

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'enseignement
supérieur et de la recherche
scientifique

Université Mouloud Mammeri

Faculté de médecine TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

Département de : Pharmacie

Mémoire de fin d'étude

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu publiquement

Le : 02 juillet 2017

En vue d'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

Évaluation médico- économique de la prise en charge
du VIH/SIDA par les antirétroviraux au niveau du
CHU de Tizi-Ouzou

Réalisé par :

DJEBBAR Louiza et CHERBAL Farida

Encadrées par :

Dr IBOUKHOULEF.S (maitre assistante en hydro-bromatologie)

Composition du jury

Dr DAHMOUNE.A

UMMTO

Présidente de jury

Dr SELLAH.N

UMMTO

Examinatrice

Dr IBOUKHOULEF.S

UMMTO

Promotrice

Promotion : 2016/2017

Dédicace

A mes chers parents qui sans eux je n'arriverai jamais là où je suis arrivée aujourd'hui, mes chers parents qui m'ont toujours aidée, soutenue, encouragée et qui ont toujours cru en moi.

A mes adorables sœur et frère : AMINA et IBRAHIM.

A mon mari ZAIR Boussad et à toute ma belle famille.

A ma sœur et binôme CHERBAL Farida avec qui j'ai partagé ce travail et tous les moments de joie, de fatigue et de folie ainsi qu'à toute sa famille.

A toutes mes copines : sadia, nabila, soraya, sylvia...

ET à tous mes autres camarades avec lesquels j'ai vécu ces 6 années d'études pleines de souvenirs et d'émotions.

A tous ceux qui me sont chers.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Je dédie ce travail.

LOUIZA

Dédicace

A mon père Cherbal Arezki

Je suis aujourd'hui ce que tu as voulu que je sois. Le seul regret que j'ai c'est de ne pas t'avoir à mes côtés, qu'ALLAH le tout puissant t'accueille dans son paradis .Amine !

A ma mère

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années d'études. Qu'ALLAH le tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À l'ami de la famille Tarsift Hassan et sa femme. Je mesure le profond respect et l'amour que vous me portez. Je serai reconnaissante à tous les actes que vous m'avez faits.

A mes chers frères : Farid et Anis.

A mon adorable sœur et binôme DJEBBAR Louiza avec qui j'ai réalisé ce travail et j'ai passé des moments de joie, de fatigue et de folie ainsi qu'a toute sa famille.

A toutes mes copines Sadia, Asma, Saliha.....

FARIDA

Remerciements

Avant toute chose nous remercions ALLAH le tout puissant qui nous a ouvert les portes du savoir et qui nous a donné la force et la volonté de poursuivre nos études et de mener à terme notre travail de fin d'études.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice Dr IBOUKHOULEF (maitre assistante en hydro-bromatologie) pour son aide et son orientation tout au long de notre travail.

Nous remercions également les membres de jury Dr DAHMOUNE.A et Dr SELLAH.N qui ont accepté de juger notre travail

Nous tenons à remercier aussi Dr BOUCHAIB et madame DJOUDAR du service des maladies infectieuses ainsi que Dr ALIOUANE (pharmacienne à l'hôpital) pour leur contribution et leurs conseils.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à l'ensemble du corps enseignant, pour toutes les connaissances qu'ils nous ont transmis.

Nous tenons enfin à remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Qu'ils acceptent nos humbles remerciements.

DJEBBAR Louiza et CHERBAL Farida

Liste des abréviations :

ABC: Abacavir

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribo Nucléique

ARNm : Acide Ribo Nucléique messenger

ARV: Anti rétro Viraux

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudine

CCR5 : C-C Chimiochine de type 5

CDC: Centers for disease control

CDI : Consommateurs de Drogues Injectables

CDR : Centre De Référence

CD4 : Classe de Différenciation 4

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CLHP : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

CMV : Cytomégalovirus

Cp : Comprimé

CV: Charge Virale

CXR-4: C-X-C Chemokine Receptor type 4

Cyp3A4: Cytochrome P450 3A4

Cyp2B6: Cytochrome P450 2B6

3COH :TriplecomptabilitéHospitalière

DASRI : Déchets des Activités de Soins à Risque Infectieux

DCI : Dénomination Commun International

DDI : Didanosine

DRV: Darunavir

D4T: Stavudine

ECG: Electro Cardio Gramme

EFV: Efavirenz

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Gamma GT:Gamma Glutamine Transférase

Gp: glycoprotéine

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

HSH : Homme ayant des rapports Sexuels avec des Hommes

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteurs Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de Protéase

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IV: Intra Veineuse

Kg : Kilogramme

LCR : liquide Céphalorachidien

LPV: Lopinavir

Mg : Milligramme

NVP: Névirapine

OMS :OrganisationMondialede la Santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA

P : Protéine

PCR : Polymérase Chain Reaction

PCH : Pharmacie Central des Hôpitaux

PH : Potentiel Hydrogène

PNS : Plan National Stratégique

PS : Professionnel(le) du Sexe

PTME : Prévention de la Transmission Mère Enfant du Virus d'Immunodéficience Humain

PVVIH : Personne Vivant avec le VIH

Rit: Ritonavir

SIDA : Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise

3TC : Lamivudine

TC : Emtricitabine

TDF: Ténofovir Disoproxil Fumarate

TI : Transcriptase Inverse

T-O : Tizi Ouzou

USA : United State Américain

VHB: Virus d'Hépatite B

VHC: Virus d'Hépatite C

VIH :Virusd'ImmunodéficienceHumain

Liste des figures :

Figure 1 : Structure du VIH.....	4
Figure 2 : Cycle de multiplication du VIH dans la cellule hôte.....	6
Figure 3 : Bon de commande exceptionnel.....	41
Figure 4: Fiche de réception des médicaments.....	42
Figure 5: Rangements des médicaments à la pharmacie centrale.....	43
Figure 6: Fiche de stock.....	44
Figure 7: Main courante.....	44
Figure 8: Registre de dispensation des antirétroviraux.....	46
Figure 9 : Les malades sous antirétroviraux selon l'âge et le sexe pour l'année 2016.....	47
Figure 10 : Répartition des médicaments antirétroviraux selon le nombre de patients consommateurs.....	49
Figure 11 : Consommation des antirétroviraux en unité pour les formes sèches pour l'année 2016.....	51
Figure 12: Consommation des antirétroviraux en unité pour les solutions buvables pour l'année 2016.....	53
Figure 13 : Valeur unitaire des médicaments antirétroviraux sous forme sèche.....	55
Figure 14 : Consommation des antirétroviraux en valeur global et en pourcentage pour les formes sèches	56
Figure 15 : Valeur unitaire des médicaments antirétroviraux sous forme buvable.....	58
Figure 16 : Consommation des antirétroviraux en valeur global et en pourcentage pour les formes buvables.....	58
Figure 17 : Taux représentant la consommation en valeur des antirétroviraux par rapport à la consommation totale en valeur en médicament de l'infectiologie.....	60

Figure 18 : Taux représentant la consommation en valeur des antirétroviraux par rapport à la consommation en valeur totale de toutes les classes thérapeutiques.....	61
Figure 19 : Les entrées des antirétroviraux en unité pour les formes sèches pour l'année 2016.....	63
Figure 20: Les entrées des antirétroviraux en unité pour les solutions buvables pour l'année 2016.....	64
Figure 21: Les entrées des antirétroviraux en valeur pour les formes sèches pour l'année 2016.....	67
Figure 22: Les entrées des antirétroviraux en valeur pour les solutions buvables pour l'année 2016.....	69
Figure 23 : Les antirétroviraux périmés en unités pour l'année 2016.....	71
Figure 24 : La valeur des antirétroviraux périmés pour l'année 2016.....	72
Figure 25 : Taux des antirétroviraux périmés par rapport à tous les médicaments périmés pour l'année 2016.....	73

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification des antirétroviraux selon leur classe pharmacologique.....	11
Tableau 2 : Molécules utilisés en 1ere ligne.....	19
Tableau 3 : Nomenclature des médicaments antirétroviraux au CHU Tizi Ouzou.....	33
Tableau 4 : Prévision en antirétroviraux, quantité pour 10 cas d'accidents d'exposition au sang.....	36
Tableau 5 : Prévision en antirétroviraux, quantité pour 40 patients adultes.....	37
Tableau 6 : Prévision en antirétroviraux, quantité pour 06 patients enfants.....	38
Tableau 7 : Les prévisions en formes adultes.....	39
Tableau 8 : Les prévisions en formes pédiatriques.....	39
Tableau 9 : Malades sous antirétroviraux selon l'âge et le sexe.....	47
Tableau 10 : Répartition des médicaments antirétroviraux selon le nombre de patients consommateurs.....	48
Tableau 11 : La consommation en unité pour les formulations sèches.....	50
Tableau 12 : La consommation en unité pour les formulations buvables.....	52
Tableau 13 : Valeur unitaire et consommation en valeur global et en pourcentage pour les formulations sèches.....	54
Tableau 14 : Valeur unitaire et consommation en valeur global et en pourcentage pour les formulations buvables des antirétroviraux.....	57
Tableau 15 : Les entrées en unité pour les formulations sèches et stock existant le 31 décembre 2015 en médicaments antirétroviraux.....	62
Tableau 16 : Les entrées en unité et stock existant le 31 décembre 2015 e pour les solutions buvables.....	64

Tableau 17: Valeur des entrées et du stock existant au 31 décembre 2015 pour les formulations sèches.....	65
Tableau 18 : Valeur des entrées et du stock existant au 31 décembre 2015 pour les solutions buvables.....	68
Tableau 19 : Les antirétroviraux périmés en unités.....	70
Tableau 20 : La valeur des antirétroviraux périmés.....	71

Table des matières :

Introduction générale et problématique	01
Objectifs	02
La partie « revue de la littérature »:	
- Chapitre I : Généralités sur le SIDA	
1-Historique et épidémiologie.....	03
2-Définition du syndrome d'immunodéficience acquise	03
3-Présentation des rétroviraux.....	04
4-Mode de transmission	04
5-Physiopathologie	05
5-1-Les cellules cibles et le cycle de l'intégration et de la reproduction du virus.....	05
5-2-Emergence de résistance	06
6-Clinique.	07
7-Classification de l'infection par le VIH.....	08
8-Diagnostic de l'infection au VIH	09
-Chapitre II : Etudes des médicaments antirétroviraux	
1-Définition d'un médicament antirétroviral	10
2-Objectif du traitement	10
3-Classification des antirétroviraux.....	10
4-mécanisme d'action des antirétroviraux	13
5-pharmacocinétique	14
6-Effets indésirables	15
7-Interactions médicamenteuses	17

-Chapitre III: Critères de choix thérapeutique et optimisation de traitement	
1-Critères de choix thérapeutique	18
1-1-Début du traitement	18
1-2-Prophylaxie après accidents d'exposition du VIH et prévention de transmission materno-fœtale (antirétroviraux et grossesse)	21
1-3-Utilisation des antirétroviraux chez l'enfant.....	23
2-Optimisation thérapeutique	23
2-1-Optimisation posologique	23
2-2-Optimisation de l'administration.....	25
2-3-Prévention de l'iatropathologie.....	25
-Chapitre IV : plan national stratégique de lutte contre le sida 2008-2012	
1-Création du plan national stratégique de lutte contre le sida	27
2-Les buts du plan national stratégique de lutte contre le sida	27
Partie pratique :	
I-matériel et méthode	32
1-type de l'étude	32
2- Collecte des données	32
3-méthode de calcul et d'analyse des donnés.....	33
II-Résultats et discussion	33

1-Gestion des antirétrovirales	33
1-1-La nomenclature des antirétrovirales du CHU de Tizi Ouzou.....	33
1-2-Prévision	35
1-3-Commande	40
1-4-Réception	41
1-5-Stockage et suivis des stocks	42
1-6-Dispensation	45
2-Evaluation médico-économique des antirétroviraux.....	46
2-1-Répartition des malades sous antirétroviraux au CHU selon l'âge et le sexe pour l'année 2016	46
2-2-Analyse des consommations et des dépenses en unité et en valeur des antirétroviraux au CHU tizi ouzou	48
2-2-1-Etude de la consommation des antirétroviraux pour l'année 2016	48
2-2-2-Etude des entrées des antirétroviraux pour l'année 2016	62
2-2-3-Etude des antirétroviraux périmés pour l'année 2016	70
III-Recommandations pour une meilleure gestion des médicaments antirétroviraux.....	74
Conclusion	76
Références bibliographiques	
Annexes	

INTRODUCTION

Introduction générale et problématique

Depuis l'identification du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 1981, le sida est reconnu comme une pandémie, s'affirme de plus en plus comme une catastrophe mondiale d'ampleur historique, qui frappe tous les pays du globe mais revêt une gravité particulière dans les pays en voie de développement [1].

Malgré tous les efforts entrepris par l'état algérien en élaborant des guides nationaux de prise en charge thérapeutique de l'infection VIH/ sida et en renforçant sa prévention et son dépistage pour mettre fin à cette épidémie, des nouveaux cas d'infection par ce virus apparaissent chaque année et le centre de référence de prise en charge de l'infection VIH de TIZI OUZOU a reçu 22 nouveaux cas d'infection durant l'année 2016.

La prise en charge globale et adéquate des personnes vivants avec le VIH est l'un des objectifs principaux du cadre stratégique national de lutte contre le sida, cette prise en charge commence par son dépistage qui se fait soit à la volonté de la personne, lors d'un don de sang, lors d'une chirurgie ou autres qui permet de déceler un grand nombre de cas séropositifs, ensuite vient la prise en charge par les médicaments antirétroviraux.

Les antirétroviraux (ARV) qui existent permettent de faire baisser la charge virale chez le malade afin de ralentir la déplétion du système immunitaire, et l'éradication du virus de l'organisme reste encore impossible.

La disponibilité de ces médicaments au niveau des pharmacies hospitalières est satisfaisante et le malade accède facilement à son traitement mais vue que cette maladie reste encore taboue dans notre société et malgré la connaissance de la sévérité de la maladie, un grand nombre de malades n'est pas observant envers leur traitement ce qui engendre un échec thérapeutique et l'émergence de résistance envers ces médicaments.

Objectifs

Les objectifs de notre travail sont :

*Déterminer les molécules les plus utilisées en fonction des lignes thérapeutiques et les protocoles suivis par les médecins spécialistes en maladies infectieuses.

*Évaluer les dépenses consacrées aux médicaments antirétroviraux au niveau du CHU de TIZI OUZOU pour l'année 2016.

*Évaluation des périmés pour cette classe thérapeutique.

*Proposer des recommandations pour contribuer à une meilleure gestion de cette classe thérapeutique.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Généralités sur le SIDA

1-Historique et épidémiologie :

Les premiers cas de SIDA ou syndrome d'immunodéficience acquise ont été décrits en juin 1981 aux États-Unis chez de jeunes homosexuels masculins puis très rapidement en Europe mais ce n'est qu'en 1983 qu'un rétrovirus humain a été identifié à partir de cellule lymphoïde ganglionnaire dénommée quelques années plus tard virus d'immunodéficience humaine(VIH) [2].

En 1985, la notion de variabilité génétique du VIH était évoquée par l'analyse de virus de différents patients ce qui a fait qu'en 1986 un second virus apparenté au premier mais génétiquement distinct était découvert chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest et atteints eux aussi d'un sida. Ces virus de la même famille furent alors dénommés VIH-1 et VIH-2[2].

Dans le monde, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH en fin 2015 et parmi eux 2,1 millions de personnes ont été nouvellement infectées et seul 18,2 millions de personnes ont accès à la thérapie rétrovirale en juin 2016[3].

En Algérie, le premier cas de sida notifié a été diagnostiqué en décembre 1985 et depuis, le nombre de cas a augmenté régulièrement pour atteindre un nombre cumulé de 8800 cas d'infection à VIH dont 8600 adultes âgés entre 15ans et plus(3900 femmes) et environ 200 enfants (âge inférieur à14ans) en 2015[3].

2-Définition du syndrome d'immunodéficience acquise :

C'est une infection chronique et grave causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), responsable d'une diminution de l'immunité cellulaire qui est source d'infections opportunistes [4].

La partie « revue de la littérature »

3-Présentation des rétroviraux :

Les virus VIH ont une structure commune à tous les lentivirus, classés dans la famille des rétrovirus. Ils possèdent une enveloppe lipidique avec de deux glycoprotéines : la gp120 reconnaissant le récepteur cellulaire lymphocytaire CD4 et la gp41 transmembranaire qui assure la fusion virus/cellule cible. À l'intérieur, la capsidie (protéine p24, protéine p17) renferme deux brins d'ARN génomique et trois enzymes: la transcriptase inverse, une intégrase et une protéase. Ces deux premières enzymes permettent la transcription du génome et l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire [2,27] (figure 1).

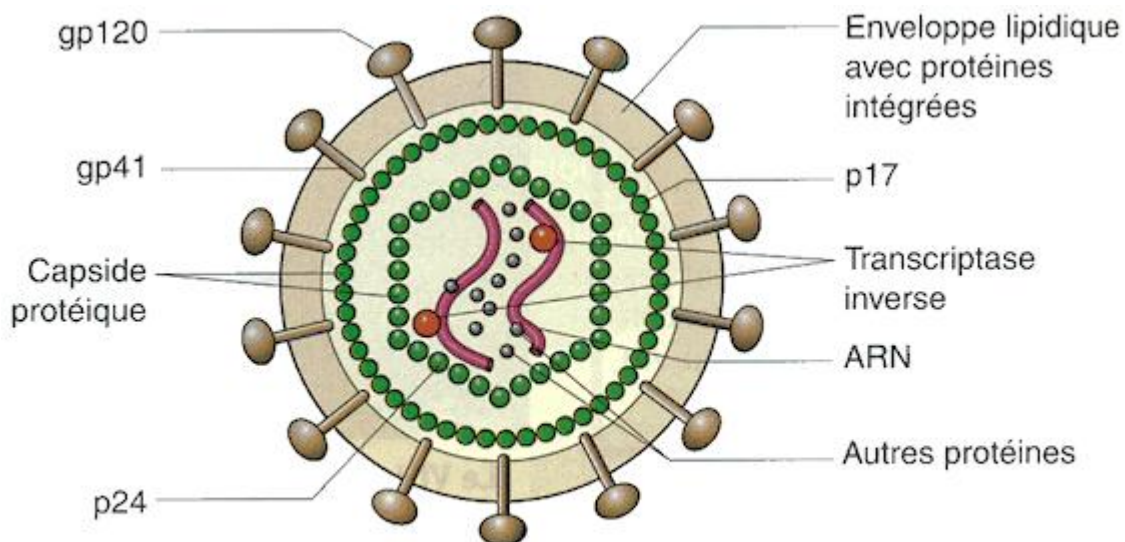


Figure1 : Structure du VIH

4-Mode de transmission :

Les liquides biologiques peuvent contenir de grandes quantités de virus : le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, le lait maternel et pour cela 3 modes de transmission ont été décrit :

*Transmission sexuelle ;

*Transmission par le sang et ses dérivés ;

*Transmission mère-enfant [4].

5-Physiopathologie :

5-1-Les cellules cibles et le cycle de l'intégration et de la reproduction du virus:

Dans les jours qui suivent la contamination, le VIH se réplique activement et diffuse dans l'organisme y compris dans le système nerveux central.

Le VIH affecte le système immunitaire en ciblant les cellules centrales de ce système : les cellules porteuses du récepteur CD4 : les lymphocytes T CD4+ et les cellules de la lignée monocytaire et macrophagique présentatrices d'antigène. Il s'ensuit un déficit de l'immunité cellulaire [2,9].

Le cycle répliatif du VIH commence par la reconnaissance et l'entrée du virus dans la cellule hôte par fixation du gp 120 sur le récepteur CD4 associé un corécepteur CCR5 ou CXCR-4 puis fusion des membranes virales et cellulaires.

