacement selon la règle « FEFO » (First Expired First Out c'est-à-dire Premier Périmé Premier Servi).

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I- OBJECTIFS DE L'ETUDE

I-1- Objectif général

Il a consisté à faire le point de la consommation des médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des patients atteints de l'hépatite virale chronique en Côte d'Ivoire.

I-2- Objectifs spécifiques

Pour atteindre cet objectif général, il a été question de :

- Déterminer la quantité de médicaments antiviraux disponibles à la centrale d'achat publique (Nouvelle PSP) ;
- Déterminer la consommation des médicaments antiviraux des hépatites chroniques dans les 3 CHU d'Abidjan ;
- Calculer la quantité moyenne de médicaments antiviraux consommés par patient enrôlé.

II- CADRE ET TYPE D'ETUDE

II-1- Cadre de l'étude

Notre étude a été réalisée dans les unités d'hépatogastro-entérologie des CHU de Cocody et Yopougon, l'unité de médecine interne du CHU de Treichville, et les pharmacies hospitalières des trois CHU d'Abidjan en Côte d'Ivoire.

II-2- Type d'étude

Il s'est agi d'une étude rétrospective et transversale à visée descriptive de la période allant d'Août 2015 à Juillet 2018.

III- MATERIEL ET METHODES

III-1- Matériel

Le matériel suivant a servi à la réalisation de nos travaux :

- Les stocks initiaux et finaux des médicaments antiviraux des hépatites chroniques à la Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique ;
- Les stocks initiaux et finaux des médicaments des médicaments antiviraux des hépatites chroniques dans les pharmacies hospitalières des CHU de Cocody, Yopougon et Treichville ;
- Les dossiers des patients ;
- Des fiches d'enquête ;
- Note de service.

III-2- Méthodes

Les quantités de médicaments disponibles (QMD) ont été calculées en soustrayant des quantités commandées (QMC), la somme des quantités livrées ou dispensées (QML) et des quantités périmées (QMP) ;

$$\text{QMD} = \text{QMC} - (\text{QML} + \text{QMP}).$$

III-2-1- Collecte des données

Les données ont été collectées à partir d'une fiche d'enquête personnalisée et d'entretien semi directif (voir annexes).

III-2-2- Critères d'inclusion et de non inclusion

Critère d'inclusion

Nous n'avons tenu compte que des patients atteints d'hépatites virales chroniques :

- Enregistrés dans les bases de données des pharmacies hospitalières des 03 CHU d'Abidjan pour la dispensation des médicaments ;
- Pris en charge dans les unités d'hépto-gastro-entérologie des CHU de Cocody et Yopougon et dans l'unité de médecine interne du CHU de Treichville d'août 2015 à juillet 2018.

Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude, les patients atteints :

- D'hépatites virales aiguës ;
- D'hépatites virales chroniques et pris en charge dans les services cliniques dédiés des trois CHU d'Abidjan avant 2015 ;
- D'hépatites virales chroniques et pris en charge hors des services cliniques dédiés des trois CHU d'Abidjan ;
- D'hépatites virales chroniques se faisant dispenser les médicaments dans les officines privées.

IV- RESULTATS

IV-1- Disponibilité des médicaments à la Nouvelle PSP

Le Tableau I montre les quantités de médicaments antiviraux des hépatites chroniques commandés par année par la Nouvelle PSP.

Tableau I : antiviraux des hépatites commandés par la Nouvelle PSP

Médicaments	Années				
	2015	2016	2017	2018	Total
Interféron alpha-2a pegylé injectable	9582	9000	6000	0	24582
Ribavirine 200 mg comprimé boîte de 168	2400	0	1500	0	3900
Ribavirine 200 mg gélule boîte de 84	0	600	500	0	1100
Sofosbuvir 400 mg comprimé boîte de 28	0	1050	0	0	1050
Sofosbuvir 400/Lédipasvir 90 cp boîte de 28	0	325	0	0	325
Daclatasvir 60 mg comprimé boîte de 28	0	325	0	0	325

En 2015, seul le peginterféron et la ribavirine comprimés étaient disponibles à la Nouvelle PSP. En 2018, la centrale d'achat publique n'a effectué aucune commande de médicaments antiviraux entrant dans la prise en charge des hépatites virales chroniques.

Les quantités de médicaments antiviraux des hépatites livrés aux CHU d'Abidjan par la Nouvelle PSP sont consignées dans le Tableau II.

Tableau II : antiviraux des hépatites livrés aux CHU d'Abidjan

Médicaments	Années				
	2015	2016	2017	2018	Total
Interféron alpha-2a pegylé injectable	1305	3987	4819	2870	12981
Ribavirine 200 mg comprimé boîte de 168	196	51	6	0	253
Ribavirine 200 mg gélule boîte de 84	0	126	44	0	170
Sofosbuvir 400 mg comprimé boîte de 28	0	139	44	0	183
Sofosbuvir 400/Lédipasvir 90 cp boîte de 28	0	0	0	0	0
Daclatasvir 60 mg comprimé boîte de 28	0	115	37	0	152

En 2018, seul le peginterféron était encore disponible dans les CHU d'Abidjan.

Le Tableau III fait l'état de la péremption des médicaments des hépatites virales à la centrale publique d'achats en Côte d'Ivoire.

Tableau III : quantités des antiviraux périmées à la NPSP

Médicaments	Années				
	2015	2016	2017	2018	Total
Interféron alpha-2a pegylé injectable	0	554	0	1693	2247
Ribavirine 200 mg comprimé boîte de 168	0	213	2161	0	2374
Ribavirine 200 mg gélule boîte de 84	0	477	0	933	1410
Sofosbuvir 400 mg comprimé boîte de 28	0	0	907	0	907
Sofosbuvir 400/Lédipasvir 90 cp boîte de 28	0	0	0	316	316
Daclatasvir 60 mg comprimé boîte de 28	0	0	17	0	17

Chaque type de médicament a connu l'atteinte de la date de péremption, suggérant une sous consommation.

La quantité de médicaments disponibles à la centrale d'achat Nouvelle PSP est résumée dans le **Tableau IV**.

Tableau IV : quantités d'antiviraux disponibles à la centrale d'achat NPSP

Médicaments	Années			
	2015	2016	2017	2018
Interféron alpha-2a pegylé injectable	8277	12736	13917	9354
Ribavirine 200 mg comprimé boîte de 168	2204	1940	1273	1273
Ribavirine 200 mg gélule boîte de 84	0	0	453	0
Sofosbuvir 400 mg comprimé boîte de 28	0	911	0	0
Sofosbuvir 400/Lédipasvir 90 cp boîte de 28	0	325	322	6
Daclatasvir 60 mg comprimé boîte de 28	0	210	156	156

IV-2- Consommation des médicaments antiviraux dans les trois CHU

Le **Tableau V** indique la consommation globale de médicaments utilisés dans la prise en charge des hépatites virales chroniques dans les 3 CHU d'Abidjan.

Tableau V : consommation globale des antiviraux des hépatites dans les trois CHU d'Abidjan

Médicaments	Nombre de patients	Consommation globale
Peginterféron (flacons)	158	11860
Ribavirine (boîtes)	49	308
Sofosbuvir (boîtes)	28	90
Sofosbuvir/Lédipasvir (boîtes)	0	0
Daclatasvir (boîtes)	21	81

IV-3- Quantités moyennes de médicaments consommées par patient dans les 3 CHU d'Abidjan

Le nombre moyen de médicaments antiviraux consommé par chaque malade d'hépatites virales chroniques utilisant l'un des médicaments est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : nombre de boîtes d'antiviraux consommées par patient

Médicaments	Nombre de boîtes de médicaments par patient
Peginterféron	4 à 108
Ribavirine	1 à 6
Sofosbuvir	1 à 3
Sofosbuvir/Lédipasvir	0
Daclatasvir	1 à 3

Les **tableaux V** et **VI** montrent que l'interféron alpha 2a pegylé (peginterféron) et la ribavirine ont été les antiviraux les plus consommés dans la prise en charge des hépatites virales chroniques dans les trois CHU d'Abidjan.

La comparaison de l'étude des mouvements des antiviraux dans les trois CHU, pris individuellement est transcrite sur les figures 15, 16, 17 et 18 pour peginterféron, ribavirine, daclatasvir et sofosbuvir respectivement.

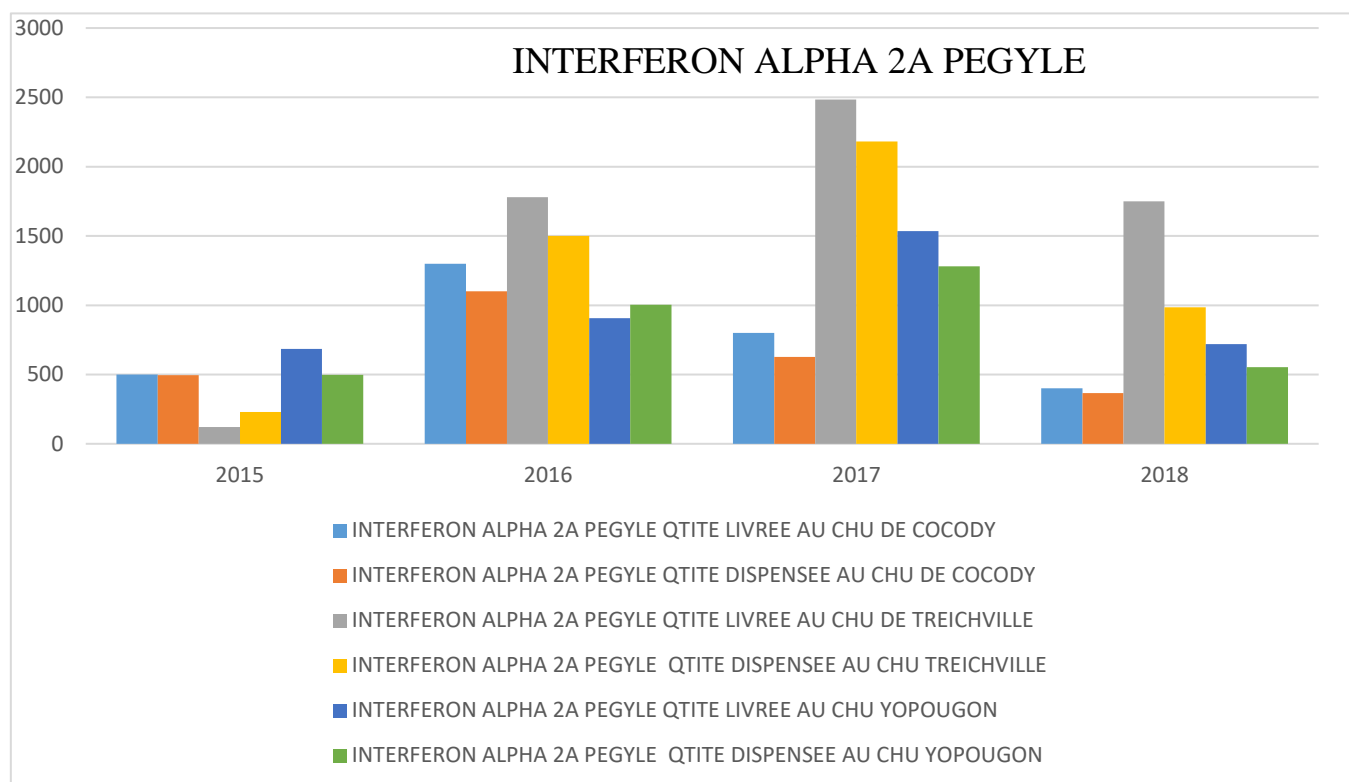


Figure 15 : comparaison des commandes et des dispensations en interféron alpha 2a pegylé au niveau des 03 CHU d'Abidjan

Le CHU de Treichville fut le plus approvisionné en interféron alpha 2a pegylé de 2016 à 2018. Cela s'est traduit par une forte dispensation dans ce CHU par rapport aux autres CHU. Il faut aussi signaler que la plupart des commandes effectuées en interféron alpha 2a pegylé par les 3 CHU restaient supérieures aux quantités dispensées sauf en 2015 où on observe une inversion pour le CHU de Treichville. Cette inversion pourrait se justifier par un stock disponible de ce produit au cours de l'exercice de l'année 2014 qui n'était pas incluse dans la période de nos travaux.