Une fois le virus à l'intérieur de la cellule et décapsidé, il y aura une rétro transcription de l'ARN viral en ADN double brin par la transcriptase inverse, ce dernier va s'incorporer dans l'ADN de la cellule hôte grâce à l'intégrase. L'ADN viral va être transcrit par la machinerie enzymatique de la cellule hôte et servir à la production des éléments constitutifs des nouveaux virions.

Enfin, il y a découpage et assemblage des nouvelles particules virales matures grâce à la protéase puis bourgeonnement et libération des virions matures infectieux [2, 5,9].

Cette répliation aboutit à la mort des cellules infectées par lyse cellulaire ce qui conduit à la diminution progressive du nombre de CD4 et lorsqu'elle atteint un nombre inférieur à 200 cellules par millimètre cube, un déficit immunitaire induisant l'apparition des infections opportunistes et néoplasies survient: c'est le stade SIDA [6,27] (figure2).

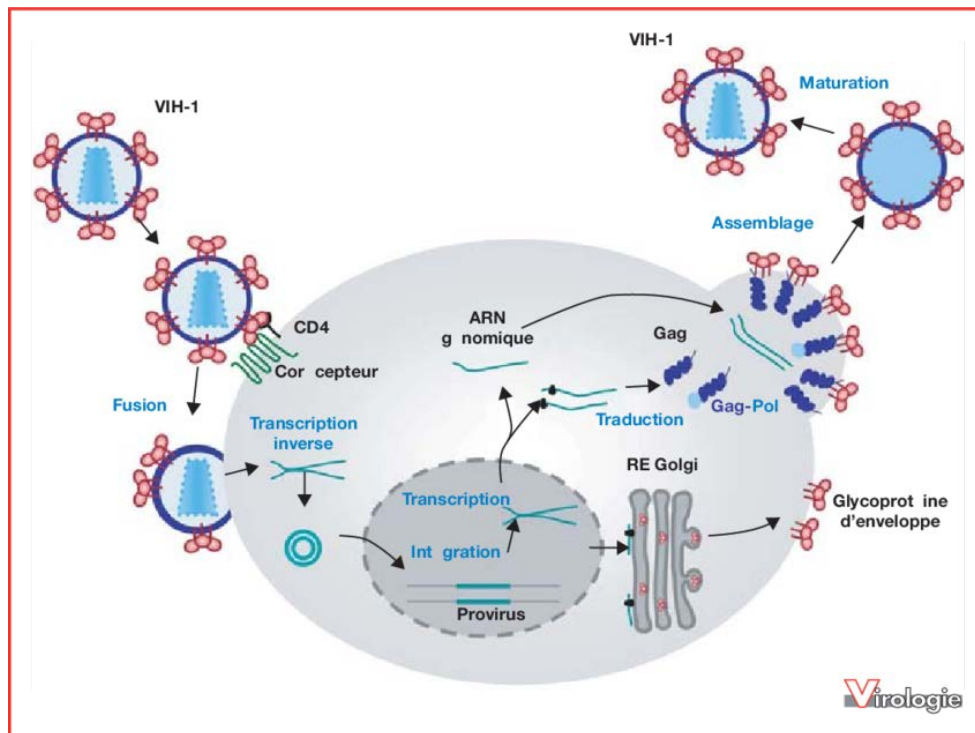


Figure2 : Cycle de multiplication du VIH dans la cellule hôte

5-2-Emergence de résistance :

Les enzymes de répliation du VIH ont la particularité de commettre un nombre d'erreurs relativement important. Cette particularité, associée à un taux de répliation extrêmement élevé (demi-vie de quelques heures), explique la capacité du virus à s'adapter à son environnement par la sélection des variants lui permettant d'échapper progressivement à la réponse immune et la sélection de mutants résistants lui permettant d'échapper à l'action des antirétroviraux [2]. Cette mutation se développe sur les gènes codant pour la TI, la protéase ou la gp41 [6]. Si le VIH devient résistant à un médicament d'une classe particulière, il risque d'être résistant aux autres molécules de la même classe et cela même si le malade ne les a jamais pris auparavant[31].

Toutefois, un patient peut recevoir lors de la contamination un virus déjà résistant, ce qui peut être confirmé par un test génotypique précédé par une amplification du gène par RT-PCR [8].

6-Clinique :

La symptomatologie de l'infection par le VIH est liée aux maladies opportunistes qui surviennent suite à l'immunodéficience.

L'évolution se fait en 3 phases : la primo-infection, la phase de latence clinique, et la phase symptomatologique.

*La phase de primo-infection :

Elle fait suite au premier contact avec le virus et dure de deux à six semaines. La réplication virale est intense, chaque jour un à dix milliards de nouveaux virus sont produits et autant de lymphocytes CD4 sont détruits, ce qui fait que l'infection soit maximale et le risque de transmission du VIH soit élevé.

Au début, il existe une réduction du nombre de lymphocytes CD4 car ils sont détruits sans être remplacés par des nouveaux produits par les organes lymphoïdes.

Les anticorps anti VIH ne sont pas encore détectables dans le sang, c'est la fenêtre sérologique pendant laquelle les personnes infectées par le VIH peuvent transmettre le virus en ayant une sérologie négative.

Après les trois premières semaines, des anticorps anti VIH apparaissent et la sérologie VIH devient positive.

*La phase chronique de latence clinique avec séropositivité :

De durée variable de 2-15 ans, la réplication virale est plus faible que pendant la primo-infection grâce au système immunitaire mais elle est continue. C'est une phase asymptomatique et la sérologie est positive donc les anticorps anti VIH peuvent être détectés.

*La phase symptomatologique avec apparition d'infections opportunistes :

Elle dure quelques mois à plusieurs années, la réplication virale est moins freinée par le système immunitaire et par conséquent réaugmente.

Le nombre de lymphocytes CD4 diminue de façon importante car leur production par les organes lymphoïdes ne compense plus la destruction liée à la réplication virale, ce qui fait

La partie « revue de la littérature »

que le déficit immunitaire s'accroît et entraîne l'apparition d'infections opportunistes définissant le stade SIDA de l'infection VIH [9, 10,11].

7-Classification de l'infection par le VIH :

A partir de 1993, le CDC d'Atlanta (USA) a proposé une classification de l'infection VIH en 3 stades de sévérité croissante qui est fondée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes CD4, mais en 2007 l'OMS a proposé une autre classification en 4 stades, n'intégrant pas le taux de lymphocytes CD4, mais qui se base exclusivement sur des critères cliniques:

*Le stade clinique 1 : au cours duquel le patient après une phase asymptomatique présente des adénopathies persistantes généralisées.

*Le stade clinique 2 : est caractérisé par une perte de poids inférieure à 10 pour cent du poids corporel, des manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, ulcérations buccales récidivantes), un zona au cours des 5 dernières années, des infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

*Le stade clinique 3 : est défini par une perte de poids supérieure à 10 pour cent du poids corporel, une diarrhée chronique sans étiologie pendant plus d'un mois, une fièvre prolongée inexplicée pendant plus d'un mois, une candidose buccale (muguet), une leucoplasie chevelue buccale, une tuberculose pulmonaire dans l'année précédente, des infections bactériennes sévères (pneumopathie par exemple).

*Le stade clinique 4 : est atteint lorsque le patient présente une pneumocystose, toxoplasmose cérébrale, une maladie de Kaposi, un lymphome, une mycobactériose atypique généralisée

Et en plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux des lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³) [10, 11,28].

8-Diagnostic de l'infection au VIH :

Il est important de déceler le plus tôt possible la présence des anticorps anti VIH chez les sujets récemment infectés, tant d'un point de vue diagnostique que thérapeutique [12].

Les marqueurs biologiques recherchés en pratique courante à partir d'un prélèvement sanguin sont :

*Les anticorps anti VIH1 /2 recherchés par des techniques sérologiques de dépistage (Test immuno- enzymatique : ELIZA) et de confirmation (Western blot).

*L'antigène p24 recherché par des techniques immuno enzymatique ELIZA.

*L'ARN du VIH1 (charge virale) recherché par des techniques de biologie moléculaire(PCR).

La recherche de l'ADN pro virale et l'isolement du virus par culture ne sont pas des examens courants[13].

Chapitre II : Etudes des médicaments antirétroviraux

1-Définition d'un médicament antirétroviral :

Ce sont des molécules virostatiques inhibant la réplication virale. Les différentes étapes du cycle de réplication du VIH offrent une série de cibles potentielles, qui sont : l'inhibition de la transcriptase inverse, de la protéase, de la fusion et actuellement celle de l'intégrase [6,33].

Les traitements antirétroviraux (ARV) combinés dits « hautement actifs » (ou HAART pour « highly active antiretroviral therapy »), prescrits depuis 1996, ont bouleversé le pronostic de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [7].

2-Objectif du traitement :

L'objectif du traitement antirétroviral (ARV) est d'empêcher la progression de la maladie vers le stade sida en maintenant ou en restaurant un nombre de lymphocytes $CD4 > 500/mm^3$ et une charge virale indétectable à 6 mois. Des contrôles intermédiaires permettent d'évaluer la réponse au traitement : au 1^{er} mois la charge virale doit avoir baissé de 2 log (100copies /ml) par rapport à la charge initiale, et au 3^{ème} mois elle doit être inférieure à 400 copies/ml.

Si l'efficacité immunologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- *la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ;
- *l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- *la réduction de la transmission mère- enfant du VIH.

En absence d'atteinte de ces objectifs, rechercher une mauvaise observance, des interactions néfastes et doser les antirétroviraux [5, 14,30].

3-Classification des antirétroviraux:

Les différentes cibles possibles des thérapies antirétrovirales découlent directement du cycle de réplication du VIH :

- *Inhibiteurs de la fusion VIH-CD4 ;

La partie « revue de la littérature »

*Inhibiteurs de la transcription inverse analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (INTT) et non nucléotidiques (INNTI) qui bloquent la transcription de l'ARN viral et ADN proviral ;

*Inhibiteurs de la protéase virale qui inhibent le clivage des protéines virales ;

*Inhibiteurs de l'intégrase.

Et d'autres qui sont en cours de développement tels que les inhibiteurs des récepteurs CCR-5.

Les différentes classes des antirétroviraux sont citées dans le tableau 1 ci-dessous [2].

Tableau 1 : Classification des antirétroviraux selon leur classe pharmacologique [Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} édition]

Classe pharmacologique	DCI	Forme galénique	Dosage
Inhibiteur de la fusion	Enfuvirtide (ENF)	Solution injectable	90 mg/ml
Analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse	Zidovudine (AZT)	Gélule, comprimé, solution buvable, forme injectable	100 mg 250 mg 300 mg 1 g/100 ml flacon 200 mg
	Stavudine (d4T)	Gélule, solution buvable	15 mg, 20 mg, 30 mg 40 mg, 1 mg/ml
	Didanosine (DD)	Comprimé pour suspension buvable. Poudre pour sirop. Gélules gastro-résistantes.	25, 50, 100, 150, 200 mg 2 et 4 g (10 mg/ml) 125, 200, 250, 400 mg
	Lamivudine (3TC)	Comprimé, solution buvable	150 mg et 300 mg 10 mg/ml
	Emtricitabine (FTC)	Comprimé, sirop	200 mg 10 mg/ml
	Abacavir (ABC)	Comprimé, solution buvable	300 mg, 20 mg/ml

La partie « revue de la littérature »

	AZT+3TC	Comprimé pelliculé	
	AZT+3TC+ABC	Comprimé	
	3TC+ABC	Comprimé	
	Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Comprimé	300 mg
Analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse	Névirapine(NVP)	Comprimé sirop	200 mg, 10 mg/ml
	Efavirenz(EFV)	Gélule sirop	200 mg, 600 mg 30 mg/ml
	Etravirine (ETV)	Comprimé	100mg
Inhibiteurs de la protéase	Saquinavirmésylate	Gélule	200mg
	Ritonavir	Gélule solution buvable	100 mg 80 mg/ml
	Indinavir	Gélule	200 et 400 mg
	Nelfinavir	Comprimé pelliculé Solution buvable	250 mg 50 mg/ml
	Lopinavir /Ritonavir (LPV/rtv)	Capsule molle, comprimé, Solution buvable	133,3 mg/33,3 mg 200 mg/50 mg, 400 mg/100 mg pour 5 ml
	Amprénavir	Capsule solution buvable	150 mg 15 mg/ml
	Fasamprénavir	Comprimé, sirop	700 mg 50 mg/ml
	Atazanavir(ATV)	Comprimé, poudre	50, 100, 150 et 200 mg 50 mg/mesure
	Tipranavir	Comprimé	250 mg
	Darunavir(DRV)	Comprimé	300 et 600mg
les inhibiteurs de l'intégrase	Raltegravir (RAL)	Comprimé	400mg

La partie « revue de la littérature »

4-mécanisme d'action des antirétroviraux :

*Inhibiteurs de fusion :

L'enfuvirtide inhibe la fusion du virus aux cellules cibles en se fixant sur le gp41.

*Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse(INTI) :

Ce sont les premiers antirétroviraux développés, ils sont actifs sur le VIH1 et le VIH2.

Ce sont des analogues nucléosidiques qui doivent être phosphatés par des enzymes intracellulaires pour être actifs .Ils sont alors incorporés par la transcriptase inverse, à la place des nucléotides naturelles, dans l'ADN virale au cours de synthèse et bloquent son élongation. Il faut toujours les associer entre eux ou avec d'autres antirétroviraux.

*inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse(INNTI) :

Ils agissent en inhibant de façon non compétitive la transcriptase inverse du VIH1 mais pas du VIH2 par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Il faut toujours les associer entre eux ou avec d'autres antirétroviraux.

*inhibiteurs de protéase :

La protéase du VIH clive un précurseur commun de protéines virales en protéines fonctionnelles.

Les IP sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles de cette enzyme. Ceci entraîne la production de particules virales immatures et non infectieuses.

Ils agissent sur le VIH1 et VIH2 dans une proportion variable selon les molécules. Ce sont des molécules qui ne nécessitent pas d'activation métabolique intracellulaire.

Arrivés au milieu des années 90, les IP ont modifié le pronostic de la maladie grâce à un effet très important et potentialisateur de l'effet des INTI sur la réplication virale, ceci a été

La partie « revue de la littérature »

source des « trithérapies » associant 2INTI et 1IP. Ils ne doivent pas être utilisés seuls car le virus VIH devient alors rapidement résistant [5,26].

5-pharmacocinétique :

* Pharmacocinétique de l'inhibiteur de fusion :

L'enfuvirtide est un peptide de 36 acides aminés. Il est dégradé par voie orale et est donc administré par voie sous-cutanée. Son métabolisme est indépendant du CYP3A. Sa demi-vie est en moyenne de 3,8 h.

*Pharmacocinétique des analogues nucléos(t)idiques inhibiteurs de la transcriptase inverse :

L'absorption de cette classe de médicament est bonne, la fixation aux protéines plasmatiques est faible et l'élimination souvent importante par voie rénale sous forme inchangée.

Le ténofovir disoproxil fumarate est un ester du ténofovir monophosphate, ne nécessitant pas la première phosphorylation pour son activation. La demi-vie intracellulaire est supérieure à 50 heures.

*Pharmacocinétique des inhibiteurs de la transcriptase inverse non analogues nucléosidiques :

Ces médicaments sont métabolisés par le CYP2B6 (éfavirenz, névirapine) et CYP3A4 (névirapine), voie métabolique de nombreux autres médicaments et sont eux même inducteurs du CYP 3A4. Leur élimination est rénale.

L'éfavirenz est caractérisé par une demi-vie longue, ce qui justifie une prise par jour.

*Pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase :

La pharmacocinétique des IP est souvent complexe car en général elle n'est pas linéaire. La biodisponibilité est souvent faible du fait d'un effet de premier passage important, les IP

La partie « revue de la littérature »

sont de bons substrats des cytochromes P450 (CYP) et particulièrement du CYP3A présent au niveau intestinal et hépatique.

L'effet de l'alimentation est variable et la demi-vie est en général courte (< 10 heures).

La fixation aux protéines plasmatiques est importante sauf pour l'indinavir. Cette fixation importante explique probablement le faible passage dans le LCR. Le métabolisme des IP est caractérisé par une forte métabolisation hépatique par le système enzymatique du cytochrome P450. Les IP sont à la fois substrats et inhibiteurs des cytochromes, voire dans certains cas inducteurs. Les métabolites produits sont peu actifs.

Le pouvoir inhibiteur puissant du ritonavir sur le CYP 3A4 est utilisé en thérapeutique pour augmenter les concentrations de l'inhibiteur de protéase auquel il est associé. Le ritonavir administré par voie orale, même à faible dose (100 mg × 1 ou 2/j), inhibe aussi bien le CYP3A intestinal qu'hépatique.

A l'heure actuelle, tous les IP sauf le nelfinavir sont utilisés associés à une faible dose de ritonavir qui varie en fonction de l'IP associé [2 ,14].

6-Effets indésirables :

Au cours du suivi, la recherche des effets secondaires est importante. Elle fait appel à l'interrogatoire, à l'examen clinique, et à des mesures biologiques.

Certaines molécules antirétrovirales ont plus d'effets toxiques que d'autres. Ces effets indésirables sont variables en fonction des classes thérapeutiques utilisées et selon les molécules de la même classe [18].

***Les principaux effets indésirables des inhibiteurs nucléosidiques :**

Généraux : asthénie, malaise ;

Hématologiques : anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie ;

Métaboliques : hyper uricémie ;

Cardiaques : cardiomyopathie, insuffisance cardiaque ;

Gastro-intestinaux : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ;

La partie « revue de la littérature »

Hépatiques / Pancréatiques : anomalies biologiques hépatiques, altération de la fonction hépatique... ;

Neuropsychiques, neuromusculaires : myalgies, myopathie, neuropathie périphérique ;

Dermatologiques : rash, stomatite, pigmentation des ongles, de la peau.

***Les principaux effets indésirables des inhibiteurs non nucléosidiques :**

Généraux : fièvre ;

Gastro-intestinaux : baisse de l'appétit, nausées, vomissements, diarrhée ;

Hépatiques / Pancréatiques : anomalies biologiques hépatiques, hépatite ;

Neuropsychiques : céphalées, sensations vertigineuses, somnolence... ;

Dermatologiques : rash / éruption cutanée, prurit.

***Effets indésirables des inhibiteurs de la protéase :**

Généraux : asthénie ;

ORL : pharyngite ;

Cardiaques : troubles de la conduction vasculaire (ECG), vasodilatation ;

Gastro-intestinaux : altération du goût, anorexie, dyspepsie, nausées, vomissements... ;

Hépatiques / Pancréatiques : augmentation des gamma GT, augmentation des transaminases, de la bilirubine, phosphatases alcalines... ;

Rénaux : lithiase urinaire, insuffisance rénale (rarement) ;

Hématologiques : diminution des polynucléaires neutrophiles ;

Métaboliques : augmentation des triglycérides et du cholestérol, de la glycémie, de l'uricémie, intolérance au glucose, diabète ;

Neuropsychiques : céphalées, somnolence ;

La partie « revue de la littérature »

Neurologiques : paresthésies buccales / péri-buccales, neuropathie sensitive ;

Dermatologiques érythème / rash, prurit ... ;

Le ténofovir disoproxil a une toxicité rénale. Il peut induire une hypophosphatémie et des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, flatulences).

Avec l'enfuvirtide, des réactions au site d'injection surviennent fréquemment [6,25].

7-Interactions médicamenteuses :

Parmi les antirétroviraux, les IP et, à moindre degré, les INNTI ont beaucoup d'interactions médicamenteuses. Ceci est dû au fait qu'ils sont métabolisés par le système du cytochrome P450 et, en particulier, par l'iso enzyme 3A4. Or, celle-ci a de nombreux substrats.

D'autre part, ils peuvent exercer un effet inhibiteur ou inducteur sur certaines iso enzymes.

L'administration conjointe d'un traitement utilisant la même voie métabolique que l'agent anti-VIH considéré peut entraîner une diminution de l'activité de l'un ou de l'autre, ou encore favoriser la survenue d'effets secondaires, voire des manifestations toxiques potentiellement létales [6].