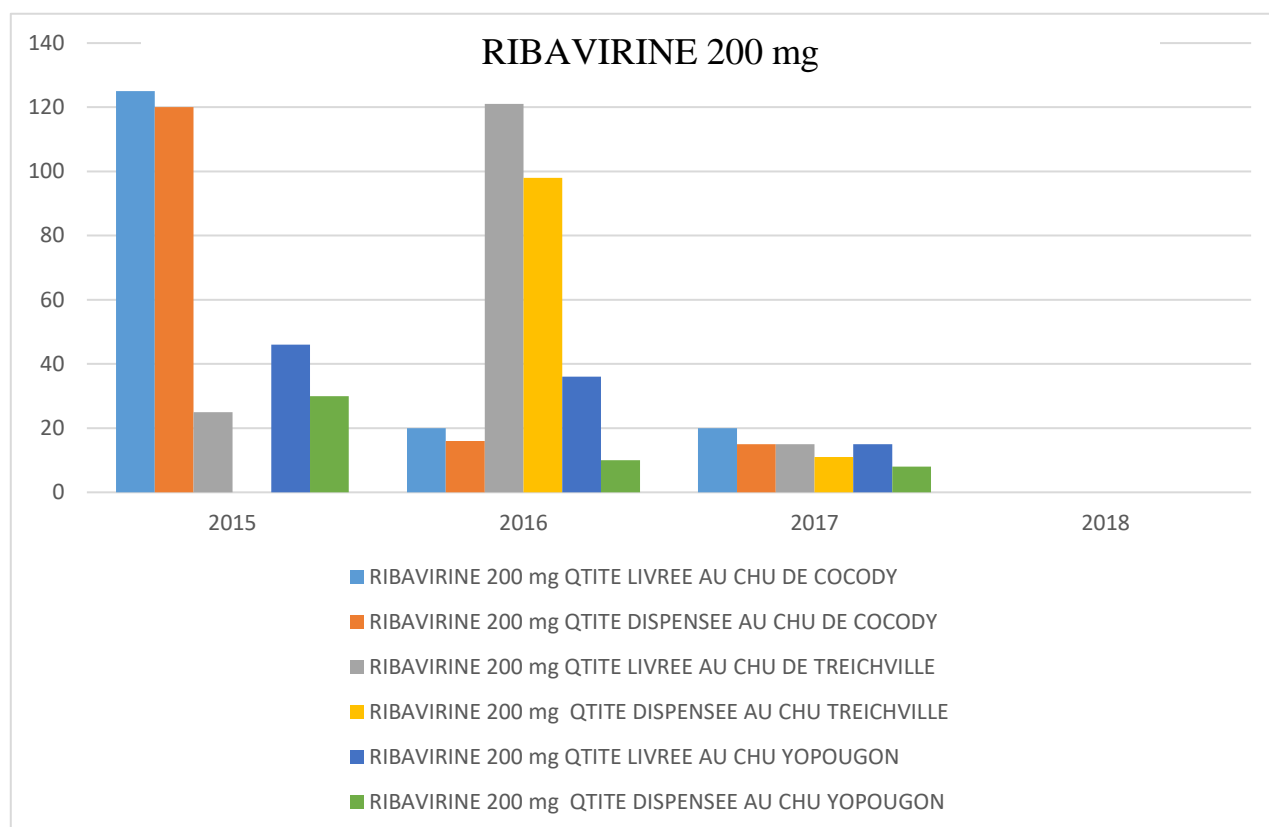


Figure 15 : Comparaison des commandes et des dispensations en Ribavirine 200 mg bte 84 au niveau des 3 CHU d'Abidjan

En 2018 aucune commande ni de dispensation de ribavirine 200 mg n'avait été effectuée au niveau des 3 CHU. Cependant l'approvisionnement du CHU de Treichville en ce médicament au cours de l'année 2016 était très important comme celui du CHU de Cocody avec une consommation relativement faible. Ce médicament n'avait pas été dispensé au cours de l'année 2015 au CHU de Treichville alors qu'il avait été commandé.

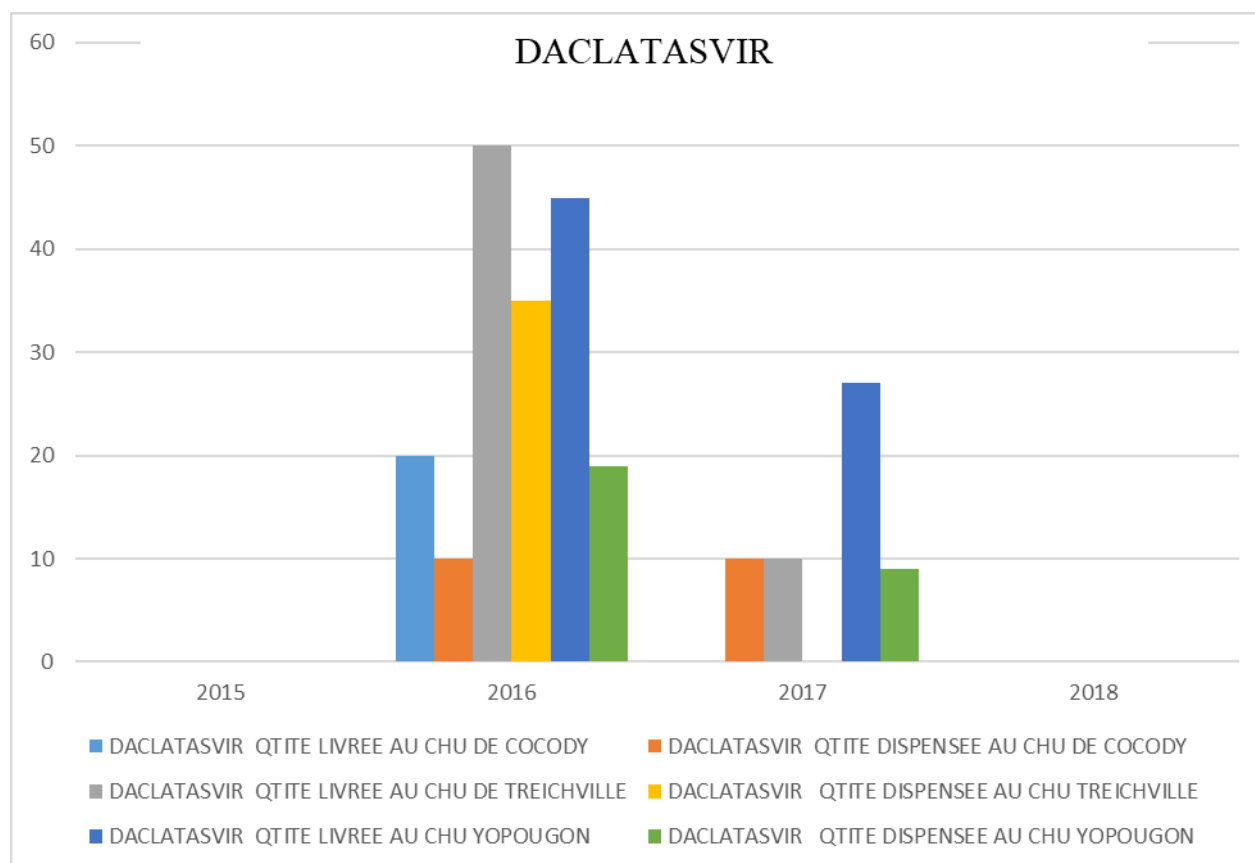


Figure 16 : Comparaison des commandes et des dispensations en Daclatasvir au niveau des 3 CHU d'Abidjan