Chapitre III: Critères de choix thérapeutique et optimisation du traitement

1-Critères de choix thérapeutique :

1-1-Début du traitement :

Chez des patient sans symptômes avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur 500/mm³ il n'ya qu'un suivi tous les 2 - 4 mois qui est recommandé sauf charge virale plasmatique supérieur à 100 000 copies/ml, baisse rapide du taux de CD4, co-infection à VHB ou VHC, âge > 50 ans, facteurs de risques cardiovasculaires associés, souhait de réduction du risque de transmission, néphropathie liée au VIH.

Chez des patients avec un taux de lymphocytes CD4 de 350 à 500/mm³: traitement recommandé sauf cas particulier (malade pas prêt)[14].

Chez les sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³ et chez ceux qui sont symptomatiques le traitement est indispensable [14,30].

Le traitement le plus approprié est celui qui a la probabilité la plus forte de réduire l'ARN viral plasmatique à un niveau inférieur au seuil de détection (50 copies/ml), et cela le plus longtemps possible [2].

Lors de l'introduction du traitement ARV, il est nécessaire de respecter les principes suivants:

- Traiter au préalable et de façon prioritaire toute infection opportuniste accessible à un traitement.
- La trithérapie est la règle, la débiter avec des molécules séparées pour pouvoir vérifier la tolérance et l'efficacité.
- Envisager l'introduction des trithérapies en association fixe, en l'absence de problèmes d'intolérance après six mois.
- Faire un bilan initial: NFS, bilan hépatique, glycémie, bilan rénal, bilan lipidique, électrophorèse des protides plasmatiques, sérologie HBV, HCV, syphilis, toxoplasmose, numération des CD4, charge virale ...
- Faire des bilans de suivi du traitement antirétroviral (à J15, M1, M3, M6, M9, M12).

La partie « revue de la littérature »

*En première ligne :

La trithérapie repose sur l'association de 02 INTI + 01 INNTI selon les combinaisons citées dans le tableau2 ci-dessous :

Tableau2 : Molécules utilisées en 1ère ligne[Guide national de prise en charge thérapeutique de l'infection VIH/sida et des infections opportunistes de l'adulte et de l'enfant]

2 INT	1 INNT
AZT + 3TC	EFV
ABC + 3TC si problème hématologique	EFV
AZT + 3TC	NVP

En cas de toxicité du traitement ARV :

Il y a lieu de remplacer la molécule incriminée par une molécule nouvelle de la même famille.

En cas d'échec à la 1ère ligne on passe à la seconde ligne sachant que l'échec thérapeutique doit faire distinguer trois éventualités : l'échec clinique, l'échec immunologique ou l'échec virologique.

-L'échec clinique :

L'échec clinique s'observe entre 3 et 6 mois après le début du traitement de 1ère ligne.

Il se traduit par la progression clinique de la maladie : apparition de symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste, rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs.

-L'échec immunologique :

Il se traduit par l'absence de remontée ou la stagnation des CD4 en dessous de $200 /\text{mm}^3$ et/ou $< 15\%$ des lymphocytes totaux après 06 mois de traitement ARV à 02 examens successifs à un mois d'intervalle.

-L'échec virologique :

Il s'agit soit :

Une non réponse au traitement définie par une réduction de la charge virale plasmatique, 01 mois après le début du traitement ARV $< 2 \log \text{cop/ml}$ (100cop/ml).

La partie « revue de la littérature »

La persistance d'une CV plasmatique détectable (> 50 cop/ml) 06 mois après le début du traitement ARV.

Un rebond de la CV plasmatique > 50 cop/ml confirmé sur deux prélèvements consécutifs après une période de succès thérapeutique.

*En deuxième ligne :

En cas d'échec thérapeutique cité ci-dessus, il faut procéder au changement de la combinaison thérapeutique initiale qui est 02 INTI+1INNTI par une nouvelle combinaison 2INTI + 1IP, qui consiste à changer au moins 02 molécules : par l'introduction d'une (01) IP à la place de l'INNTI et le changement d'une (01) INTI.

Exemple : ABC par TDF ou 3TC par TDF et l'INNT par l'IP/r

TDF + 3TC + LPV/r

TDF + FTC (association fixe) + LPV/r ou ATV

En cas d'échec à la deuxième ligne (une non réponse au traitement définie par une réduction de la CV plasmatique 1 mois après le début du traitement ARV de 2^{ème} ligne < 1 log cop/ml), on passe à la troisième ligne.

*En troisième ligne :

En attendant l'introduction du test génotypique de résistance pour l'identification des mutations associées à la résistance d'un ou plusieurs antirétroviraux, il faut changer au moins 02 molécules de la deuxième ligne par 02 molécules parmi les ARV suivants : DRV, ETV, RAL, ddi[16,31].

La partie « revue de la littérature »

1-2-Prophylaxie après accidents d'exposition au VIH et prévention de transmission materno-fœtale (antirétroviraux et grossesse) :

***Prophylaxie après accidents d'exposition :**

Le traitement prophylactique après exposition au VIH concerne toute personne exposée à un risque de contamination, dans un cadre professionnel ou non, par blessure, injection de drogue ou relations sexuelles non protégées.

L'indication du traitement prophylactique repose sur l'évaluation de la nature de l'exposition (nature du liquide biologique responsable : sang ou liquide biologique contenant du sang), du risque d'infection et de la personne source de l'exposition au virus.

Le traitement antirétroviral prophylactique doit être discuté rapidement, au mieux dans les 6 heures et au maximum dans les 48 heures qui suivent l'exposition au VIH. La durée du traitement est de quatre semaines. Le choix du traitement est fait au cas par cas, en tenant compte du traitement éventuellement reçu par la personne source d'infection, mais aussi des risques d'effets indésirables et de l'existence d'une grossesse.

La prophylaxie repose sur l'association de deux INTI (zidovudine + lamivudine ou ténofovir + emtricitabine) et d'un IP/r (lopinavir/ritonavir).

Certains antirétroviraux sont contre-indiqués du fait du risque de survenue d'effets indésirables graves: abacavir, association stavudine et didanosine, indinavir, éfavirenz et névirapine [2].

Les personnes exposées à un risque viral (VIH mais également VHB et VHC) relèvent d'un suivi sérologique pendant 06 mois : sérologies VIH, VHB et VHC, 1^{er}, 3^{eme} et 6^{eme} mois dans un service référent [16].

La partie « revue de la littérature »

***Prévention de la transmission materno-fœtale :**

- Femme enceinte atteinte de la maladie avant une grossesse et sous traitement par ARV :

1-Si le traitement ARV est efficace [CD4 supérieurs à 500/mm³, et charge virale indétectable], il est conservé en évitant EFV et ddI, accouchement par voie basse.

Le nouveau né reçoit AZT seul pendant quatre semaines et l'allaitement maternel est contre indiqué.

2-Si le traitement ARV est jugé insuffisant [charge virale détectable], il sera modifié par changement au moins de 02 molécules avant la 26 ème SA en évitant EFV, ddI.

Programmer la césarienne à la 38 ème SA mais si la CV reste > 400 copies/ml elle doit être effectué à la 36ième SA.

Le nouveau-né reçoit AZT seul pendant 04 semaines et l'allaitement maternel est encore contre indiqué.

-Découverte de la séropositivité en cours de grossesse :

1-Si pas d'indication maternelle au traitement [CD4>500/mm³], il faut envisager une trithérapie à partir de la 14ème SA de la grossesse dans le cadre de la PTME.

2-Si indication maternelle au traitement ARV [CD4<500/mm³], le traitement ARV est débuté dès que possible même lors du premier trimestre de la grossesse en évitant EFV, ddI et NVP.

Concernant le type d'accouchement : si la charge virale est détectable [> 400 cop/ml], la césarienne est programmée à la 38 ème SA par contre si elle est indétectable [<400 cop/ml] : accouchement par voie basse.

Le nouveau-né reçoit AZT pendant 06 semaines et contre-indication de l'allaitement maternel[2, 16,17].

Remarque : Anciennement, une perfusion de zidovudine pendant l'accouchement était un élément important de la prévention, mais celle-ci est abandonnée de nos jours.

1-3-Utilisation des antirétroviraux chez l'enfant :

Les données de pharmacocinétique et de tolérance chez l'enfant et chez le nouveau-né restent très insuffisantes. Les stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant sont calquées sur celles de l'adulte, en tenant compte des formulations pédiatriques disponibles, encore trop peu nombreuses.

Actuellement, tous les INTI et INNTI sont disponibles sous formes buvables, plus ou moins adaptées à l'enfant. Les IP sont encore mal adaptés à l'usage pédiatrique même quand une forme buvable est disponible (ritonavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, amprénavir et fosamprénavir) [2].

Contrairement à l'adulte, chez l'enfant la première ligne est composée de deux INTI et un IP et en cas d'échec, il faut passer à la deuxième ligne qui est composée de deux INTI et un INNTI.

L'efavirenz ne peut pas être utilisé avant l'âge de 3 ans [16].

2-Optimisation thérapeutique :

2-1-Optimisation posologique :

Afin d'éviter l'apparition de mutants résistants, les antirétroviraux doivent être pris à posologie efficace et à intervalles de prises réguliers.

Depuis la mise sur le marché des premiers IP, les traitements ont été simplifiés:

- *Par le développement de nouvelles formes galéniques diminuant le nombre d'unités thérapeutiques à chaque prise;

- *Par la commercialisation d'associations d'antirétroviraux (emtricitabine + ténofovir ou lamivudine + abacavir);

- *Par l'addition systématique d'une faible dose de ritonavir à toutes les IP (sauf le nelfinavir) permettant d'augmenter les concentrations de l'inhibiteur de protéase auquel il est associé donc de diminuer le nombre de prises et favoriser une meilleure observance.

La partie « revue de la littérature »

L'efficacité du traitement sera vérifiée régulièrement par la mesure de l'ARN-VIH plasmatique (charge virale) et du nombre de lymphocytes CD4.

Ces paramètres seront mesurés un mois après le début du traitement antirétroviral, puis une surveillance ultérieure tous les 3 mois est conseillée.

L'index thérapeutique de la majorité des médicaments antirétroviraux est relativement large, mais la variabilité interindividuelle du métabolisme et des concentrations plasmatiques peut justifier le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et donc une adaptation de la posologie.

Il est déconseillé d'associer des INTI qui seraient phosphorylés par les mêmes kinases intracellulaires (par exemple la zidovudine et la stavudine) ou qui auraient le même site d'action (par exemple l'emtricitabine et la lamivudine).

Les INNTI et IP sont en grande partie métabolisés par les cytochromes pour lesquels ils ont une forte affinité. La quantité de CYP présente au niveau hépatique ou intestinal est très variable selon les sujets. Les sujets dont la clairance est élevée, et donc le métabolisme rapide, ont donc un risque de «sous-dosage» par diminution des concentrations. Le même risque existe lors de l'association avec des inducteurs enzymatiques: névirapine, éfavirenz, rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis sont aussi contre-indiquées avec les inhibiteurs de protéase et les INNTI, en raison de leur effet inducteur enzymatique de cette plante, qui peut conduire à des diminutions importantes des concentrations des médicaments associés.

Pour cela il est recommandé de faire des dosages sériques ou plasmatiques des médicaments qui sont réalisés par la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) par certains laboratoires spécialisés surtout pour atazanavir ,darunavir,efavirenz,lopinavir,raltegravir[2,19].

2-2-Optimisation de l'administration :

La plupart des antirétroviraux est présentée sous forme de gélules ou de comprimés, adaptée à l'administration par voie orale.

Les formulations galéniques désormais disponibles permettent de diminuer le nombre de gélules ou comprimés à avaler par prise et permettent d'améliorer l'observance.

Certains patients ayant des difficultés à avaler préféreraient les formes solutions ou suspension disponible en IV.

L'absorption de nombreux médicaments antirétroviraux peut être modifiée par la présence d'aliments dans l'estomac. Une modification de l'absorption d'un médicament après prise orale peut être liée au PH gastrique (qui baisse en présence d'aliments mais qui peut être anormalement élevé chez les patients souffrant d'achlorhydrie gastrique) ou à la composition du repas (notamment en graisses). Certains médicaments sont mieux absorbés à jeun (didanosine, indinavir) ou au contraire avec un repas (saquinavir, ritonavir, nelfinavir) [2].

2-3-Prévention de l'iatropathologie :

L'information du patient, avant la mise en route d'un traitement, sur la nature, la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables est essentielle, afin de faciliter la prise en charge précoce de ceux-ci s'ils survenaient et d'améliorer l'observance par une meilleure information de la personne concernée.

En particulier, les patients doivent être informés du risque de modification du schéma corporel sous traitement. En effet, cette modification est la première cause d'interruption volontaire du traitement après la première année.

Certains des effets indésirables observés sous traitement pourraient être liés à l'infection par le VIH elle-même, d'autres à un médicament spécifique, à une classe thérapeutique ou à des associations entre les classes. Souvent, ils dépendent du terrain génétique, de facteurs liés à l'hôte (âge, sexe, état endocrinien) ou de facteurs associés (tabac, alcool...) [18].

La partie « revue de la littérature »

Un bilan clinique et biologique du patient avant l'instauration et au cours du traitement antirétroviral doit être réalisé:

*Mesure systématique de l'indice de masse corporelle (IMC), pour apprécier l'état nutritionnel du patient. Un état de dénutrition est en effet une cause fréquente de neuropathie périphérique aggravée par l'exposition à la stavudine et à la didanosine ;

*Un taux d'ALAT > 3 fois la valeur normale contre-indique les molécules hépatotoxiques : névirapine, efavirenz, stavudine, zidovudine ;

*En cas de cirrhose hépatique la névirapine, l'efavirenz, l'abacavir sont contre-indiqué ;

*En cas d'anémie avec hémoglobine $< 7,5$ g/dl ou de neutropénie (polynucléaires neutrophiles $< 750/mm^3$), éviter les molécules myélotoxiques : zidovudine ;

*Une clairance de la créatinine < 50 mL/min contre-indique le ténofovir (risque d'aggravation de la tubulopathie interstitielle). Si insuffisance rénale, une adaptation des posologies de zidovudine, stavudine, didanosine, emtricitabine, lamivudine est recommandée [15].

Chapitre IV : plan national stratégique de lutte contre le sida 2008-2012

1-Création du plan national stratégique de lutte contre le sida :

L'Algérie a engagé la lutte contre le sida et les infections sexuellement transmissibles depuis plus de vingt ans. Le processus de planification stratégique dans lequel s'est inscrite l'Algérie s'est traduit par l'élaboration et la mise en œuvre du Plan national stratégique 2002 – 2006. Ce processus se poursuit par l'élaboration du présent Plan national stratégique 2008 – 2012.

Le Plan National Stratégique (PNS) contre les IST/VIH/SIDA 2008-2012 se propose comme objectif général, à travers 4 Buts, 9 programmes, 23 objectifs, de promouvoir l'Accès Universel aux services de prévention, de soins et de traitement et d'appui à la population générale et en particulier aux groupes de population en situation de vulnérabilité sociale et comportementale. Le PNS 2008-2012 s'inscrit en complémentarité avec d'autres programmes prioritaires : plans de lutte contre la drogue, les hépatites virales, les infections nosocomiales qui intègrent la réduction des risques dans un champ plus large que la seule prévention contre les IST/VIH/SIDA.

2-Les buts du plan national stratégique de lutte contre le sida :

Les 4 buts visés sont:

-But 1 : Renforcer la coordination nationale, le plaidoyer, le partenariat, les capacités et la mobilisation des ressources dans le cadre des « Trois Principes » proposés par ONUSIDA : un cadre stratégique, un cadre de coordination, un cadre de suivi et évaluation sur lesquels l'Algérie s'est engagée.

Ce premier axe stratégique comporte deux programmes d'actions qui couvrent toutes les dimensions de la coordination, de la gestion et de la réponse nationale conformément aux conclusions-recommandations fortes du précédent PNS, aux « Trois Principes » et aux observations d'ONUSIDA et de la banque mondiale.

La partie « revue de la littérature »

-But2 : Renforcer les interventions de prévention des IST/VIH/SIDA et la promotion du conseil et du dépistage volontaire dans le cadre de l'Accès Universel.

Devant la faiblesse de l'accès en matière de prévention et de conseil dépistage, il s'agit de renforcer les acquis et permettre la réalisation d'actions de proximité en particulier en direction des groupes vulnérables par une meilleure redéfinition des stratégies en mettant l'accent sur la participation des publics impliqués et des méthodes d'intervention éprouvées. Des médecins sont formés aux techniques contemporaines pour faciliter l'accès au dépistage, aux services de prévention et aux soins des populations vulnérables identifiés (jeunes, PS, HSH, migrants tel que recommandé par l'OMS et ONUSIDA).

Ce deuxième axe stratégique comporte trois programmes et huit objectifs spécifiques qui couvrent la prévention de l'infection par le VIH en rapport avec tous les risques de transmission, il s'agit de :

*La réduction de la transmission sexuelle du VIH et des autres IST en accordant une attention particulière en direction des groupes vulnérables.

*La réduction de la transmission du VIH par voie sanguine.

*La réduction de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Cela devrait se traduire par une baisse de l'incidence et de la prévalence du VIH et des IST.

Le 1^{er} programme mis au point pour atteindre ce but concerne la promotion des comportements sexuels à moindre risque et se décline en quatre objectifs spécifiques:

*Réduire les comportements et les pratiques à risque de transmission sexuelle du VIH et des autres IST au sein de la population générale par l'amélioration des connaissances sur les déterminants de la vulnérabilité et de l'exposition au risque , par l'élaboration et la mise en œuvre de la stratégie nationale de prévention et de communication pour le changement de comportement et amélioration de l'accès à l'information sur les IST/VIH/ SIDA .

*Réduire les comportements et les pratiques à risque de transmission sexuelle du VIH et des autres IST des personnes en situation de vulnérabilité et des groupes les plus exposés au

La partie « revue de la littérature »

risque d'infection à VIH en permettant l'accès universel aux préservatifs et par le développement des actions de prévention et de réduction des risques IST/ VIH /SIDA auprès des jeunes structurés et non structurés ,auprès des femmes de toutes conditions y compris les plus vulnérables, auprès des hommes ayant des relations avec des hommes (HSH),auprès de la population carcérale, et auprès des usagers de drogues.

*Promouvoir et renforcer l'accès universel aux services de conseil et de dépistage volontaire du VIH.

Le 2^{ème} programme concerne la réduction de la transmission du VIH par voie sanguine ; il se décline en deux objectifs spécifiques :

*Assurer l'innocuité transfusionnelle en rapport avec le VIH et les autres IST dans tout le pays par le maintien et le renforcement de la politique nationale de sécurité transfusionnelle sur tout le territoire national et le renforcement de l'implication des associations de donneurs de sang.

*Assurer la sécurité des actes médicaux, biomédicaux et des expositions aux liquides biologiques par la généralisation des précautions universelles dans tous les milieux de soins publics et privés, la mise à disposition des moyens de prophylaxie dans toutes les structures de soins et la mise en place d'un dispositif national en matière de traitement des déchets des activités de soins à risque infectieux (DASRI).

Le 3^{ème} programme concerne la réduction de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ; il se décline en deux objectifs spécifiques :

*Améliorer la couverture et l'accès aux services de prévention de la transmission mère enfant du VIH (PTME) pour toutes les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer par le développement d'une stratégie nationale de prévention de la transmission mère - enfant et mobilisation sociale pour la promotion de cette PTME.

*Assurer la prise en charge de toutes les femmes enceintes séropositives et de tous les nouveau-nés de mère séropositive par le renforcement de l'accès à la prophylaxie ARV pour toutes les femmes enceintes séropositives.

-But 3 : Renforcer la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH (PVIH).

Cet axe stratégique comporte deux programmes et six objectifs spécifiques qui couvrent les besoins de réponse pour la réduction de l'impact du VIH sur la santé et l'amélioration des conditions de vie des PVIH particulièrement en direction des publics vulnérables et de leurs familles. Des mesures de soutien psychosocial appropriées en collaboration avec le milieu associatif seront, elles aussi, renforcées et contribueront à une meilleure prise en charge du traitement ARV et de son observance.

Le 1^{er} programme mis au point pour atteindre ce but concerne l'accès universel à la prise en charge médicale pour les adultes et les enfants ; il se décline en trois objectifs spécifiques :

*Renforcer les capacités nationales de prise en charge thérapeutique et de suivi des PVIH adultes et enfants par l'amélioration de la disponibilité en ARV, notamment au niveau des centres de référence de prise en charge de l'infection VIH et par le renforcement de l'offre de soins au niveau de ces centres.

*Améliorer la prise en charge des PVIH adultes et enfants, grâce notamment à l'amélioration de l'accès à des soins de qualité.

*Promouvoir l'adhésion et l'observance des traitements antirétroviraux (ARV) des PVIH adultes et enfants par l'amélioration de la qualité de l'observance et de l'adhésion aux soins

Le 2^{ème} programme concerne l'accès universel à la prise en charge psychosociale et économique des PVIH adultes (Hommes, femmes) et enfants et de leur famille ; il se décline en trois objectifs spécifiques visant à :

*Renforcer, en étroite collaboration avec l'ensemble des partenaires, la prise en charge psychosociale des PVIH adultes et enfants par amélioration du continuum de soins.

*Assurer l'insertion et/ou la réinsertion socioprofessionnelle et le développement des activités génératrices de revenus par l'amélioration de l'accès aux services sociaux et aux revenus.

La partie « revue de la littérature »

*Lutter contre la stigmatisation et la discrimination des PVIH et des groupes vulnérables et assurer le respect des droits des PVIH.

-But 4 : Renforcer la surveillance de l'épidémie, le Suivi, l'évaluation et la recherche par :

*Identification et clarification des missions de la structure nationale chargée de la coordination de la surveillance épidémiologique globale du VIH/SIDA et des IST.

*Renforcement de la surveillance épidémiologique en renforçant la séro-surveillance sentinelle du VIH et de la syphilis des femmes enceintes et des groupes à comportement à risque (Patients IST, PS) et mise en place de la surveillance comportementale des groupes les plus exposés aux risques (PS, HSH, CDI, détenus...) et des groupes vulnérables (jeunes, migrants).

*Développement d'un Système national de Suivi - Evaluation en vue d'appuyer la mise en œuvre des stratégies et des interventions, incluant les secteurs publiques et privés.

*Promotion des travaux de recherche opérationnelle en matière de VIH/SIDA et d'IST par développement d'études spéciales, de recherche opérationnelle et leur mise en œuvre [20,29].

PARTIE PRATIQUE

I- Matériels et méthodes :

1- Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective pour la période allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016 menée à la pharmacie hospitalière et au service des maladies infectieuses au sein du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou.

Cette étude comporte deux volets :

*Une description du circuit des antirétroviraux en analysant les différents aspects de la gestion de ces médicaments au sein de l'hôpital.

*Une évaluation de la consommation et des dépenses pour les différents médicaments antirétroviraux ainsi que l'état des périmés :

-en unités de prise (comprimés ou flacons de solution buvable) ;

-en valeur (cout exprimé en dinars algérien).

2- Collecte des données :

Les documents consultés :

*Registre de la dispensation des antirétroviraux ;

*Les données du logiciel EPIPHARM (Inventaire du 31/12/2016 et le compte de gestion de tous les produits pharmaceutiques de l'année 2016) ;

*Registre des périmés ;

*Grille d'observation pour la pharmacie ;

*Questionnaire de récolte des données pour le service des maladies infectieuses.

3- Méthodes de calcul et d'analyse des données :

*Les données qualitatives pour décrire et analyser le processus de gestion des antirétroviraux ;

*Les données quantitatives pour faire sortir la consommation, dépenses et périmés des antirétroviraux représentées sous forme de tableaux et de graphes. Les données recueillies ont été traitées par le logiciel Microsoft office EXCEL.

II-Résultats et discussion :

1-Gestion des antirétroviraux :

1-1-La nomenclature des antirétroviraux du CHU de Tizi Ouzou :

La pharmacie centrale du CHU de Tizi Ouzou respecte la nomenclature nationale des médicaments lors de l'achat des médicaments antirétroviraux, les molécules antirétrovirales disponibles sont au nombre de 23 formulations et sont citées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau3 : Nomenclature des médicaments antirétroviraux au CHU Tizi Ouzou

DCI	Forme et dosage	Nom commercial
Lamivudine	comprimés 150mg	LAMIVIR®
Lamivudine	solution buvable 10mg/ml flacon de 100ml	LAMIVIR®
Zidovudine	comprimés 300mg	ZIDOVIR®
Zidovudine	solution buvable 100mg/10ml flacon de 100ml	ZIDOVUDINE MACLEODS®
Lamivudine/zidovudine	comprimés 150/300mg	DUOVIR®

Partie pratique

Sulfate d'abacavir	comprimes 300mg	SULFATE D'ABACAVIR®
Didanosine	capsule 400mg	ADOSINE DR 400®
Didanosine	capsule 250mg	
Didanosine	poudre pour solution buvable 2 g par flacon	VIDEX®
Sulfate d'abacavir	solution buvable 200mg/ml, flacon 240 ml	SULFATE D'ABACAVIR® ®
Abacavir/lamivudine	comprimes 600/300mg	
Tenofovir disoproxil	comprimes 245mg	TENOHOPE®
Nevirapine	comprimes 200mg	NEVIMUNE®
Effavirenz	comprimes 600mg	EFAVIR®
Nevirapine	suspension buvable 50mg/5ml, flacon	NEVIMUNE®
Ritonavir	comprimes 100mg	NORVIR®
Lopinavir/ritonavir	comprimes 200/50mg	
Lopinavir/ritonavir	comprimes 100/25mg	LOPIHOPE®
Lopinavir/ritonavir	solution buvable 30mg/20mg flacon 60ml	KALETRA®
Atazanavir sulfate	capsule 200mg	SWIZOR 200mg ®

Partie pratique

Atazanavir sulfate	gélule 300mg	SWIZOR300mg [®]
Darunavir	comprimés 600mg	PREZISTA [®]
Raltegravir	comprimés 400mg	ISENTRESS [®])

Cette liste doit être respectée par les médecins et pharmaciens :

-Le médecin doit s'y référer pour ses prescriptions.

-Le pharmacien doit se référer à cette liste pour faire les prévisions et gérer ses commandes.

1-2-Prévisions :

Les prévisions permettent d'établir une liste quantitative et qualitative des médicaments antirétroviraux qui va répondre aux besoins des malades pour une période d'une année, elle comprend : DCI, formes pharmaceutiques, dosage et quantité du médicament.

Une liste est faite par le service des maladies infectieuses où se trouve le centre de référence de prise en charge de l'infection VIH(CDR) et une autre par la pharmacie après réception des demandes d'établissement de prévisions envoyées par le ministère de la santé et la PCH.

Le CDR est le centre de référence de prise en charge de l'infection VIH à vocation nationale (malades de Tizi-Ouzou, Bejaia, Batna...), il a été créé à l'occasion de la célébration de la journée mondiale de lutte contre le sida (le 1^{er} Décembre 2013). Ce centre (le 9^{ème} à l'échelle nationale) a pour mission le dépistage des maladies liées au IST /VIH, la prise en charge et le suivi clinique, thérapeutique, psychologique, et social des malades touchés par les infections au VIH.

Après accord et signature du sous-directeur de la pharmacie centrale des prévisions faites par le service des maladies infectieuses et par la pharmacie, un courrier est adressé aux Ministère de la santé et à la PCH.

Partie pratique

*Les prévisions du service des maladies infectieuses :

Les médecins du service des maladies infectieuses prennent en compte lors de l'établissement de leur prévisions plusieurs points notamment les traitements actuels des malades hospitalisés dans le service et ceux bénéficiant d'un traitement ambulatoire. La survenue d'un éventuel changement de traitement à cause d'une allergie, une toxicité, une grossesse... et ils prévoient une vingtaine de nouveaux malades pour l'année suivante.

Les prévisions établies par le service infectieux pour l'année 2016 sont citées dans les tableaux 4, 5,6 suivants.

Tableau 4 : Prévisions en antirétroviraux ; quantité pour 05 cas d'accidents d'exposition au sang

DCI	Nom de spécialité	Présentation	Quantité	Observation
ZIDOVUDINE(AZT)	RETROVIR	Comprimé 300 mg	20 boites	05 patients
LAMIVUDINE (3TC)	EPIVIR	Comprimé 150 mg	20 boites	05 patients
EFAVIRENZ(EFV)	SUSTIVA	Comprimé 600 mg	20 boites	05 patients
LOPINAVIR+ RITONAVIR	KALETRA	Comprimé 200 mg	20 boites	05 patients

Partie pratique

Tableau 5 : Prévission en antirétroviraux ;quantité pour 42 patients adultes

DCI	Nom de spécialité	Présentation	Quantité	Observation
ZIDOVUDINE(AZT)	RETROVIR	Comprimé 300 mg	420 boites	35 patients
LAMIVUDINE (3TC)	EPIVIR	Comprimé 150 mg	500 boites	42 patients
EFAVIRENZ(EFV)	SUSTIVA	Comprimé 600mg	380 boites	32 patients
DIDANOSINE(DDI)	VIDEX	Gélule 400 mg Gélule 250 mg	30 boites 30 boites	05 patients
ABACA VIR(ABC)	ZIAGEN	Comprimé 300 mg	140 boites	12 patients
ATAZANAVIR	REYATAZ	Gélule 200 mg Gélule 300 mg	30 boites 30 boites	05 patients
DARUNAVIR(DRV)	PREZISTA	Comprimé 600 mg	60 boites	05 patients
RITONAVIR	NORVIR	Capsules 100 mg	60 boites	05 patients
LOPINA VIR+ RITONAVIR	KALETRA	Comprimé 200 mg	300 boites	12 patients
NEVIRAPINE(NVP)	VIRAMUNE NEVUMINE	Comprimé 200mg	60 boites	05 patients
TENOFOVIR(TDF)	VIREAD	Comprimé 300mg	180 boites	15 patients
ABACA VIR+ LAMIVUDINE	KIVEXA	Comprimé 600mg+ Comprimé 300mg	60 boites	05 patients
RALTEGRAVIR	ISENTRESS	Comprimé 400mg	12 boites	01 patient

Partie pratique

Tableau 6 : Prévisions en antirétroviraux ; quantité pour 04 patients enfants

DCI	Nom de spécialité	Présentation	Quantité	Observation
ZIDOVUDINE(AZT)	RETROVIR	Flacon 100ml	100 flacons	04 patients
ZIDOVUDINE(AZT)	RETROVIR	Gélule 100mg	50 Boites	04 patients
LAMIVUDINE (3TC)	EPIVIR	Flacon 100ml	100 flacons	04 patients
LAMIVUDINE (3TC)	EPIVIR	Comprimé 150mg	50 Boites	04 patients
ZIDOVUDINE LAMIVUDINE	DIOVIR	Comprimé 60mg + 30 mg	50 Boites	04 patients
DIDANOSINE(DDI)	VIDEX	Flacon 200ml	50 flacons	04 patients
ABACA VIR(ABC)	ZIAGEN	Flacons 240ml	100 flacons	04 patients
LOPINA VIR+ RITONA VIR	KALETRA	Flacons 60ml	100 flacons	04 patients
LOPINA VIR+ RITONA VIR	KALETRA	Comprimé 100mg/25mg	50 Boites	04 patients
NEVIRAPINE(NVP)	VIRAMUNE NEVUMINE	Flacons 100ml	100 flacons	04 patients
TENOFOVIR(TDF)	VIREAD	Comprimé 245mg	50 Boites	04 patients

Partie pratique

*Les prévisions de la pharmacie :

La liste des médicaments est établie par le pharmacien, il tient compte de plusieurs critères : stock existant à la pharmacie, les prévisions du service des maladies infectieuses, budget réservé pour cette classe thérapeutique.

Les prévisions établies par la pharmacie pour l'année 2016 sont citées dans les tableaux 7,8 ci-dessous.

Tableau 7 : Les prévisions en formes adultes

DCI	Forme et dosage	Quantité	Unité
Fumarate de tenofovir	Comprime 300 mg	120	Boite /30
Ritonavir	Capsule 100 mg	180	Boite/30
Lopinavir /Ritonavir	Comprime 200mg/50mg	100	Boite/120
Zidovudine	Comprime 300 mg	100	Boite/60
Indinavir	Gélule 400 mg	70	Boite
Raltegravir	Comprime 400 mg	20	Boite /60
Efavirenz	Comprime 600 mg	130	Boite/30

Tableau 8 : Les prévisions en formes pédiatriques

DCI	Forme et dosage	Quantité	Unité
Zidovudine/Lamivudine	Comprimé 60mg ,30mg	25	Boite/60
Didanosine	Suspension buvable 20 mg	40	Flacon
Ritonavir	Capsule 100 mg	50	Boite
Lopinavir/Ritonavir	Suspension buvable	10	Flacon 60ml
Tenofovir	Comprimé 245 mg	100	Boite

Les prévisions établies par le service des maladies infectieuses et celles de la pharmacie sont différentes que ce soit en molécules demandées ou leur quantité, car les prévisions de la pharmacie sont ajustées en fonction du stock existant et le nombre réelle des malades suivis. Tandis que le service des maladies infectieuses surestime le nombre des malades pour prévoir des nouveaux cas de cette maladie et la PCH prend en compte les prévisions de ce service ce qui engendre de nombreux périmés au niveau de la pharmacie.

1-3-Commande :

L'approvisionnement de la pharmacie par les médicaments antirétroviraux est assuré par la PCH (Pharmacie Centrale des Hôpitaux) avec deux modes de paiement : le premier est assuré par le ministère de la santé par le biais du budget alloué aux médicaments, une fois consommé il y'a passage au deuxième mode, dans ce cas les achats sont faits et payés par la pharmacie dans le cadre du marché gré à gré établi avec la PCH.

La commande de cette classe de médicaments ne se fait pas de la même façon que les autres classes thérapeutiques, ces dernières sont livrées par la PCH par tranches en tenant compte des prévisions annuelles, sans établissement d'un bon de commande.

Toutefois, la pharmacie peut faire une commande exceptionnelle d'urgence en fonction des stocks restants (pour l'année 2016 la pharmacie du CHU Tizi Ouzou a fait deux bons de commande exceptionnels pour Lamivudine et Raltegravir) ou pour des schémas thérapeutiques nouveaux [21].

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA
REFORME HOSPITALIRE
CENTRE HOSPITALO UNIVERSITAIRE
DE TIZI OUZOU

S /Direction du produit pharmaceutique Tizi-Ouzou le 30/10/2016

BON DE COMMANDE

N° 581/2016

Libelle D .C.I Forme Dosage	Unité	Quantité Commandée	Observation
Raltegravir ep 400 mg	CP	1200	

Le S/Directeur du Produit
Pharmaceutique
C.H.U TIZI O...

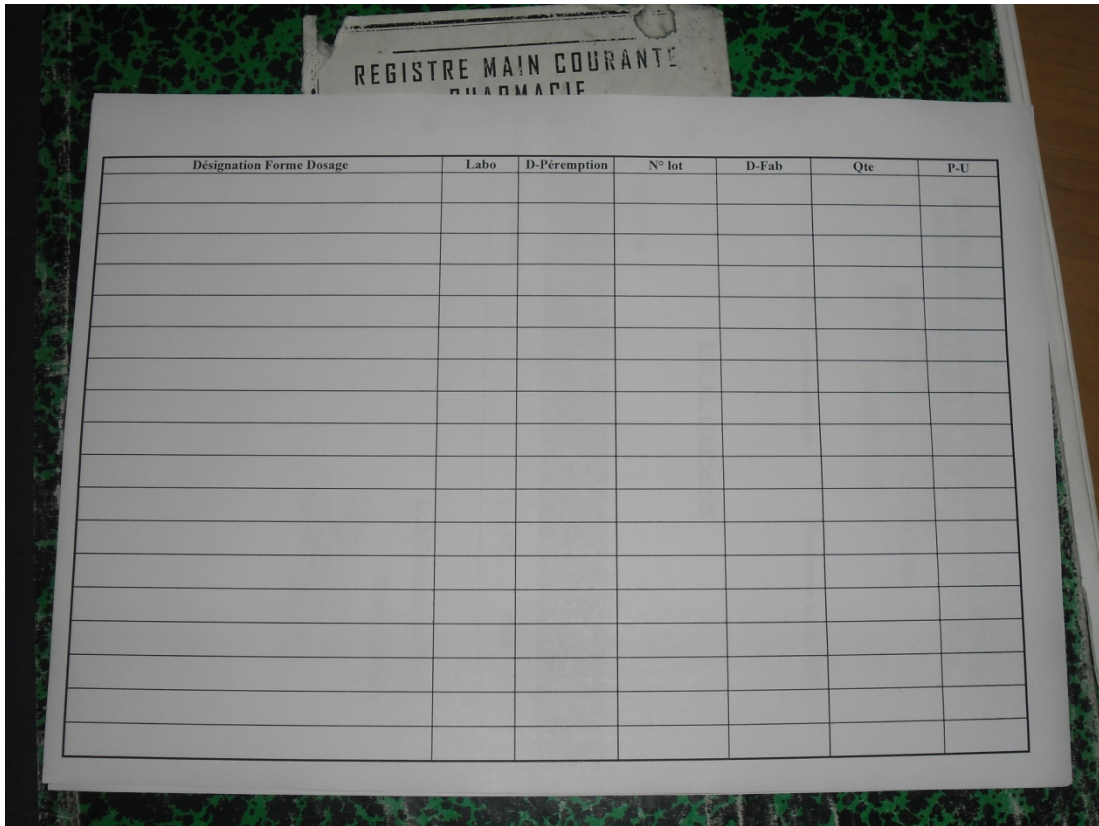
Figure 3: Bon de commande exceptionnel

1-4-Réception :

La vérification de la conformité et l'intégralité de la commande reçue, la quantification des produits livrés sont assurées à l'aide des prévisions qui ont été émises ainsi que du bon de livraison et de la facture qui ont été réceptionnés, ainsi on vérifie :

La dénomination commune internationale du médicament (DCI), le nom commercial, la date de fabrication, la date de péremption, le numéro du lot, le nom du laboratoire fabricant et la quantité.

Toute anomalie révélée à la vérification comme une date de péremption inférieure à trois mois, une quantité inférieure ou supérieure à celle mentionnée, l'aspect du conditionnement doit être signalé aussitôt au fournisseur [21].



Désignation Forme Dosage	Labo	D-Péremption	N° lot	D-Fab	Qte	P-U

Figure 4: Fiche de réception des médicaments

1-5-Stockage et suivi des stocks :

*Stockage :

Le stock est rangé, organisé dans des lieux (étagères) qui permettent une sécurisation des médicaments, et une facilité d'accès au personnel à ces produits.

Les conditions de stockage figurant sur les étiquettes de chaque médicament sont respectées et prises en compte: la température (disposer d'une chambre froide comme pour KALETRA pédiatrique), l'humidité et la lumière.

Les produits dont la date de péremption est proche sont stockés devant ceux présentant une date de péremption plus tardive, et respecter la règle « premier entrant premier sortant ».

Les produits endommagés ou périmés sont retirés du stock utilisable et déposés dans des zones spéciales.



Figure 5: Rangements des médicaments à la pharmacie centrale

***Suivi du stock :**

Le stock est surveillé, évalué régulièrement par des outils qui sont soit manuels ou informatisés.

Concernant le manuel on utilise les fiches de stock et la main courante.

-La fiche de stock : est établie pour chaque médicament et comporte des données sur le produit (DCI, dosage, la forme....) et sur les quantités. Un réajustement est effectué sur la fiche à chaque entrée ou sortie de produit, donc elle reflète d'une façon régulière les mouvements effectués.

-la main courante : c'est un registre de la pharmacie qui est destiné au suivi et au contrôle de tous les mouvements quantitatifs des entrées et sorties de tous les médicaments, ainsi que la situation des stocks physiques qui doivent être tenus à jour [21].