En 2015 et 2018 aucun mouvement n'a concerné daclatasvir dans les 03 CHU. Aussi, a-t-il été donné de constater que le CHU de Treichville n'a dispensé aucune boîte de daclatasvir commandé en 2017, contrairement aux 02 autres CHU d'Abidjan.

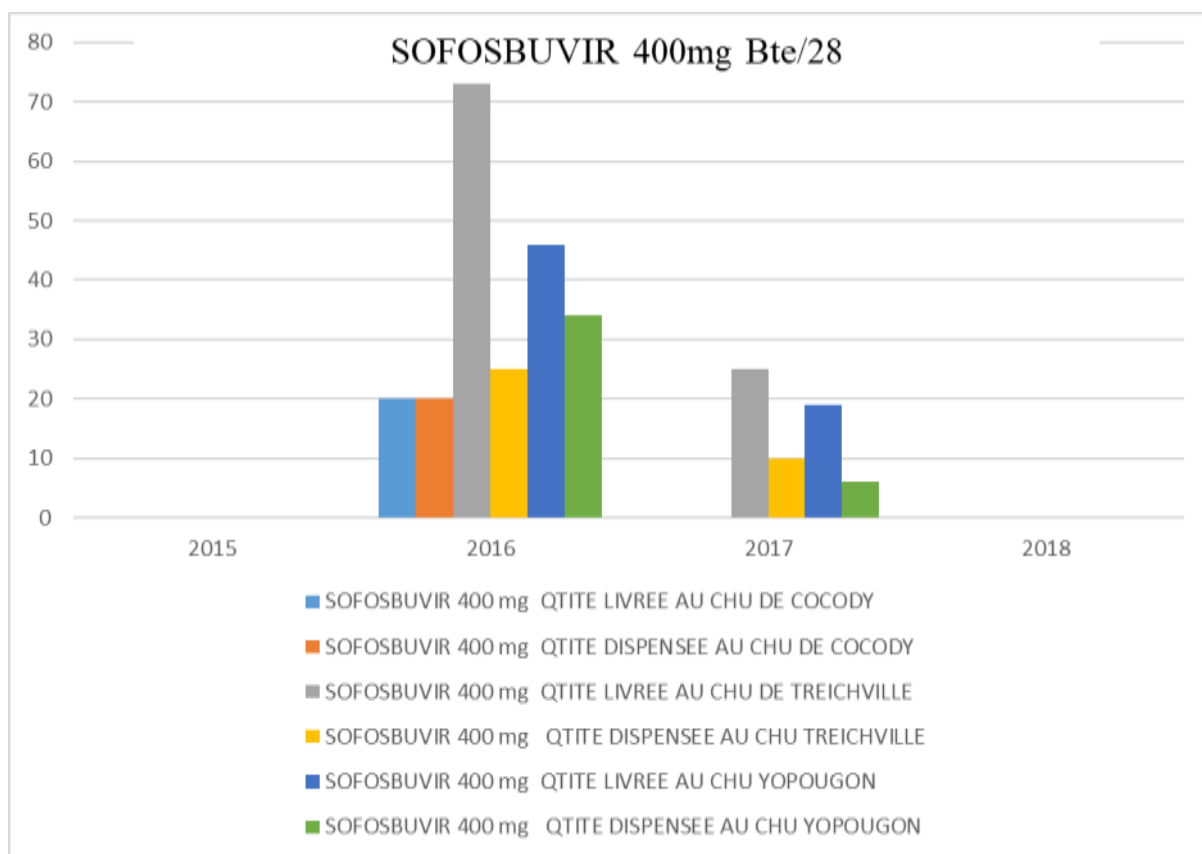


Figure 17 : Comparaison des commandes et des dispensations en Sofosbuvir 400 mg b 28 au niveau des 3 CHU d'Abidjan

Le sofosbuvir 400 mg boîte 28 comprimés n'avait pas été commandé ni dispensé au cours des années 2015 et 2018. Les 3 CHU avaient effectué des commandes en sofosbuvir au cours de l'année 2016 avec un important approvisionnement pour le CHU de Treichville.

V- DISCUSSION

L'évaluation de la consommation des médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des patients atteints d'hépatite virale chronique en Côte d'Ivoire s'est faite au niveau de la centrale d'achat (Nouvelle PSP) et les services de pharmacie hospitalière et d'hépto-gastro-entérologie des CHU de Cocody, Treichville et Yopougon. Pour couvrir tout le territoire de la Côte d'Ivoire, cette étude aurait dû s'étendue aux centres privés de distribution pharmaceutique ainsi qu'à tous les sites agréés pour la prise en charge de cette affection, à savoir les CHU d'Angré et de Bouaké, le CHR de Yamoussoukro et le Fonds de Prévoyance Militaire. Cependant, notre étude s'est focalisée sur les 3 CHU d'Abidjan les plus fréquentés et a consisté dans un premier temps à déterminer la quantité de médicaments disponibles à la principale centrale d'achats Nouvelle PSP, puis à déterminer la consommation de ces médicaments dans les 3 principaux centres de prise en charge, et enfin à calculer la quantité moyenne de médicaments consommés par patient. Cette étude a été menée non sans difficulté. En effet, les systèmes de suivi des stocks de médicaments dans les pharmacies hospitalières se sont avérés souvent obsolètes. De plus, l'archivage des dossiers-patients dans les services cliniques, notamment d'hépto-gastro-entérologie, était manuel, rendant l'accessibilité de certaines informations difficile, voire impossible. Toutefois, il est ressorti des données qui font l'objet de notre commentaire.