Partie pratique

المركز الاستشفائي الجامعي العربي
CENTRE HOSPITALAIRE UNIVERSITAIRE
NEJIB Mohamed - Tizi-Ouzou

SERVICE PHARMACIE
MEDICAMENT

FICHE DE STOCK
Dénomination commerciale: *Tenohope*
Equivalent:
Nom: *Tenofovir Disoproxil 300mg*
Stock Initial: *6150*
Stock Maximum:

ENTREES		SORTIES		Examen	Stock	P.U.	Montant	Obs
Date	Quantite	Date	Quantite					
				Inventaire	61014		300	
				005 CHQ	5996	30	290	05
							870	
				005 CHQ	19667	30	3780	A
				Infecteur	19667	30	3780	
				005 CHQ	591447	30	2660	
				005 CHQ	561407	30	3150	
				O.I. / C.	131244	20	3120	
				Info	141117	30	3420	
				005 CHQ	191244	30	3400	
				005 CHQ En	261244	30	3370	

Figure 6: Fiche de stock

Registre de la pharmacie (main courante)
Nom du patient: *LAPINOUX* Nom: *Comp* Sexe: *M* Age: *36*

Registre de la pharmacie (main courante)

Date	Entrées		Sorties		Stock	P.U.	Montant	Obs
	Quantité	Unité	Quantité	Unité				
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								

RECAPITULATION: DATE, ENTREES, SORTIES, RESTANT

OBSERVATIONS

Figure 7: Main courante

En plus du manuel, des logiciels sont installés pour informatiser et faciliter les tâches tels qu'Epipharme et le logiciel Triple comptabilité Hospitalière (3COH).

1-6-Dispensation :

Les médicaments antirétroviraux sont prescrits par les médecins du service des maladies infectieuses, soit sur ordonnance interne ou ordonnance pour le traitement ambulatoire.

L'ordonnance interne comporte : le nom, prénom et âge du malade, son numéro d'immatriculation, la date de son entrée, cachetée et signée par le médecin traitant, ainsi que le diagnostic posé et elle doit obligatoirement être accompagnée d'une fiche navette.

La dispensation ambulatoire concerne les malades hospitalisés, déclarés sortant du service de maladies infectieuses, et qui doivent poursuivre leur traitement à domicile donc ils continueront à bénéficier de la couverture thérapeutique prodiguée par l'établissement hospitalier. Ils se présentent au niveau de la pharmacie centrale périodiquement avec une ordonnance, une vérification sur le plan réglementaire, pharmaceutique doit ce faire.

La dispensation de ces médicaments est nominative et elle est enregistrée sur un registre des antirétroviraux, pris en compte lors des dispensations ultérieures [21].

Partie pratique

	PRODUITS	Dosologie	Qté. liv	Obs.
	Abacavir cp 300mg Zidovudine cp 250mg Efavirenz cp 600mg	2/1 J 2/1 J	920 220	2 mois
	Lamivudine cp 300/150mg Efavirenz cp 600mg	2/1 J 1/1 J	180 90	03 mois convulsiogramme 40 avant
	LAMIVUDINE ZIDOVUDINE EFFAVIREN	2/1 J 1/1 J 2/1 J	180 90 90	3 mois
	ABACAVIR / LAMIVUDINE EFFAVIREN RACIBACIL	1/1 J 1/1 J 2/1 J	60 60 120	2 mois
	TENOFOVIR LAMIVUDINE LOPINAVIR / RITONAVIR	1/1 J 2/1 J 4/1 J	60 120 240	2 mois
	Efavirenz cp 600 Zidovudine cp 250mg Lamivudine cp 150mg Racibacil cp	1/1 J 2/1 J 2/1 J 2/1 J	90 180 180 100	
	LAMIVUDINE / ZIDOVUDINE EFFAVIREN	2/1 J 1/1 J	180 90	3 mois
	LAMIVUDINE / ZIDOVUDINE EFFAVIREN RACIBACIL	2/1 J 1/1 J 1/1 J	180 90 100	3 mois
	PRODUITS	Dosologie	Qté. liv	Obs.
ESTAPHA	LAMIVUDINE ZIDOVUDINE EFFAVIREN	2/1 J 2/1 J 1/1 J	180 180 90	3 mois
VER	LAMIVUDINE	2/1 J	120	2 mois
VED	TENOFOVIR LAMIVUDINE EFFAVIREN	1/1 J 2/1 J 1/1 J	90 180 90	3 mois
VED	ZIDOVUDINE / LAMIVUDINE EFFAVIREN	2/1 J 1/1 J	180 90	3 mois
FER	TENOFOVIR LAMIVUDINE RACIBACIL	1/1 J 2/1 J 2/1 J	90 180 180	3 mois

Figure 8: Registre de dispensation des antirétroviraux

2-Evaluation médico-économique des antirétroviraux :

2-1-Répartition des malades sous antirétroviraux au CHU selon l'âge et le sexe pour l'année 2016 :

Le tableau 9 suivant représente la répartition des malades sous antirétroviraux au CHU selon l'âge et le sexe.

Partie pratique

Tableau 9 : Malades sous antirétroviraux selon l'âge et le sexe

Malades	Nombre	Pourcentage(%)
Homme	37	60,66%
Femme	23	37,71%
Enfants	1	1,64%
Total	61	100%

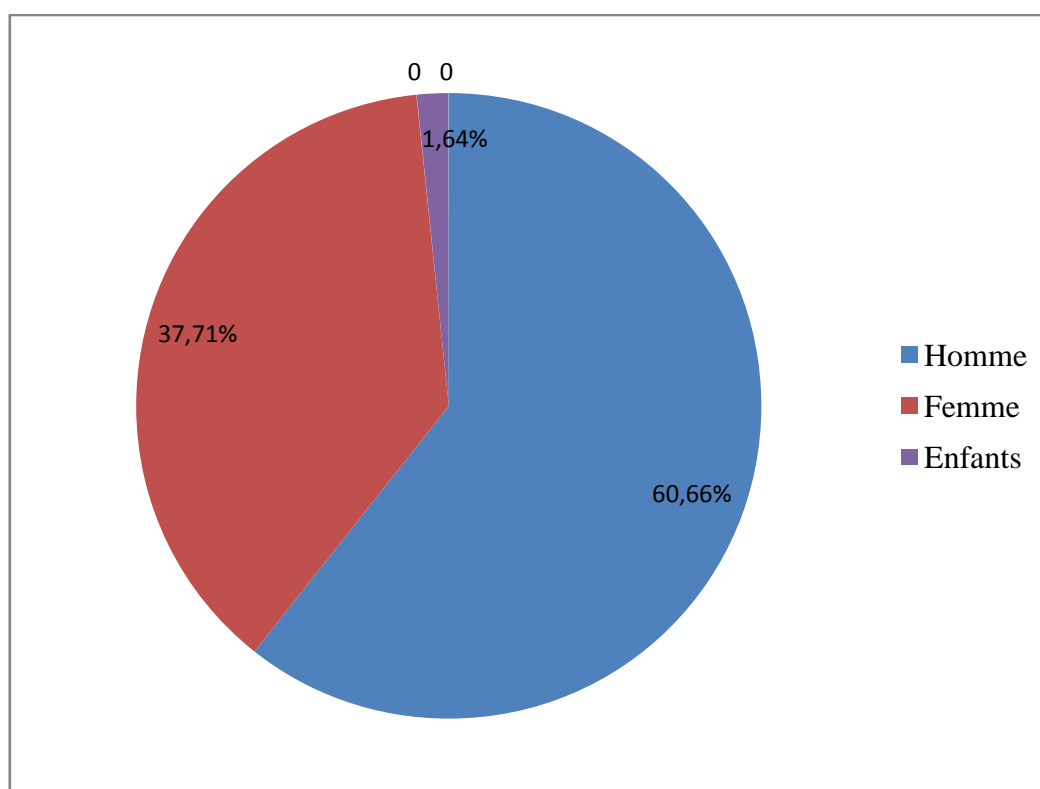


Figure 9 : Les malades sous antirétroviraux selon l'âge et le sexe pour l'année 2016

D'après les données qu'on a retrouvé, on constate que la majeure partie des malades sous antirétroviraux sont des hommes à 60,66%, mais le taux des femmes atteintes n'est pas négligeable (37,71%) ce qui faudra prendre en compte pour ne pas voir le taux des enfants atteints augmenté qui est déjà de 1,64%.

Partie pratique

2-2-Analyse des consommations et des dépenses en unité et en valeur des antirétroviraux au CHU Tizi-Ouzou :

Nous avons procédé à l'étude de la consommation de ces médicaments en unités et en valeur afin de déterminer les molécules les plus utilisées et les dépenses qu'elles engendrent pour une meilleure gestion de cette classe médicamenteuse et la prévention des périmés.

2-2-1-Etude de la consommation des antirétroviraux pour l'année 2016 :

*Répartition des médicaments antirétroviraux selon le nombre de patients consommateurs au CHU de Tizi Ouzou:

Le tableau 10 ci-dessous représente la répartition des médicaments antirétroviraux selon le nombre de patients consommateurs pour l'année 2016.

Tableau10 : Répartition des médicaments antirétroviraux selon le nombre de patients consommateurs pour l'année 2016

Produit	Nombre de patients consommateurs pour chaque molécule	Pourcentage(%)
Lamivudine comprimés 150mg	35	25,73
Efavirenz comprimés 600mg	34	25,00
Zidovudine comprimés 300mg	19	13,97
Lamivudine /zidovudine comprimés	11	8,1
Lopinavir/ritonavir comprimés	11	8,1
Tenofovir comprimés 300mg	9	6,62
Abacavir comprimés 300mg	7	5,15
Nevirapine comprimés	4	2,94

Partie pratique

200mg		
Raltégravir comprimés	2	1,47
400mg		
Abacavir/lamivudine comprimés	1	0,73
Nevirapine solution buvable	1	0,73
Zidovudine solution buvable	1	0,73
Lamivudine solution buvable	1	0,73

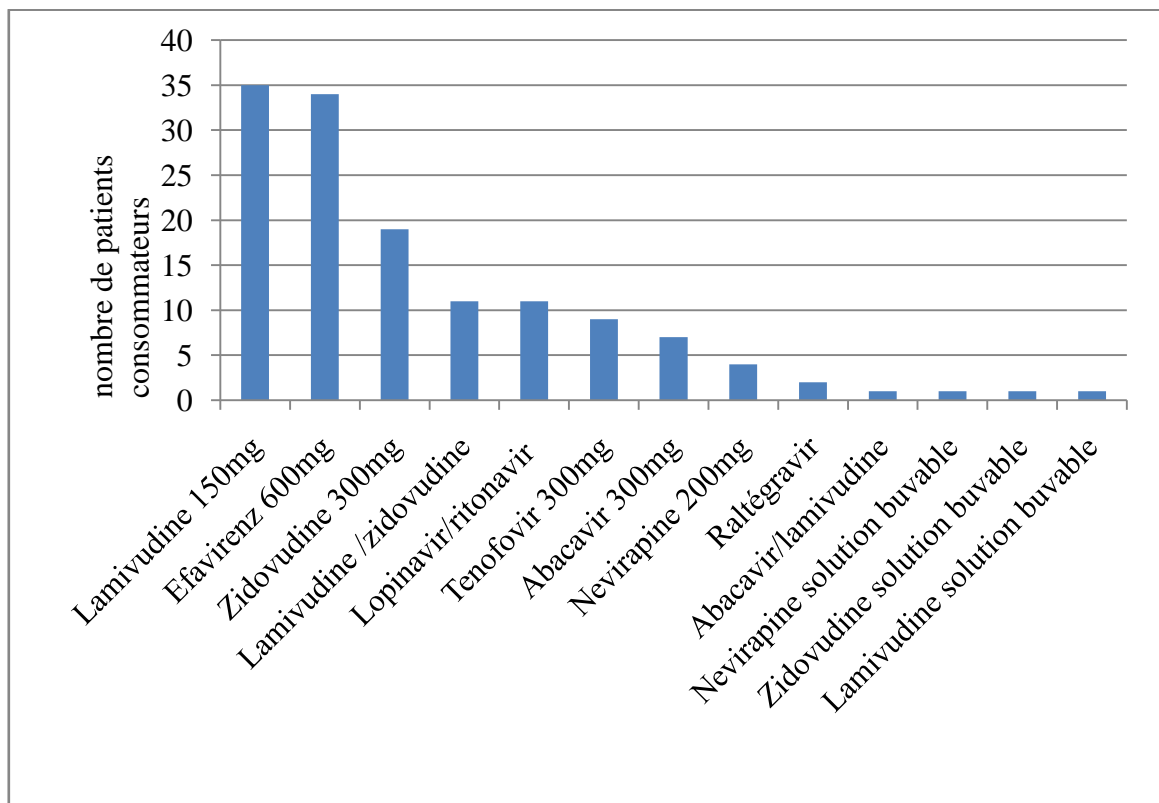


Figure 10 : Répartition des médicaments antirétroviraux selon le nombre de patients consommateurs

Partie pratique

D'après les données on remarque que les classes thérapeutiques sont consommées de façon différente et cela dépend des protocoles des trois lignes thérapeutiques suivis avec une prédominance des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (la lamivudine et zidovudine sont les plus consommés) ,avec 25,73% des patients prennent la lamivudine et 13,97% prennent la zidovudine car ce sont des molécules qui figurent dans les trois lignes thérapeutiques donc elles sont utilisées dans tous les stades de la maladie. Suivis des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz,nevirapine) avec 25% des patients qui sont sous effavirenz ,puis viennent les molécules des autres classes telles que l'association lopinavir/ritonavir avec 8,1% et raltégravir avec 1,47%.

*Consommation en unité pour les formes sèches (comprimés, gélules, capsules) :

Le tableau 11 ci-dessous représente la consommation en unité pour les formulations sèches des antirétroviraux pour l'année 2016[15,23] :

Tableau 11 : La consommation en unité pour les formulations sèches

Formulation	Consommation en unité	Posologie
Lamivudine/zidovudine comprimés	10740	01 Cp x2 / jour
Zidovudine comprimés 300mg	9300	01 Cp x 2 /jour
Lamivudine comprimés 150mg	15240	01 Cp x 2/jour
Sulfate d'abacavir comprimés300mg	4020	01 Cp x 2/jour ou 02 Cp x 1 /jour
Didanosine capsule 400mg	0	
Didanosine capsule 250mg	0	
Abacavir/lamivudine comprimés	1440	01 Cp x 1/jour
Tenofovir comprimés 245mg	3930	01 Cp x 1/jour
Nevirapine comprimés 200mg	2400	01 Cp x 2 /jour ou 02 Cp x 1 /jour
Efavirenz comprimés600mg	9870	01 Cp x 1/jour
Ritonavir comprimés 100mg	0	

Partie pratique

Lopinavir/ritonavir comprimés 200/50mg	33960	02 Cp x 2 /jour
Lopinavir/ritonavir comprimés 100/25mg	0	
Atazanavir sulfate capsule 200mg	0	
Atazanavir sulfate gélule 300mg	0	
Darunavir comprimés 600mg	0	
Raltegravir comprimés 400mg	2160	01 Cp x 2 /jour

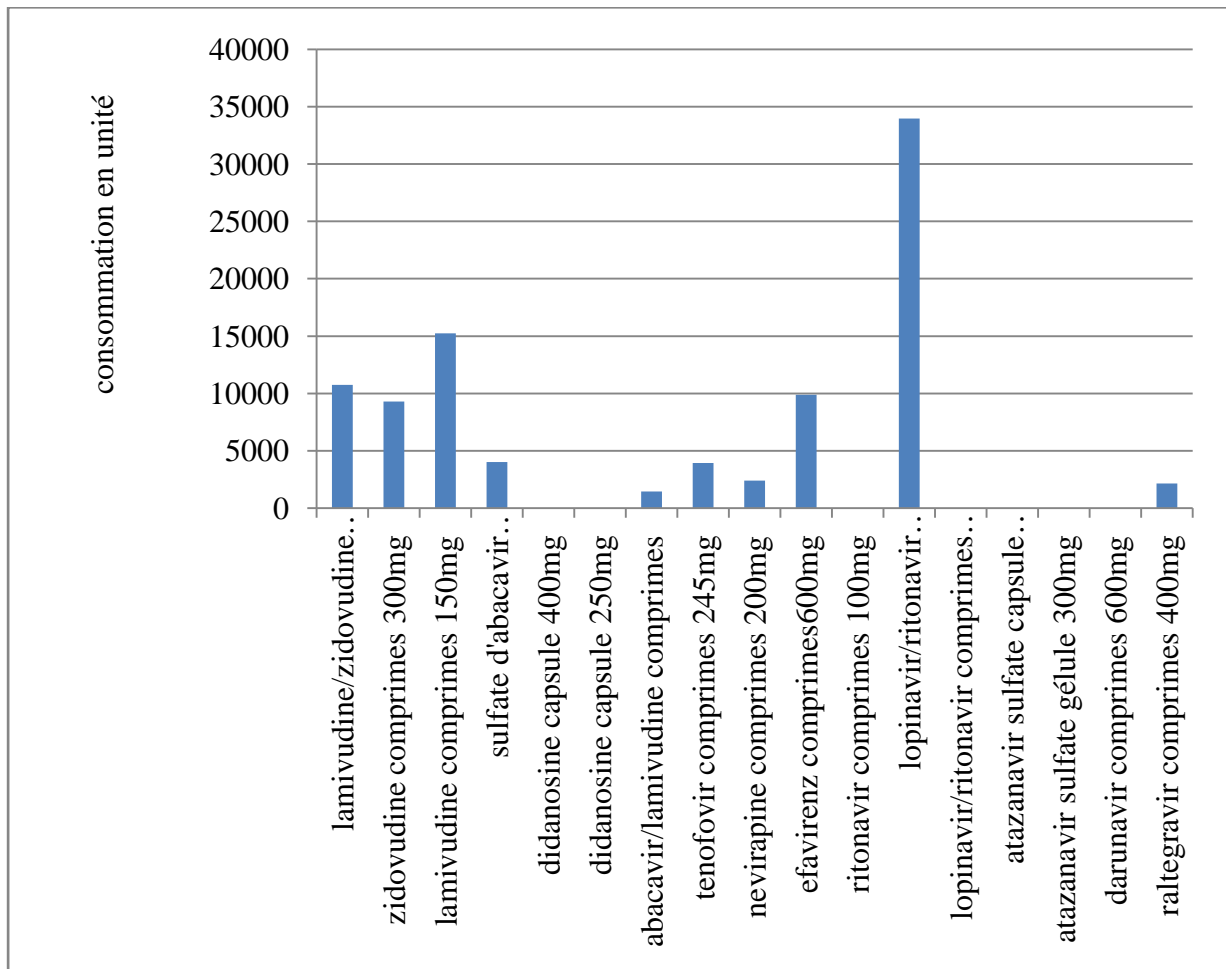


Figure 11 : Consommation des antirétroviraux en unité pour les formes sèches pour l'année 2016

Partie pratique

*Consommation en unité pour les solutions buvables :

Le tableau 12 suivant représente la consommation en unité pour les formulations buvables des antirétroviraux pour l'année 2016 :

Tableau 12 : La consommation en unité pour les formulations buvables

Formulation	Consommation en unité	Posologie
Lamivudine solution buvable 10mg/ml	55	5mg/m ² /2 x /j
Zidovudine solution buvable 100mg/10ml	300	180-240 mg/m ² /toutes les 12 H
Didanosine poudre pour solution buvable	0	
Sulfate d'abacavir solution buvable 200mg/ml	0	
Nevirapine suspension buvable 50mg/5ml	84	160-200 mg/m ² x 2 / jour
Lopinav/ritonavir solution buvable 30mg/20mg	0	

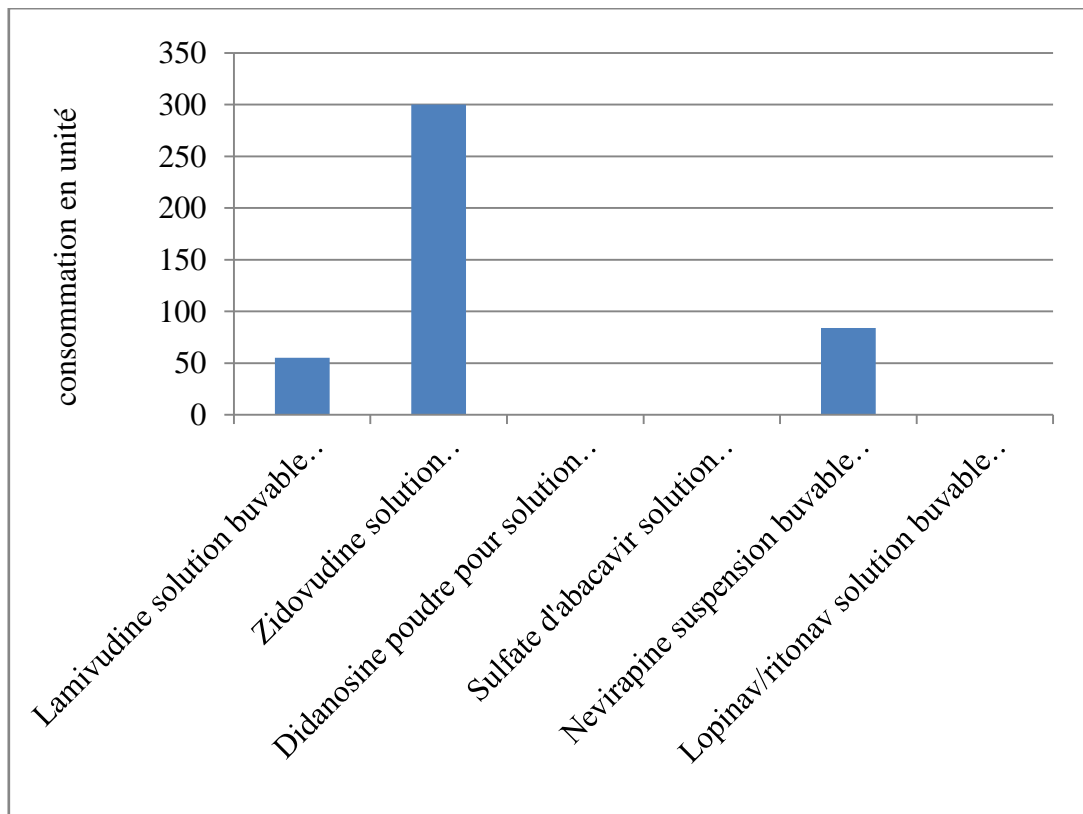


Figure 12: Consommation des antirétroviraux en unité pour les solutions buvables pour l'année 2016

D'après les données de consommation en unité des différents produits (formes sèches et buvables) on remarque qu'ils ne sont pas proportionnels au nombre de patients consommateurs et cela est dû à leur différence de posologie.