Sur la base des résultats obtenus, la Nouvelle PSP était bien approvisionnée en médicaments antiviraux des hépatites virales chroniques pour desservir les établissements sanitaires publics. Cependant, de 2015 à 2018, le médicament disponible en plus grande quantité était l'interféron alpha 2a pegylé, suivi de la ribavirine comprimé 200 mg boîte de 168 ou gélule 200 mg boîte de 84. Sofosbuvir et daclatasvir n'étaient pratiquement pas disponibles. Cette grande disponibilité de l'interféron alpha 2a pegylé au niveau de la centrale d'achat pourrait se justifier par la

subvention apportée par l'Etat de Côte d'Ivoire pour ce médicament (**PNLHV, 2008**). En effet, le coût de l'unité de peginterféron (pegasys®) de 150000 FCFA (230 €) a été réduit à 12035 FCFA (20 €) suite à une convention signée entre le Ministère en charge de la santé en Côte d'Ivoire et les Laboratoires Roche et prenant effet à compter de juillet 2015. Cette subvention a même évolué pour devenir totale à partir du 02 novembre 2017 où le peginterféron est devenu gratuit pour tout malade pris en charge dans les centres agréés. La ribavirine comprimé (copégus®) ou gélule (ribavir®) également était gratuit car subventionnée par les bailleurs de fonds. Cependant le nombre de boîtes de ribavirine était inférieur à celui du peginterféron car une boîte de peginterféron correspond à une unité soit une semaine de traitement tandis que la boîte de ribavirine contient 168 unités pouvant couvrir un voire deux mois de traitement. Sofosbuvir (SSB®) 400 mg et daclatasvir (dakasvir®) 60 mg étaient payants pleins tarifs, aux coûts respectifs de 183 850 FCFA et 120 990 FCFA la boîte pour une durée optimale de traitement de 12 semaines à raison d'une boîte pour 4 semaines. Cela correspondait, pour un individu qui combinait les 2 molécules, à une charge financière de 914 520 FCFA, soit environ 1390 €, hormis les frais liés aux contrôles biologiques et paracliniques.

Ce type de subvention dont bénéficient les malades en Côte d'Ivoire est aussi observé au Cameroun. Pour l'accès aux médicaments des hépatites B et C au Cameroun, l'Etat a signé des conventions avec deux firmes pharmaceutiques (Hoffmann-la Roche et Gilead Sciences) en vue de la mise en place d'un programme de prise en charge avec des ARV de l'hépatite B évolutive non associée au VIH (**Ndzana, 2016**). Ces dispositions ont pour conséquences la réduction du coût du peginterféron (PEG-INF®) à 53 000 FCFA soit 81 € et la gratuité de la ribavirine (copégus®) dont le prix de vente officiel est de 1949 FCFA (3 €) par comprimé. De façon similaire aux dispositions prises en Côte d'Ivoire, trois centres de traitement agréés sont également identifiés au Cameroun : le Centre Hospitalier Universitaire de Yaoundé (CHUY),

l'Hôpital Général de Yaoundé (HGY) et l'Hôpital Général de Douala (HGD). Aussi, le fournisseur des centres agréés en médicaments des hépatites B et C est la Centrale Nationale d'Approvisionnement en Médicaments et consommables médicaux Essentiels (CENAME).

Ces accords passés entre les Etats et les firmes pharmaceutiques sont assurément favorables à une meilleure accessibilité aux médicaments antiviraux des hépatites virales chroniques.

Le chapitre de la consommation globale des médicaments utilisés dans la prise en charge des hépatites virales chroniques fait apparaître le peginterféron, la ribavirine, le sofosbuvir et le daclatasvir. Cependant, ce ne sont pas les seuls médicaments utilisés dans la prise en charge de ces affections chroniques. Il y a, entre autres, le tenofovir, disponible à la nouvelle PSP mais non couvert par la subvention des médicaments des hépatites virales par l'Etat de Côte d'Ivoire. L'acquisition de ce médicament antirétroviral par les malades se fait à partir des officines privées de pharmacie. Toutefois, les malades co-infectés VIH/VHB, ont un accès gratuit au tenofovir dans les différents CHU car les médicaments antirétroviraux sont subventionnés à 45% par le plan d'urgence du président des Etats-Unis pour la lutte contre le SIDA (PEPFAR), 45% par le fonds mondial et 10 % pour l'Etat de Côte d'Ivoire (OMS, 2016). Les malades co-infectés VIH/VHB ont ainsi un avantage thérapeutique car ils bénéficient gratuitement du tenofovir.

En outre, les patients co-infectés VIH / VHB recevant le tenofovir et qui cessent l'usage de ce dernier risquent de voir leur infection au VHB s'aggraver (Tourret et al, 2013).

Par ailleurs, l'association Sofosbuvir/Lédipasvir n'a pas été dispensée dans les 03 CHU pendant la période de notre étude. Un autre fait remarquable est la péremption de chaque type de médicament y compris ceux qui étaient gratuits, suggérant un faible taux de recrutement des malades. Cela pourrait être dû soit à l'insuffisance de

dépistage de masse, ou alors au frein que pourraient constituer le coût des contrôles biologiques et paracliniques ou encore la gestion des effets indésirables médicamenteux.

CONCLUSION

Le présent travail a consisté en l'évaluation de la consommation des médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des patients atteints d'hépatites virales chroniques dans trois CHU d'Abidjan.

Dans la première partie, il s'agissait de déterminer la quantité de médicaments disponibles à la centrale Nouvelle PSP et cela nous a permis de noter que la Nouvelle PSP avait des stocks en interféron 2 alpha pegylé de 9601 boîtes, et en ribavirine de 605 boîtes, supérieurs aux autres médicaments utilisés dans le traitement des hépatites virales chroniques sur la période 2015 - 2018. Le daclatasvir n'était pratiquement pas disponible au cours des 2 premières années.

Dans la seconde partie, il a été montré que cette grande disponibilité en interféron alpha 2a pegylé au niveau de la centrale d'achat Nouvelle PSP était en adéquation avec les besoins exprimés par les trois grands centres agréés pour la prise en charge thérapeutique des hépatites virales en Côte d'Ivoire d'une part, et avec les possibilités financières des patients d'autre part.

Notre étude n'a couvert que la période 2015 - 2018. Malheureusement, une grande rupture en peginterféron est intervenue en 2019 à la Nouvelle PSP entraînant une mauvaise observance du traitement.