Exemple pour les formes sèches :

L'association lopinavir/ritonavir est la plus consommée en terme d'unité(33960 comprimés) suivie de la lamivudine (15240 comprimés), l'association lamivudine/zidovudine (10740 comprimés) et efavirenz (9870 comprimés) alors qu'on a vu précédemment que la lamivudine et efavirenz sont les plus utilisées par les patients, cela est expliqué par leurs posologies car un patient prend par jour 4 comprimé de lopinavir/ritonavir ,2 comprimé de lamivudine et seulement 1 comprimé d'efavirenz.

Partie pratique

*En valeur pour les formulations sèches :

Le tableau 13 ci-dessous représente la valeur unitaire et la consommation en valeur globale et en pourcentage pour les formulations sèches des antirétroviraux pour l'année 2016 :

Tableau 13 : Valeur unitaire et consommation en valeur globale et en pourcentage pour les formulations sèches

Formulation	Valeur unitaire(DA)	valeur global(DA)	Pourcentage %
Lamivudine/zidovudine comprimés	154,36	1657826,00	18,29
Zidovudine comprimés 300mg	78,74	746185,80	8,24
Lamivudine comprimés 150mg	24,99	380847,60	4,20
Sulfate d'abacavir comprimés 300mg	47,41	190588,20	2,10
Didanosine capsule 400mg	0,00	0,00	0
Didanosine capsule 250mg	0,00	0,00	0
Abacavir/lamivudine comprimés	113,46	167102,40	1,85
Tenofovir comprimés 245mg	44,39	173612,70	1,92
Nevirapine comprimés 200mg	50,80	121074,00	1,33
Effavirenz comprimés 600mg	157,73	1506783,30	16,62
Ritonavir comprimés 100mg	0,00	0,00	0
Lopinavir/ritonavir comprimés 200/50mg	35,41	1196768,40	13,20
Lopinavir/ritonavir comprimés 100/25mg	0,00	0,00	0
Atazanavir sulfate capsule 200mg	0,00	0,00	0

Partie pratique

Atazanavir sulfate gélule 300mg	0,00	0,00	0
Darunavir comprimés 600mg	0,00	0,00	0
Raltegravir comprimés 400mg	1515,87	2923833,60	32,25
Total		9064622 ,00	100

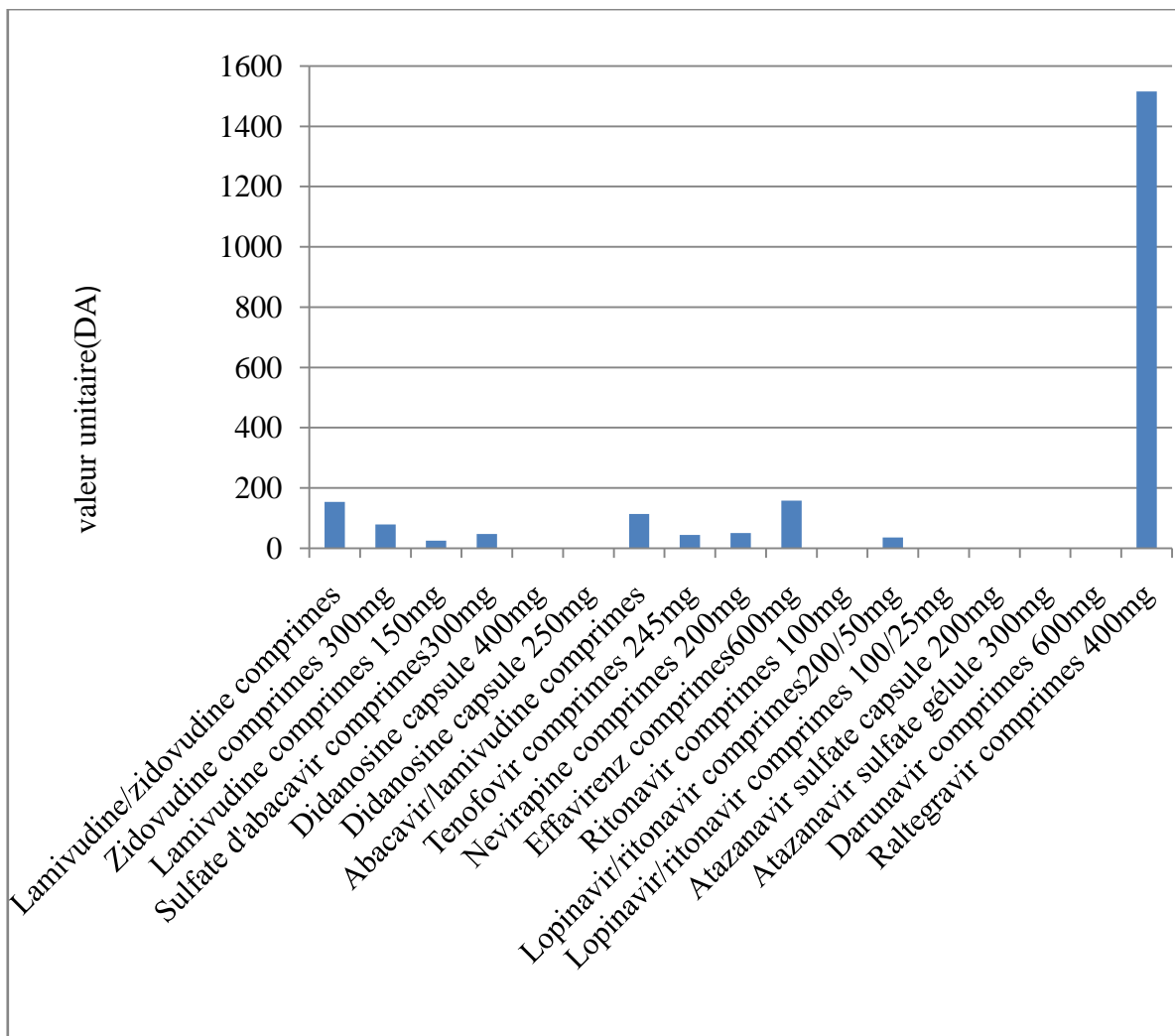


Figure 13 : Valeur unitaire des médicaments antirétroviraux sous forme sèche

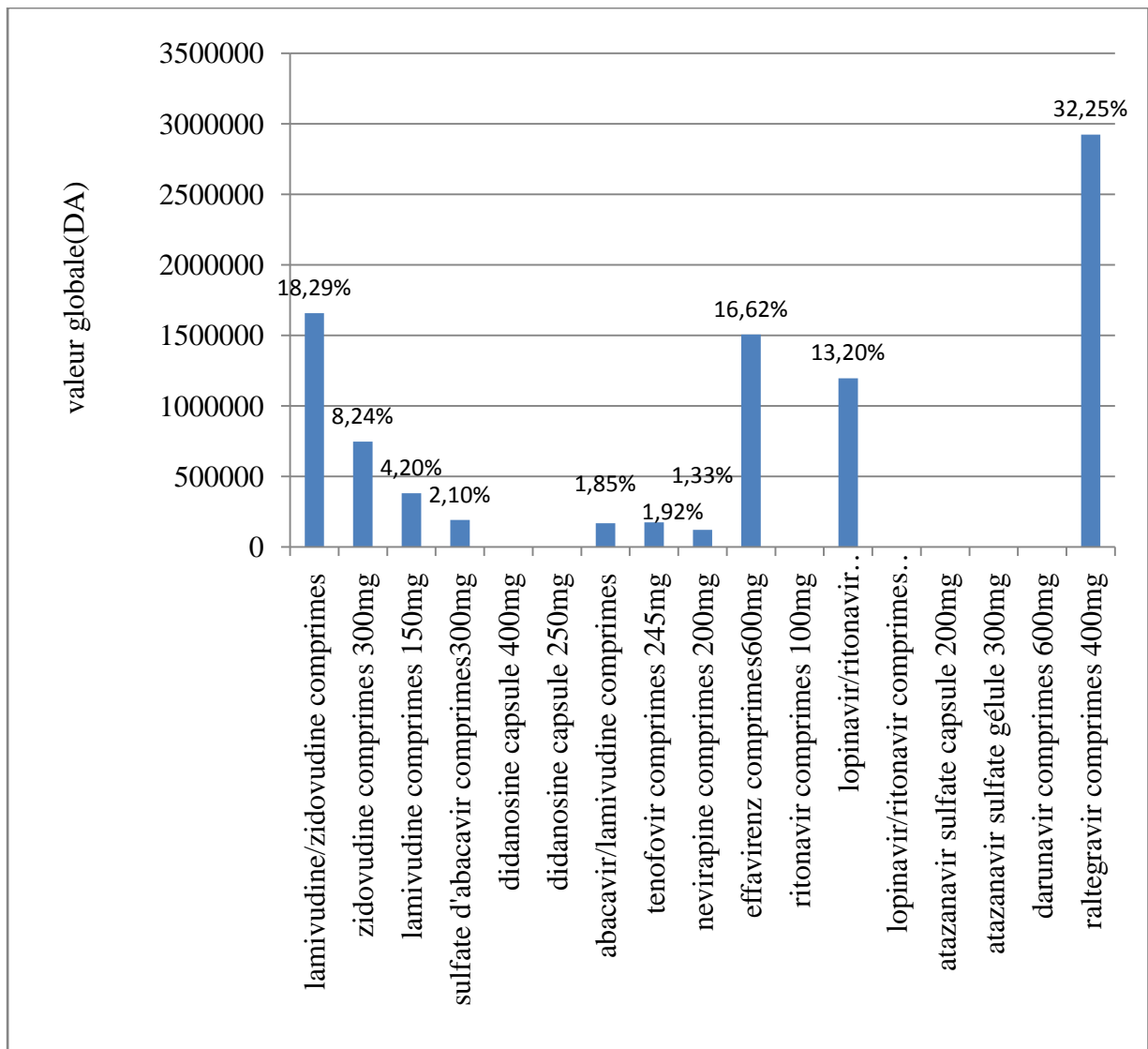


Figure 14 : Consommation des antirétroviraux en valeur global et en pourcentage pour les formes sèches

Partie pratique

*Consommation en valeur pour les formulations buvables :

Le tableau 14 suivant représente la valeur unitaire et la consommation en valeur globale et en pourcentage pour les formulations buvables des antirétroviraux pour l'année 2016 :

Tableau 14 : Valeur unitaire et consommation en valeur globale et en pourcentage pour les formulations buvables des antirétroviraux

Formulation	Valeur unitaire(DA)	valeur global(DA)	Pourcentage%
Lamivudine solution buvable 10mg/ml	312,15	127291,66	42 ,12
Zidovudine solution buvable100mg/10ml	436,66	62679,90	20,74
Didanosine poudre pour solution buvable	0,00	0,00	0 ,00
Sulfate d'abacavir solution buvable200mg/ml	0,00	0,00	0,00
Nevirapine suspension buvable 50mg/5ml	354,75	112222,20	37,14
Lopinav/ritonav solution buvable30mg/20mg	0,00	0,00	0,00
Total		302193,76	100

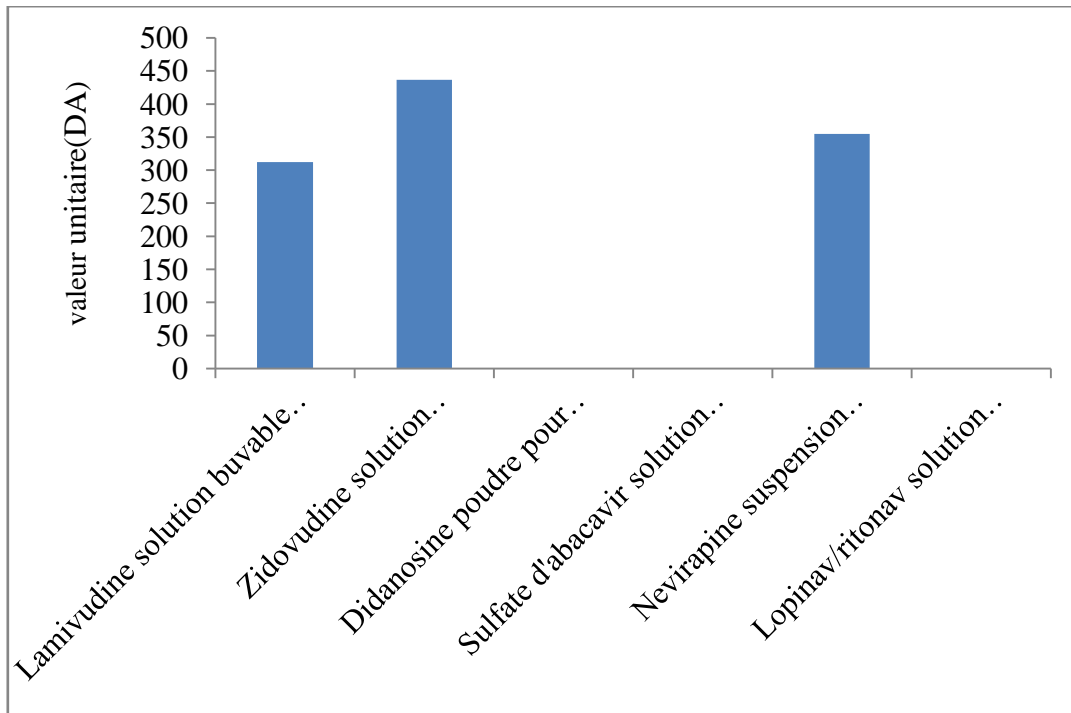


Figure 15 : Valeur unitaire des médicaments antirétroviraux sous forme buvable

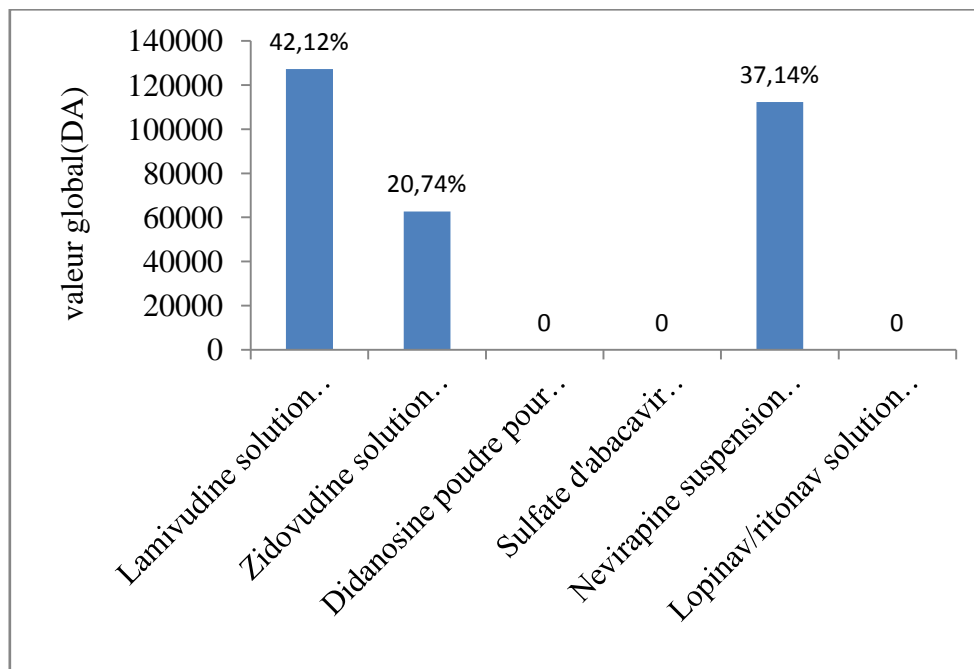


Figure 16 : Consommation des antirétroviraux en valeur globale et en pourcentage pour les formes buvables

Partie pratique

La valeur globale d'une molécule (forme sèche ou buvable) ne reflète pas systématiquement sa consommation, cette valeur dépend de son prix unitaire ainsi que la posologie avec laquelle elle est prescrite

Exemple :

Le raltégravir a la valeur globale la plus élevée (2.923.833,60DA) avec une valeur unitaire (1515,87DA) alors qu'elle n'est prise que par deux patients alors que la lamivudine qui est la plus consommée (35patients) sa valeur globale n'est que de 380.847,60DA car son prix unitaire est 24,99DA.

*Taux représentant la consommation des antirétroviraux par rapport à la consommation totale en médicaments de l'infectiologie durant l'année 2016 :

La consommation en valeur des médicaments de classe thérapeutique infectiologie durant l'année 2016 est estimée à 204.842.550,29DA et la consommation en valeur des antirétroviraux pour cette même année est de 9.366.815,76DA donc les médicaments antirétroviraux occupent 4,57% de la consommation totale des médicaments de classe thérapeutique infectiologie.

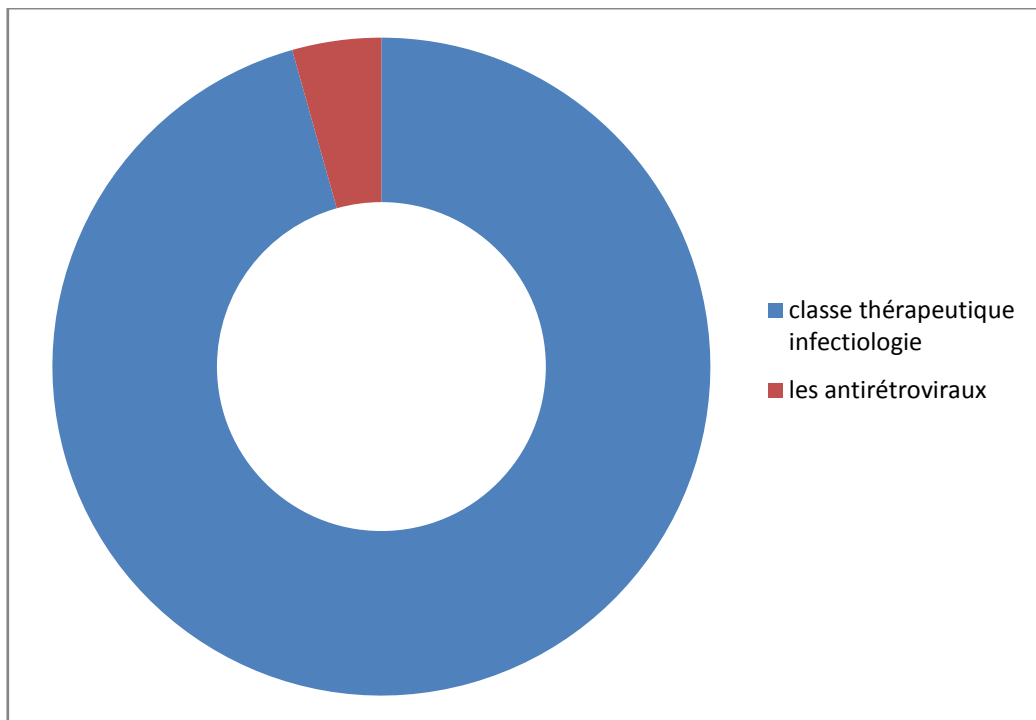


Figure 17 : Taux représentant la consommation en valeur des antirétroviraux par rapport à la consommation totale en valeur en médicaments de l'infectiologie

Les médicaments antirétroviraux sont des molécules spécifiques au syndrome d'immunodéficience acquise ce qui fait que leur consommation présente un pourcentage minimale (4,57%) par rapport au reste de la classe infectiologie, contrairement aux antibiotiques par exemple qui sont très consommés car sont utilisés dans tous les services.

* Taux représentant la consommation en valeur des antirétroviraux par rapport à la consommation totale en valeur de toutes les classes thérapeutiques au sein du CHU durant l'année 2016 :

La consommation totale en valeur des médicaments de toutes les classes thérapeutiques durant l'année 2016 est estimée à 2.694.514.668,54DA et la consommation en valeur des antirétroviraux pour cette même année est de 9.366.815,76DA donc les médicaments antirétroviraux occupent 0,35% de la consommation totale des médicaments de toutes les classes thérapeutiques.

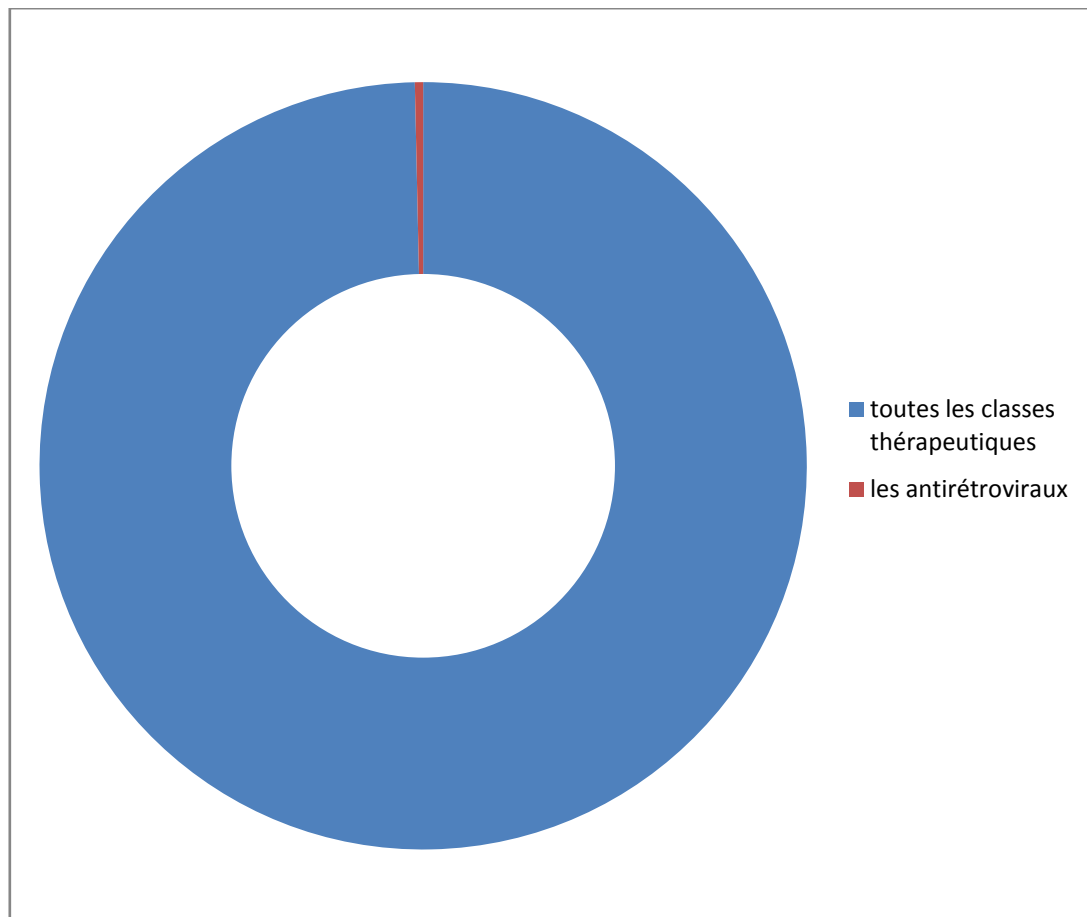


Figure 18 :Taux représentant la consommation en valeur des antirétroviraux par rapport à la consommation en valeur totale de toutes les classes thérapeutiques

La consommation des antirétroviraux occupe une place minime 0,35% ce qui est toujours dû au fait que ces molécules soient spécifiques au syndrome d'immunodéficience acquise donc leur utilisation est restreinte ainsi que leur coût relativement bas par rapport aux autres molécules disponibles à la pharmacie (exemple : médicaments d'oncologie).

2-2-2-Etude des entrées des antirétroviraux pour l'année 2016 :

*En unité pour les formes sèches :

Le tableau 15 ci-dessous représente les entrées en unité pour les formulations sèches des antirétroviraux pour l'année 2016 et le stock restant au 31 décembre 2015.

Tableau 15 : Les entrées en unité pour les formulations sèches et stock existant le 31 décembre 2015 en médicaments antirétroviraux

Formulation	Entrées en unité	Stock existant
Lamivudine/zidovudine comprimés 150/300mg	0	16320
Zidovudine comprimés 300mg	7500	29640
Lamivudine comprimés 150mg	18420	14480
Sulfate d'abacavir comprimés 300mg	7800	60
Didanosine capsule 400mg	600	2070
Didanosine capsule 250mg	0	1170
Abacavir/lamivudine comprimés	1800	0
Tenofovir comprimés 245mg	6900	0
Nevirapine comprimés 200mg	3600	0
Effavirenz comprimés 600mg	3900	13620
Ritonavir comprimés 100mg	4680	9240
Lopinavir/ritonavir comprimés 200/50mg	27240	37320
Lopinavir/ritonavir comprimés 100/25mg	3000	0
Atazanavir sulfate capsule 200mg	1800	2340

Partie pratique

Atazanavir sulfate gélule 300mg	900	630
Darunavir comprimés 600mg	2400	4740
Raltegravir comprimés 400mg	1920	1300

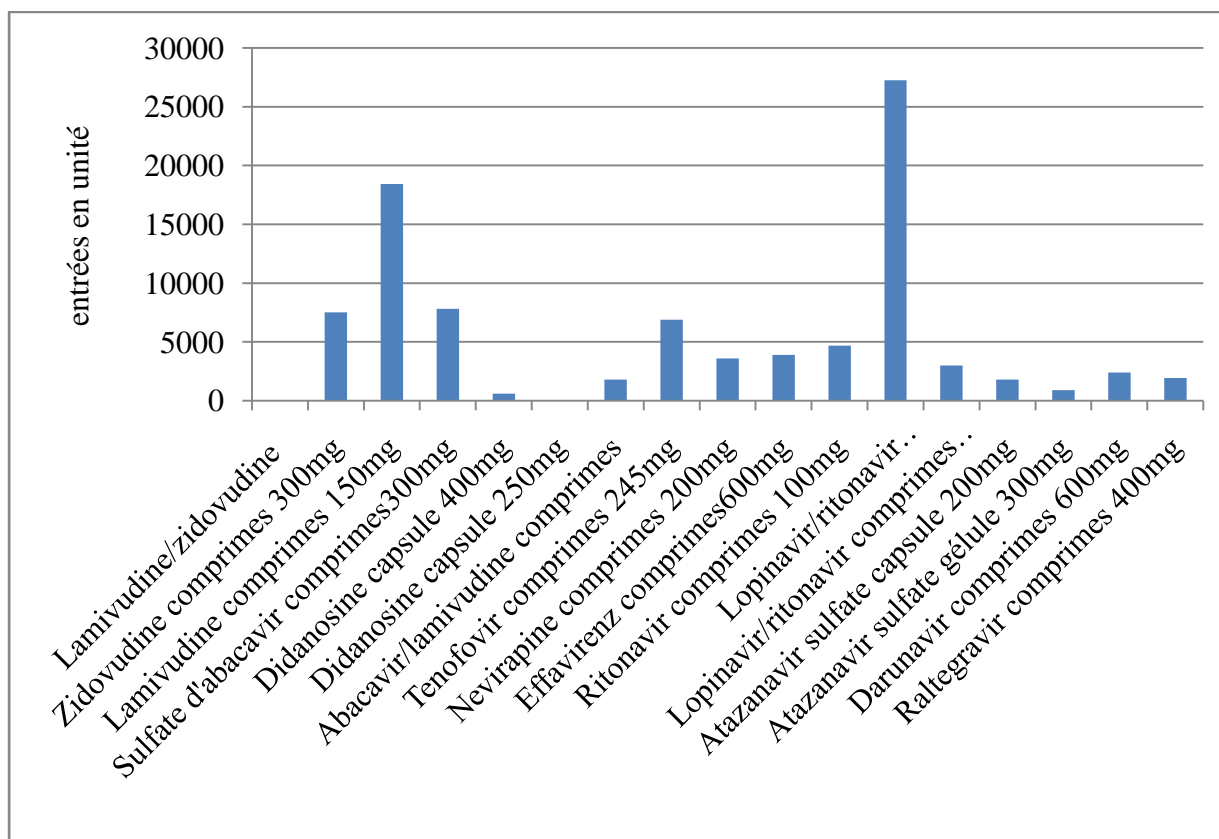


Figure 19 : Les entrées des antirétroviraux en unité pour les formes sèches pour l'année 2016

*En unité pour les solutions buvables :

Le tableau 16 suivant représente les entrées en unité pour les solutions buvables des antirétroviraux pour l'année 2016 et le stock restant des années précédentes.

Tableau 16 : Les entrées en unité et stock existant le 31 décembre 2015 pour les solutions buvables

Formulation	Entrée en unité	Stock existant
Lamivudine solution buvable 10mg/ml	100	0
Zidovudine solution buvable 100mg/10ml	281	274
Didanosine poudre pour solution buvable	0	70
Sulfate d'abacavir solution buvable 200mg/ml	100	0
Nevirapine suspension buvable 50mg/5ml	121	60
Lopinav/ritonavir solution buvable 30mg/20mg	100	10

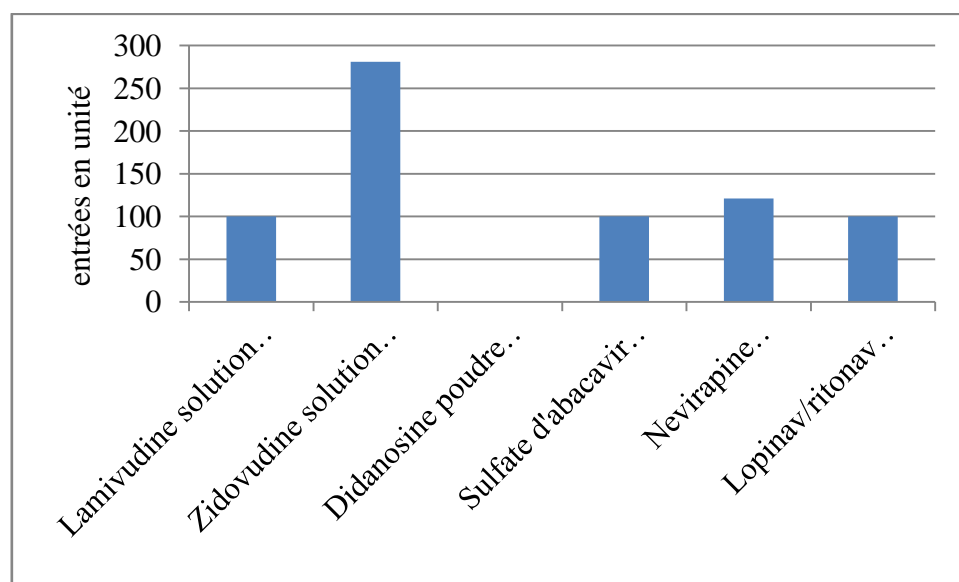


Figure 20: Les entrées des antirétroviraux en unité pour les solutions buvables pour l'année 2016

Partie pratique

Les entrées en médicaments durant une année dépendent du stock restant à la fin de l'année précédente pour chaque molécule (31 décembre 2015) ainsi que de leurs consommation annuelle, sauf qu'on a remarqué que le profil des entrées et celui des consommations pour certaines molécules était différent ce qui engendre leur péremption (zidovudine sol buv, ritonavir comp...).

Par exemple :

KALETRA® malgré son stock restant élevé qui est de 37320 comprimés, l'entrée a été de 27240 comprimés pour l'année 2016 car c'est une molécule qui est très consommée (11 patients) et avec une posologie de 4 comp/j/patient.

*En valeur pour les formulations sèches :

Le tableau 17 ci-dessous représente la valeur des entrées pour les formulations sèches des antirétroviraux pour l'année 2016 et la valeur du stock restant au 31 décembre 2015.

Tableau 17: Valeur des entrées et du stock existant au 31 décembre 2015 pour les formulations sèches

Formulation	valeur des entrées(DA)	Valeur du stock existant(DA)
Lamivudine/zidovudine comprimés	0,00	2519155,20
Zidovudine comprimés 300mg	614475,00	2347743,00
Lamivudine comprimés 150mg	475890,00	361855,20
Sulfate d'abacavir comprimés 300mg	366918,00	2844,60

Partie pratique

Didanosine capsule 400mg	43095,00	122104,80
Didanosine capsule 250mg	0,00	36609,30
Abacavir/lamivudine comprimés	207948,00	0,00
Tenofovir comprimés 245mg	303075,00	0,00
Nevirapine comprimés 200mg	182034,00	0,00
Effavirenz comprimés 600mg	615147,00	2081770,80
Ritonavir comprimés 100mg	286848,00	368860,50
Lopinavir/ritonavir comprimés 200/50mg	964568,40	1315746,00
Lopinavir/ritonavir comprimés 100/25mg	96270,00	0,00
Atazanavir sulfate capsule 200mg	225684,00	219819,60
Atazanavir sulfate gélule 300mg	135837,00	90348,30
Darunavir comprimés 600mg	4251480,00	7926169,20
Raltegravir comprimés 400mg	2879524,80	1970631,00
Total	11648794,20	19363657,50

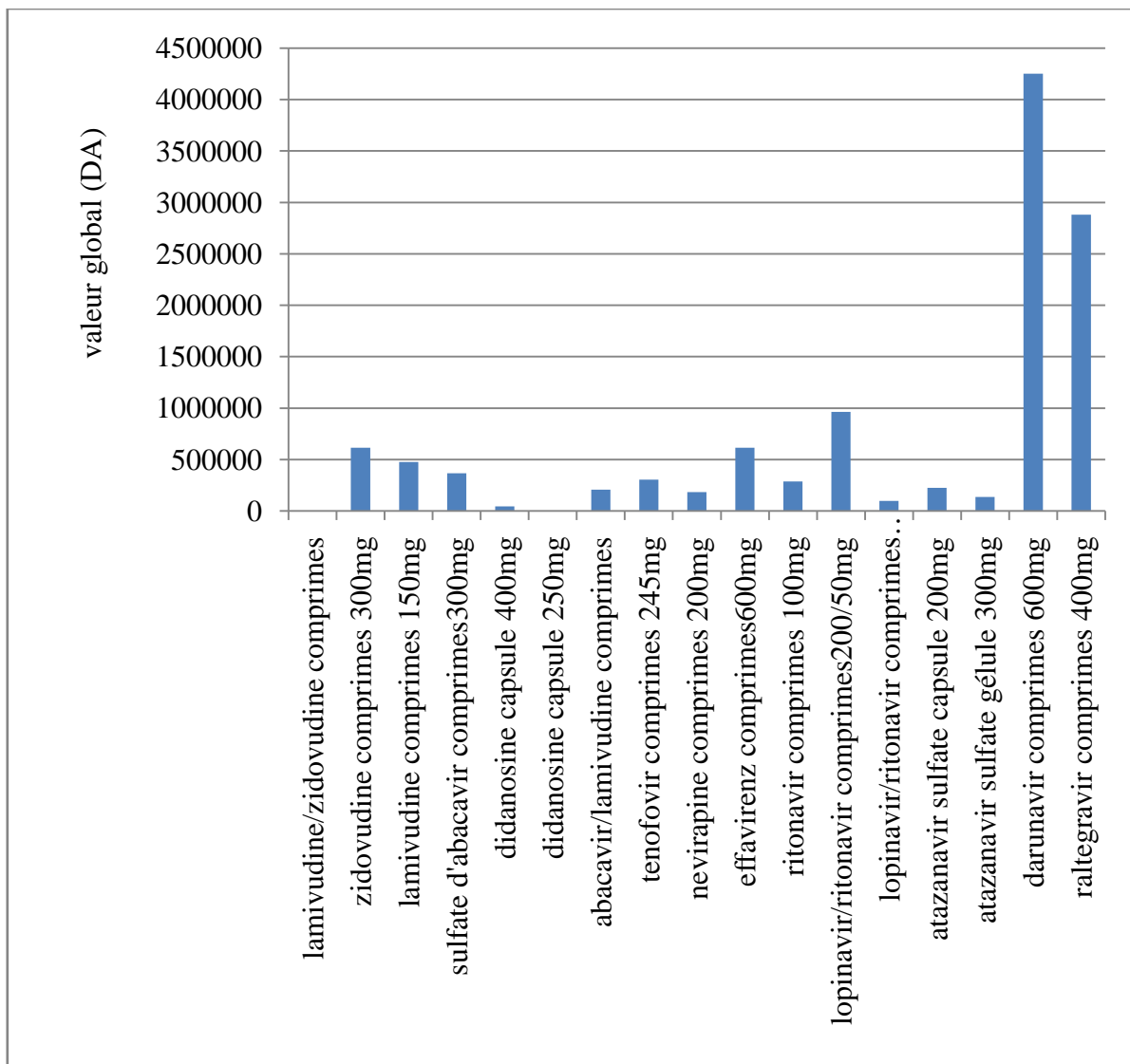


Figure 21 : Les entrées des antirétroviraux en valeur pour les formes sèches pour l'année 2016

Partie pratique

*En valeur pour les solutions buvables :

Le tableau 18 suivant représente la valeur des entrées pour les solutions buvables des antirétroviraux pour l'année 2016 et la valeur du stock restant au 31 décembre 2015.