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

- Au ministère en charge de la santé en Côte d'Ivoire :
 - o Subventionner les autres médicaments antiviraux entrant dans le protocole thérapeutique des hépatites virales (sofosbuvir, daclatasvir et tenofovir) ainsi que le vaccin contre l'hépatite B ;
 - o Sensibiliser la population sur les comportements à risque susceptibles de provoquer la survenue de ces affections ;

- A la Nouvelle PSP : introduire un meilleur système de gestion des stocks afin de limiter la péremption des médicaments ;
- Aux services d'hépto-gastro-entérologie des différents CHU : créer un système d'archivage numérique pour conserver les informations concernant le traitement des patients
- Aux pharmacies hospitalières des CHU d'Abidjan : acquérir des logiciels efficaces pour le suivi des stocks des produits pharmaceutiques.

REFERENCES

- 1- **Alfaiate D, Dény P et Durantel D.** Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res* 2015; 122: 112–129. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar].
- 2- **Asselah T, Lada O, Boyer N et Martinot M.**
Clinique et biologique, 2008- Elsevier (8) cibles pharmacologiques et place des molécules en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.
- 3- **Bancroft WH, Mundon FK, Russel PK, et al.** Detection of additional antigenic determinants of hepatitis B antigen. *J. Immunol.* 1972; 109:842-848.
- 4- **Beck J et Nassal M,** « Hepatitis B virus replication », dans *World J. Gastroenterol.*, vol. 13, no 1, 2007, p. 48–64 [lien PMID]
- 5- **Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T et al.** Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol* 2006, 80: 69646972
- 6- **Bouchard MJ et Schneider RJ,** « The enigmatic X gene of hepatitis B virus », dans *J. Virol.*, vol. 78, no 23, 2004, p. 12725–34 [lien PMID lien DOI]
- 7- **Chang MF, Baker SC, Soe LH, Kamahora T, et al.** human hepatitis delta antigen is a nuclear phosphoprotein with RNA binding activity. *J Virol* 1988 ; 62 : 2403-10
- 8- **Clark Virginia et Nelson David R.** 2013. HHS Public Acces Author Manuscript

- 9- **Denis BF, Ranger S, Rogez, Tabaste JL et al.** Virus de l'hépatite - Virus transmissibles ..., 1999 - books.google.com Page 113. virus de l'hépatite b 95 anti-HBC 0 1 2 4 5 6 mois après exposition anti ... page 115. virus de l'hépatite b 97
- 10- **Ducancelle A, Pivert et Lunel-Fabiani.** Les mutants précore et du promoteur basal du core du virus de l'hépatite B. Virologie, 2011, 15(2) : 100-114.
- 11- **Duclos-Vallée J, Tateo M et al.** Expérience de la Transplantation Hépatique chez les Patients Infectés par le VIH : Résultats à partir d'une Cohorte Monocentrique >100 patients, cité le 3 Avril 2015. Disponible sur http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/20111031-145845948/src/htm_fullText/fr/130-Jean-Charles.Duclos-Vall%C3%A9e.pdf
- 12- **Enel C, Desgrées du Loû T A, N'Dri Yoman C, Danel J et al** Journal Africain d'Hépto-Gastroentérologie, Septembre 2015, Volume 9, Issue 3, pp 94–98, Les hépatites virales B et C en Côte d'Ivoire : l'urgence d'une dynamisation de la lutte.
- 13- **Evans, MJ et Hahn Von** (2007). "Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry." Nature 446(7137): 801-5.
- 14- **Farci P et Roskams T.** Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic HDV: Regression of advanced hepatic fibrosis. Gastroenterology 2004;126:1740-9

- 15- **Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X et al.** Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A Inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2014 Mar; 146(3):736–743.

- 16- **Guglielmi Stefano, Frossard Jean-Louis, Negro Francesco.** *Rev Med Suisse* 2016; volume 12.1415-141. -www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-528/Quels-espoirs-pour-l-hepatite-delta

- 17- **Han B, Ma H et Wong K A.** In vitro analyses of HCV NS5B S282T mutants in multiple HCV genotypes show low levels of reduced susceptibility to sofosbuvir (GS-7977), no cross resistance to other classes of direct-acting antivirals, and hypersensitivity to ribavirin [abstract]. *Hepatology*. 2012; 56(4 suppl):711A.

- 18- **Highleyman L.** Hepatitis C virus can survive in syringes up to months under favorable conditions in: program and abstracts of the 17th conference on retroviruses and opportunistic infections. February 16-19, 2010. San Francisco, California. CROI, 2010.

- 19- **Kay A et Zoulim F,** « Hepatitis B virus genetic variability and evolution », dans *Virus Res.*, vol. 127, no 2, 2007, p. 164–76 [lien PMID]

- 20- **Kowdley KV, Gordon SC et Reddy KR.** ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20):1879–1888. [[PubMed](#)]

- 21- Kuo MYP, Chao M et Taylor J.** Initiation of replication of the human hepatitis delta virus genome from cloned DNA: role of delta antigen. *J Viro* 1989; 63: 1945-50.
- 22- Lauer G.M et Walker, BD.** (2001). Hepatitis C virus infection. *N Engl jMed* 345(1), 41-52
- 23- Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al.** Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in the treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2014; 383(9916):515–523. [[PubMed](#)]
- 24- Lee C.** Daclatasvir: potential role in hepatitis C. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Oct 16; 7:1223-33. doi: 10.2147/DDDT.S40310. eCollection 2013. [[PubMed:24204123](#)]
- 25- Lin CL et Kao JH.** The clinical implications of hepatitis B virus genotypes: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:123-30.
- 26- Locarnini S.** « Molecular virology of hepatitis B virus », dans *Semin. Liver Dis.*, vol. 24 Suppl 1, 2004, p. 3–10 [[lien PMID](#) [lien DOI](#)]
- 27- Lohmann V, Overton H et Bartenschlager R.** Selective stimulation of Hepatitis C virus and Pestivirus NS5B RNA polymerase activity by GTP. *J Biol Chem* 1999;274:10807-15

- 28- Malinoski F et Stollar V.** Inhibitors of IMP dehydrogenase prevent Sindbis virus replication and reduce GTP levels in *Aedes albopictus* cells. *Virology* 1981;110:28
- 29- Marcellin P et Asselah T.** Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9: hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 13, pages 192 à 200
- 30- Meertens L, Bertaux C et Dragic T.** Hepatitis C virus entry requires a critical postinternalization step and delivery to early endosomes via clathrin-coated vesicles. *J Virol* 2006, 80: 11571-11578.
- 31- Miller RH et Purcell RH.** Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990, 87: 2057-206
- 32-Moutaouakkil Y, Hicham F, Mohamed A, Imane et al.** Les Nouveaux traitements de l'hépatite C *Annales des Sciences de la Santé* 2016, n°9, vol.1 :17-28 disponible sur <https://revues.imist.ma/index.php?journal=A2S&page=article&op...6863...>
- 33- Ndzana Romuald Roberto,** The journal of medicine and Health sciences, *Medecine interne*, Université de Yaoundé. June 2016. <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/thesis/view/508>

- 34- Norder H, Courouce AM et Magnius LO.** Complete nucleotide sequences of six hepatitis B viral genomes encoding the surface antigen subtypes ayw4, adw4q-, and adrq- and their phylogenetic classification. Arch Virol Suppl 1993; 8:189-99.
- 35- Okamoto H, Imai M, Tsuda F, Tanaka T, et al.** Point mutation in the S gene of hepatitis B virus for a d/y or w/r subtypic change in two blood donors carrying a surface antigen of compound subtype adyr or adwr. J.Virol. 1987; 61: 3030-3040
- 36- OMS,** Subventions du Fonds mondial à la République de Côte d'Ivoire. GF-OIG-16-025.14 décembre 2016. Genève, Suisse. https://www.theglobalfund.org/media/2841/oig_gf-oig-16-025_report_fr.pdf?u=637001820100000000
- 37- OMS,** Hépatite virale programme mondial de lutte contre l'hépatite, 2017 Genese Suisse www.who.int/hiv/topics/hepatitis/hepatitisinfo/fr/
- 38- OMS,** Rapport mondial sur l'hépatite, 2017. Résumé d'orientation, la mise en œuvre de la nouvelle stratégie. mondiale.apps.who.int/iris/bitstream/10665/255833/1/WHO-HIV-2017.06-fre.pdf
- 39- OMS,** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic. Lignes directrices pour le dépistage, les soins et le traitement de

personnes ayant ... Date de publication : février2016...Numéro de référence.
WHO /HIV / 2016.01.

- 40- Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, et al.** Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial.
JAMA. 2013 Nov 13;310(18):1987
- 41- Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM.** *Structural J Biol Chem* 2003 ; 278 : 41624-30
- 42- PNLHV**, Prise en charge du cancer et des Hépatites Virales dans le cadre des Programmes “ACCES ROCHE-CANCER DU SEIN ” et “ACCES ROCHE-HEPATITES VIRALES” ; 2008
- 43- Pol S.** Virus de l'hépatite B, EMC. 2010
- 44- Reberson.** Package insert VHC, insert pics/download ihc 2015
- 45- Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al.** Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977;18: 997-1003.
- 46- Sa Hughes et Wedemeyer PM.** HarrisonHepatitis delta virus. Lancet 2011 (378) medline.

- 47- **Schulze A, Mills K, Weiss TS et Urban S.** Hepatocyte polarization is essential for the productive entry of the hepatitis B virus. *Hepatology* Baltim Md. févr 2012; 55(2):373- 383
- 48- **Shiffman ML.** Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Sem Liver Dis.* 1999; 19 (suppl 1):25-33.
- 49- **Smith D, Bukh J, Kuiken C, Muerhoo AS et al.** Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes : updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014, 59: 318-327.
- 50- **Sofia MJ, Bao D, Chang W.** [« Discovery of a \$\beta\$ -D-2'-deoxy-2'- \$\alpha\$ -fluoro-2'- \$\beta\$ -C-methyluridine nucleotide prodrug \(PSI-7977\) for the treatment of hepatitis C virus » \[archive\]](#) *J Med Chem.* 2010;53:7202-7218
- 51- **Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Gunicharova V, et al.** Comprehensive resistance testing in patients who relapsed after treatment with sofosbuvir (GS-7977)-containing regimens in phase 2 studies [abstract]. *Hepatology.* 2012; 56(4 suppl):551A.
- 52- **Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C.** Tenofovir effect on the kidneys of HIV infected patients: a double – edged sword? *Journal of the American society of Nephrology* 2013 oct; 24 (10): 1519-27

- 53- Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, et al.** Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 147: 48–64. [CrossRef] [PubMed] [Google Scholar].
- 54- Vispo E, Barreiro P et Soriano V.** Pharmacokinetics of new oral hepatitis C antiviral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013 (9) [Medline]
- 55- Walewski J L, Keller T R, Stump D D et Branch A D.** Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. *RNA-A Pub.* 2001 *RNA Soc.* 7, 710-721.
- 56- Wedemeyer H, Schuller E, Schlaphoff V, Stauber R, et al.** Therapeutic vaccine IC41 as late add-onto standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *Vaccine* 2009 ; 27 : 5142-5151.
- 57- Wedemeyer H, Adriaan J, Meer V D, Bart J V et al.** Chronic hepatitis C virus infection outcomes include liver failure, hepatocellular carcinoma, and liver-related death 2012; 308: 2584-2593.
- 58- Wunschmann S, Medh J D, Klinzmann D, Schwmidt WN et al.** characterization of hepatitis C virus (HVC)and HVC E2 interactions whit CD81 and the low-density lipoprotein receptor. *J Virol* 2000; 74, 10055-10062.

- 59- Yan H, Zhong G, Xu G, He W, et al.** Sodium taurocholate co-transporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*. 2012; 1:e00049
- 60- Zuckerman AJ.** Hepatitis Viruses. In: *Baron's Medical Microbiology* (Baron S et al, eds.), Univ of Texas Medical Branch, 1996 (réimpr. 4th ed.) [présentation en ligne]

TABLE DE MATIERES

DEDICACES.....	XVII
SOMMAIRE.....	XXVIII
ABRÉVIATIONS – ACRONYMES - SIGLES	XXX
LISTE DES TABLEAUX	XXXIII
LISTES DES FIGURES.....	XXXIV
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	5
I- HEPATITES VIRALES CHRONIQUES	6
I-1- Hépatite virale chronique C.....	6
I-1-1- Agent pathogène	6
I-1-2- Physiopathologie.....	9
I-2- Hépatite virale chronique B.....	11
I-2-1- Agent pathogène	11
I-2-2- Physiopathologie.....	14
I-3- Hépatite virale chronique D	16
I-3-1- Agent pathogène	16
I-3-2- Physiopathologie.....	18
II- MEDICAMENTS DISPONIBLES	20
II-1- Classification.....	20

II-1-1- Anti-viraux à action indirecte	20
II-1-2- Anti-viraux à action directe	21
II-1-2-1- Inhibiteurs de la protéine non structurale NS5A.....	21
II-1-2-2- Inhibiteurs de la polymérase NS5B.....	22
II-1-2-3- Inhibiteurs de la polymérase virale	22
II-2- Mécanismes d'action.....	23
II-2-1- Anti-viraux à action indirecte	23
II-2-2- Anti-viraux à action directe	24
II-2-2-1- Inhibiteurs de la NS5A.....	24
II-2-2-2- les inhibiteurs de la polymérase NS5B	25
II-2-2-3- Inhibiteur de la polymérase virale.....	26
II-3- Propriétés pharmacocinétiques	26
II-3-1- Antiviraux à action indirecte	26
II-3-2- Les antiviraux à action directe.....	27
III- SYSTEMES D'APPROVISIONNEMENT.....	31
III-1- Le secteur public.....	31
III-1-1- La quantification.....	32
III-1-2- La définition des modalités d'achat	32
III-1-3- La pré qualification ou présélection du couple Produit/Fournisseur ...	32
III-1-4- La sélection des fournisseurs et l'attribution des marchés.....	34
III-1-5- L'élaboration et exécution d'un plan d'approvisionnement	34
III-1-6- La planification et le suivi des commandes	34

III-1-7- Livraison des produits conformément au contrat de marché et un plan d'approvisionnement	35
III-1-8- Le contrôle pour l'assurance de la qualité des produits	35
III-1-9- L'évaluation de la performance des fournisseurs.....	36
III-2- Le secteur privé.....	36
III-2-1- L'agence centrale	36
III-2-1-1- Le service d'achat et transit	36
III-2-1-2- Service de réception et stockage	37
III-2-1-2-1- La réception	37
III-2-1-2-2- Le stockage	38
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	39
I- OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	40
I-1- Objectif général	40
I-2- Objectifs spécifiques	40
II- CADRE ET TYPE D'ETUDE	40
II-1- Cadre de l'étude	40
II-2- Type d'étude.....	40
III- MATERIEL ET METHODES.....	41
III-1- Matériel.....	41
III-2- Méthodes.....	41
III-2-1- Collecte des données	41
III-2-2- Critères d'inclusion et de non inclusion.....	42

IV- RESULTATS	42
IV-1- Disponibilité des médicaments à la Nouvelle PSP.....	42
IV-2- CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DANS LES 03 CHU	46
IV-3- QUANTITE MOYENNE DE MEDICAMENT	47
CONSOMMEE PAR PATIENT DANS LES 3 CHU	47
D'ABIDJAN.....	47
DISCUSSION.....	Erreur ! Signet non défini.
CONCLUSION.....	56
RECOMMANDATIONS.....	Erreur ! Signet non défini.
TABLE DE MATIERES.....	70

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

1- Identification du patient

Numéro de dossier : _____

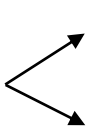
Nom du patient : _____

Age : ☐ 0-14 ans ☐ 15-24 ans ☐ 25-50 ans ☐ 51ans et plus

Sexe : ☐ masculin ☐ féminin

Date de la déclaration : _____

Date du début des soins : _____

Type de l'hépatite chronique : ☐ B ☐ C ☐ D co-infection  ☐ BC
☐ BD

2- Quantités de médicaments commandés par année par la NPSP :

Médicaments	Années			
	2015	2016	2017	2018
Interféron alpha-2a pegylé				
Ribavirine				
Sofosbuvir				
Daclatasvir				

3- Quantités de médicaments périmés par année par la NPSP :

Médicaments	Années			
	2015	2016	2017	2018
Interféron alpha-2a pégylé				
Ribavirine				
Sofosbuvir				
Daclatasvir				

4- Quantités de médicaments commandées par année par les CHU

Médicaments	Années			
	2015	2016	2017	2018
Interféron alpha-2a pégylé				
Ribavirine				
Sofosbuvir				
Daclatasvir				

5- Quantité moyenne de boîtes de médicament consommée par chaque patient au cours du traitement :

- ☐ 1 - 8
- ☐ 9 - 16
- ☐ 17 - 24
- ☐ 25 - 32
- ☐ 33 - 40
- ☐ 41 – 48

6- Nombre de patients traités

- ☐ 10
- ☐ 30
- ☐ 50
- ☐ 70
- ☐ 90
- ☐ 100
- ☐ Autre à préciser : _____

7- Durée du traitement :

- ☐ 12 semaines
- ☐ 24 semaines
- ☐ 48 semaines
- ☐ Autre à préciser _____

8- Fréquence de la délivrance des médicaments aux patients :

- ☐ Par semaine
- ☐ Par mois
- ☐ Par trimestre
- ☐ Par semestre
- ☐ Autre à préciser : _____

RESUME

Introduction

Les hépatites virales chroniques constituent un fléau en Côte d'Ivoire sans que les traitements soient accessibles à tous. Ainsi, depuis 2015 l'Etat a mis en place un programme de prise en charge médicamenteuse subventionnée de ces affections. Notre étude s'est proposée de faire un bilan de trois années de ce programme en évaluant la consommation des médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des hépatites virales chroniques dans les trois CHU d'Abidjan.

Matériel et méthodes

Nous avons utilisé les stocks initiaux et finaux des médicaments à la Nouvelle PSP et dans les pharmacies hospitalières, ainsi que les dossiers des patients et des fiches d'enquête. Les quantités de médicaments disponibles (QMD) ont été calculées en soustrayant des quantités commandées (QMC), la somme des quantités livrées ou dispensées (QML) et quantités périmées (QMP) : $QMD = QMC - (QML + QMP)$.

Résultats

I- En 2015, seuls le peginterféron injectable et la ribavirine comprimés étaient disponibles à la Nouvelle PSP.

II- En 2018, seul le peginterféron était disponible dans les 03 CHU d'Abidjan.

III- Le sofosbuvir et le daclatasvir ont été très peu consommés par les malades.

Chaque type de médicament a connu la péremption, signe de sous consommation.

Conclusion

La disponibilité des médicaments à la Nouvelle PSP était en adéquation avec les besoins exprimés par les trois grands centres agréés pour la prise en charge thérapeutique des hépatites virales en Côte d'Ivoire d'une part, et avec les possibilités financières des patients d'autre part.

Mots-clés : hépatites virales, approvisionnement, antiviraux, Côte d'Ivoire.