Tableau 18 : Valeur des entrées et du stock existant au 31 décembre 2015 pour les solutions buvables

Formulation	valeur(DA)	Stock existant(DA)
Lamivudine solution buvable 10mg/ml	31022,80	0,00
Zidovudine solution buvable100mg/10ml	120067,05	115641,70
Didanosine poudre pour solution buvable	0,00	146253,10
Sulfate d'abacavir solution buvable200mg/ml	410363,60	0,00
Nevirapine suspension buvable 50mg/5ml	42924,96	20095,20
Lopinav/ritonav solution buvable30mg/20mg	112222,20	10068,40
Total	716600,61	292058,40

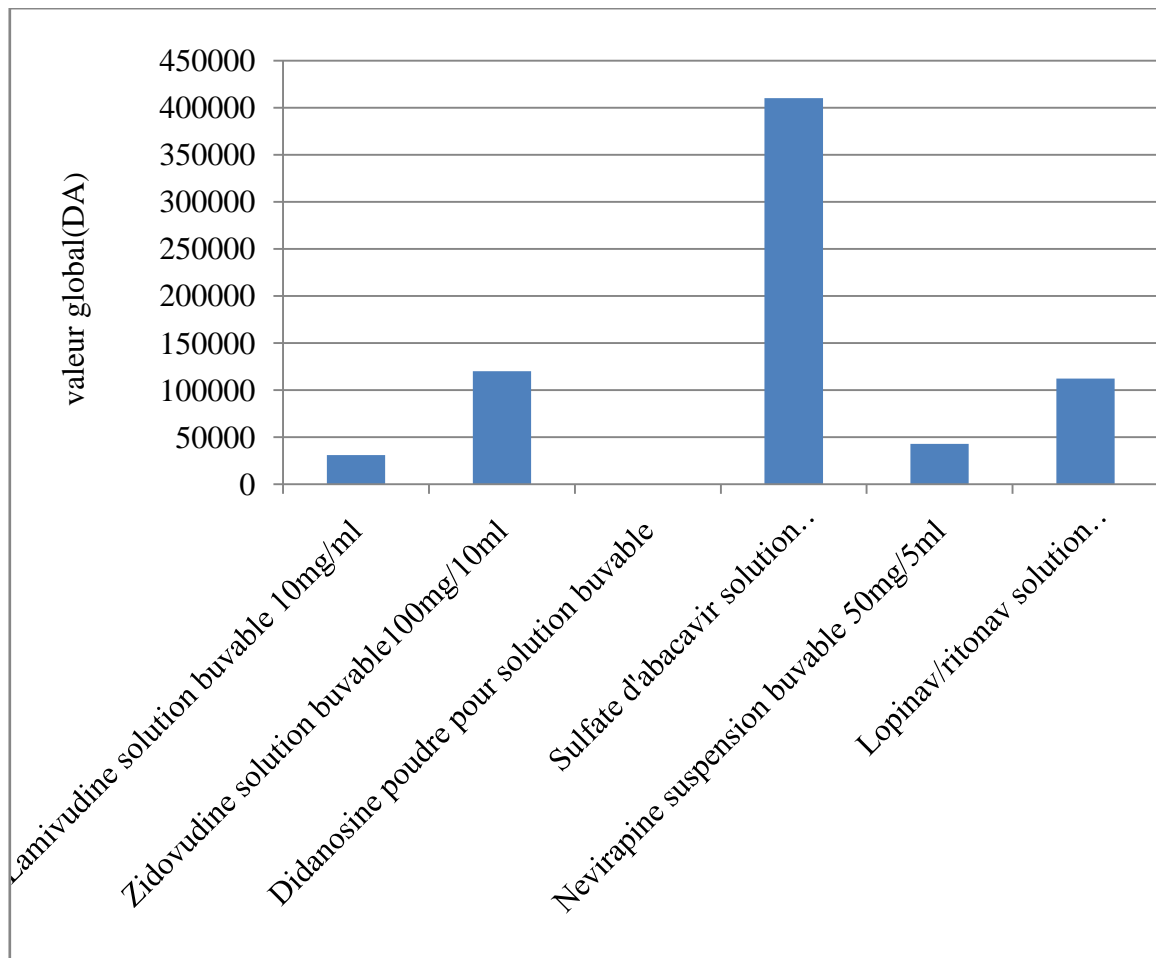


Figure 22: Les entrées des antirétroviraux en valeur pour les solutions buvables pour l'année 2016

La valeur des entrées en médicaments antirétroviraux dépend de la quantité achetée et du prix unitaire de chaque molécule.

Les molécules qui ont coûté le plus sont le darunavir 4.251.480,00DA et le raltégravir 2.879.524,80DA puisque leur prix unitaire est élevé.

Partie pratique

2-2-3-Etude des antirétroviraux périmés pour l'année 2016 :

*En unité :

Le tableau 19 ci-dessous représente des antirétroviraux périmés pour l'année 2016 en unité à la pharmacie :

Tableau 19 : Les antirétroviraux périmés en unité

Formulation	Nombre d'unité périmé
Zidovudine solution buvable 100mg/10ml	210
Ritonavir comprimés 100mg	9210
Nevirapine suspension buvable 50mg/5ml	10
Didanosine capsule 400mg	1170
Darunavir comprimés 600mg	1140
Atazanavir sulfate gélule 300mg	2400
Didanosine capsule 250mg	1170
Lopinavir /ritonavir solution buvable	10
Tenofovir disoproxil comp 245mg	2220

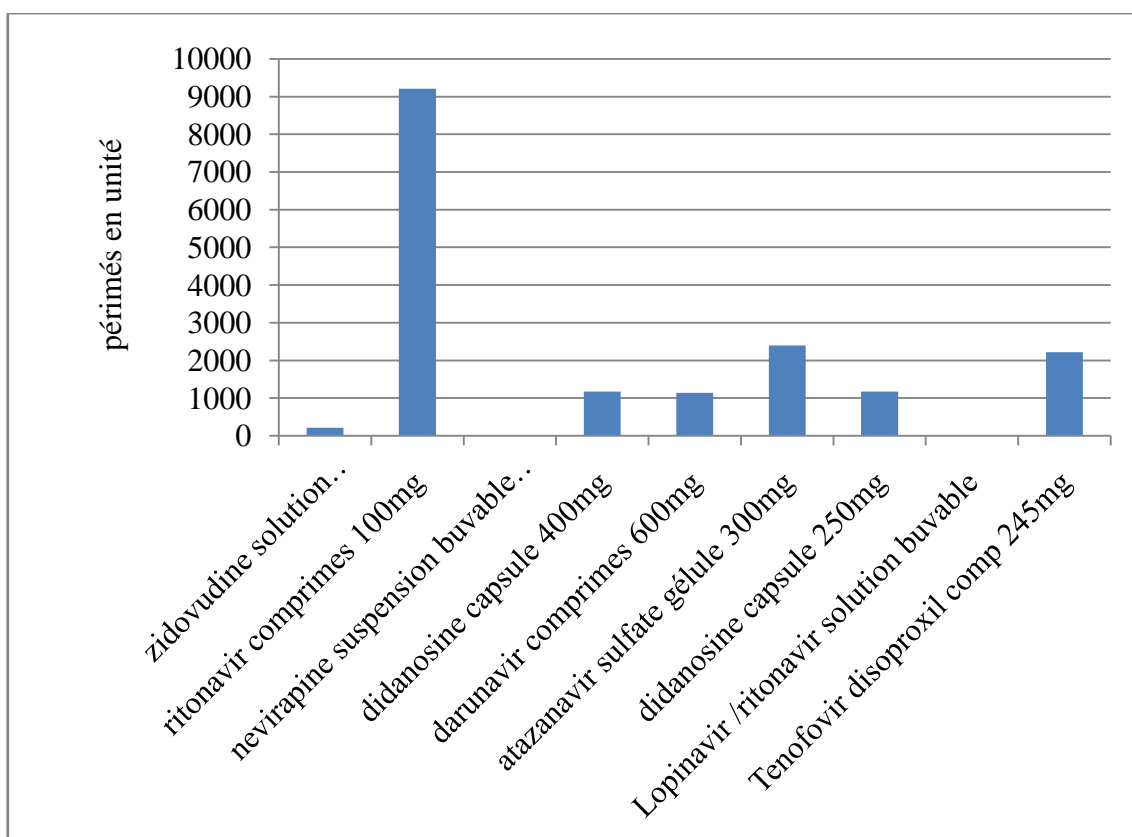


Figure 23 : Les antirétroviraux périmés en unités pour l'année 2016

*En valeur :

Le tableau 20 ci-dessous représente des antirétroviraux périmés pour l'année 2016 en valeur :

Tableau 20 : La valeur des antirétroviraux périmés

Formulation	valeur des périmés(DA)
Zidovudine solution buvable 100mg/10ml	91719,60
Ritonavir comprimés 100mg	172227,00
Nevirapine suspension buvable 50mg/5ml	3547,60
Didanosine capsule 400mg	56674,80
Darunavir comprimés 600mg	2019453,00

Partie pratique

Atazanavir sulfate gélule 300mg	362208,00
Didanosine capsule 250mg	36609,30
Lopinavir /ritonavir solution buvable	10068,40
Tenofovir disoproxilcomp 245mg	7475,60
Total	2759983,30

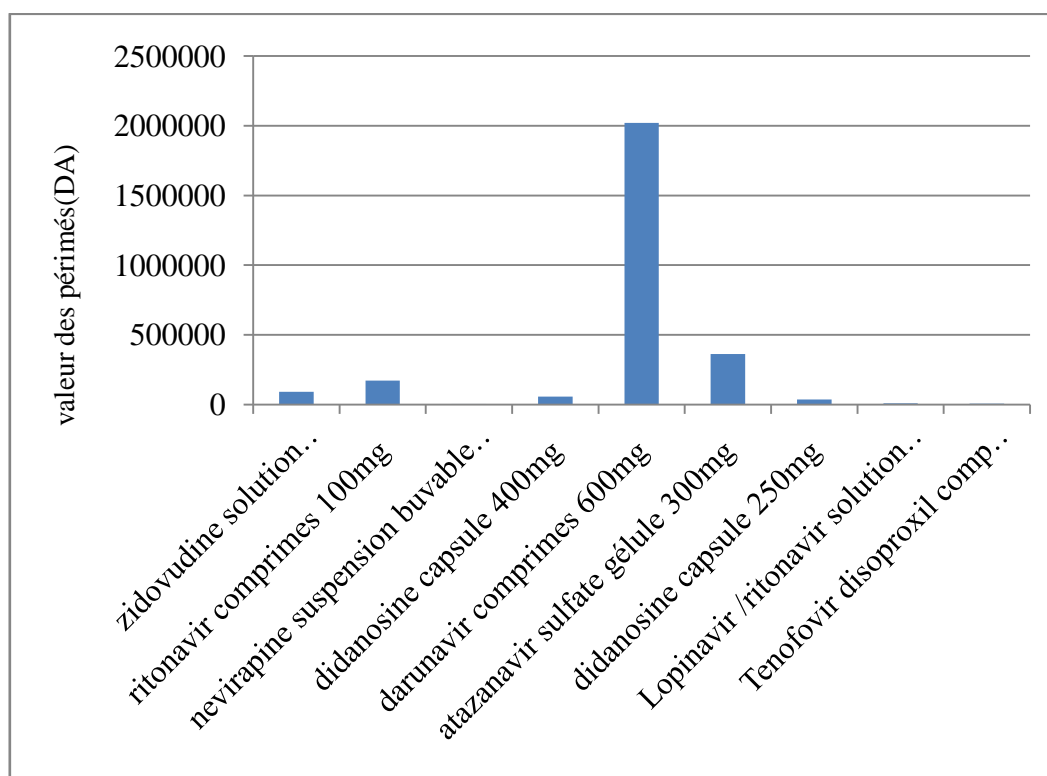


Figure 24 : La valeur des antirétroviraux périmés pour l'année 2016

En terme d'unité le ritonavir est le médicament qui s'est périmé le plus mais vu le prix unitaire élevé du darunavir(1771,45DA),en terme de valeur globale c'est le darunavir qui a causé le plus de perte en argent.

Partie pratique

La valeur totale des médicaments antirétroviraux présents dans la pharmacie durant l'année 2016 (les entrées de 2016 et le stock restant le 31 décembre 2015) est de 32.021.110,71DA et la valeur des périmés étant de 2.759.983,30DA donc le taux de périmés est 8,61%.

*Taux des antirétroviraux périmés par rapport à tous les médicaments périmés pour l'année 2016 :

La valeur totale des médicaments périmés au niveau de la pharmacie est estimée à 6.455.367,53DA et celle des antirétroviraux étant de 2.759.983,30DA donc ils représentent 42,75% des périmés totaux.

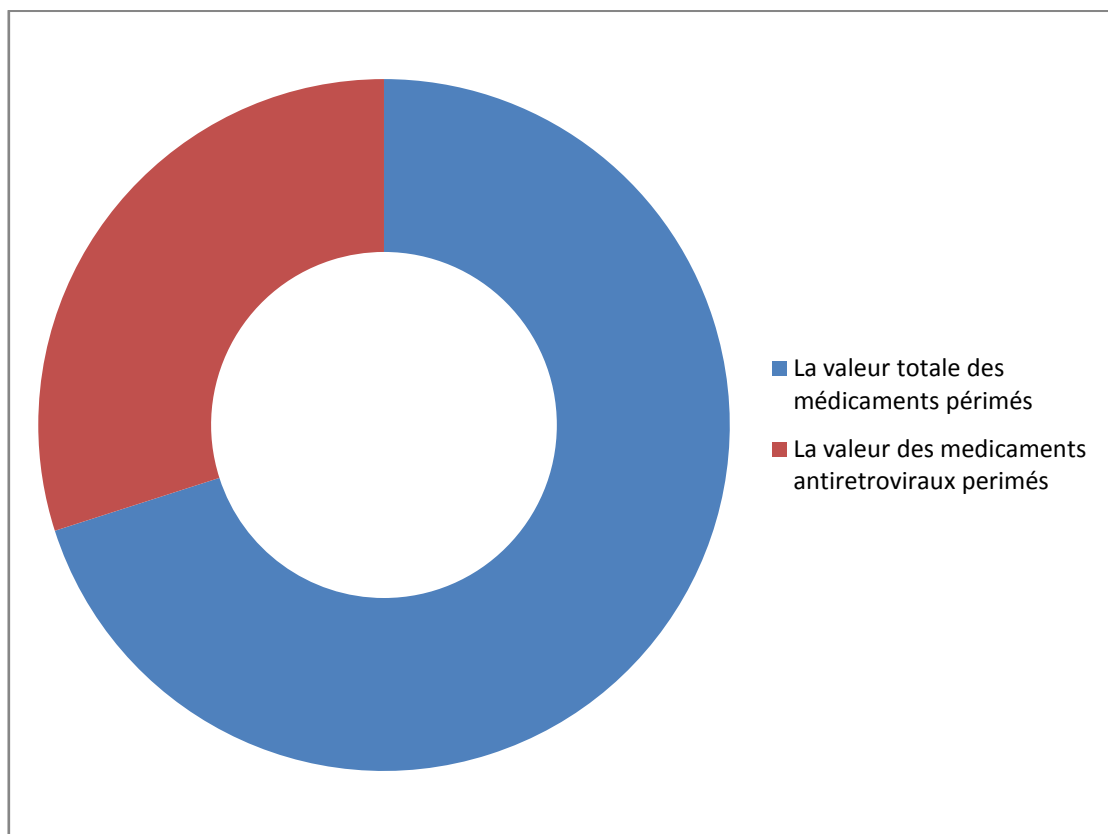


Figure 25 :Taux des antirétroviraux périmés par rapport à tous les médicaments périmés pour l'année 2016

Les antirétroviraux présentent un taux de périmés très élevé par rapport à tous les médicaments périmés est cela reflète une mauvaise gestion de cette classe thérapeutique qui est principalement due à leur mode d'approvisionnement qui se fait sur la base des prévisions.

III-Recommandations pour une meilleure gestion des médicaments antirétroviraux :

Les règles de base de gestion des stocks à la pharmacie sont applicables à tous les médicaments, mais des règles de gestion spécifique doivent s'appliquer aux médicaments ARV car :

* Ce sont des traitements chroniques : un patient débutant un traitement ARV le renouvellera chaque mois pendant une longue période. Ainsi, pour chaque approvisionnement de la pharmacie en ARV, l'évaluation des besoins doit être très précise car basée sur le nombre de patients sous traitement ;

*Ce sont des traitements auxquels le VIH peut devenir résistant. L'apparition de résistances est favorisée si le patient est non observant, les ruptures de stock d'ARV sont donc à éviter absolument car elles représentent une cause majeure de diminution de l'observance ;

* Les procédures d'acquisition des médicaments ARV sont spécifiques et différentes de celles des autres médicaments (non ARV) donc nécessitent de faire de bonne prévisions annuelles.

L'évaluation des besoins en ARV par la pharmacie doit se faire en collaboration avec le service des maladies infectieuses et sera établie en fonction de :

* nombre de patients déjà sous traitement ARV et qui tolèrent leur combinaison : pour ceux-ci le traitement doit être maintenu ;

* nombre de patients sous traitement ARV ne tolérant pas leur combinaison : ils doivent continuer à prendre un traitement mais changer de combinaison ARV (c'est un « Switch »), ils sont à comptabiliser comme des nouveaux patients dans leur nouvelle combinaison thérapeutique et à soustraire de leur ancienne combinaison ;

Partie pratique

*patients en attente de traitement ARV doivent être comptabilisés dans la file de patients sous traitement ARV. Leur combinaison thérapeutique doit être prévue par le médecin ;

*prévoir un certain nombre de nouveaux malades selon l'incidence de la maladie par an.

Pour quantifier les médicaments antirétroviraux à commander, la pharmacie doit prendre en compte :

*les combinaisons et les molécules simples prises par les malades ainsi que les traitements de substitution et combien de patients vont nécessiter chaque type de traitement ;

* la posologie classique de ces traitements et combien de comprimés sont nécessaires pour une année de traitement ;

*nombre de comprimés contenus dans chaque boîte ;

*Pour les médicaments ARV pédiatriques, cette quantification est très spécifique car les formes (comprimés et sirops) et posologies des ARV pédiatriques varient pour chaque enfant selon son poids et son âge. Les prévisions de commandes doivent donc être calculées pour chaque enfant [22].

Pour éviter encore les périmés ,un nouveau mode d'approvisionnement doit être adopter en faisant des bons de commande mensuels selon le besoin et l'apparition des nouveau cas au fil de l'année et pas sur la base des prévisions annuelle.

CONCLUSION

Conclusion

Depuis la découverte des premiers cas de SIDA, l'arsenal thérapeutique s'est très largement enrichi, transformant ainsi une maladie au pronostic très sombre en une affection chronique [23].

Cette étude nous a permis d'évaluer la consommation et les dépenses pour les différents médicaments antirétroviraux en fonction de leur utilisation thérapeutique au niveau du CHU de TIZI OUZOU durant l'année 2016 ainsi que l'état des périmés. On a constaté que les médicaments au niveau de la pharmacie étaient disponibles et qu'il n'y avait pas de rupture. Toutefois certains éléments doivent être améliorés pour une meilleure gestion de cette classe thérapeutique.

La consommation globale des antirétroviraux (formes sèches et formes buvables) au niveau du CHU de T-O est estimée à 936.6815,76DA et elle représente 0,35% de la consommation globale de tous les médicaments au niveau de la pharmacie et qui est de 2.6945.14.668,54DA. En ce qui concerne les dépenses (formes sèches et formes buvables), elles sont estimées à 12.365.394, 8DA.

L'étude a montré qu'il y'a une surestimation des besoins en médicaments antirétroviraux ce qui engendre un taux de périmés très considérable qui est de 42,75% par rapport aux autres médicaments disponibles à la pharmacie, cela témoigne aussi que le mode d'approvisionnement de ces molécules sans bons de commande n'est pas un mode idéal et adapté à ce type de médicaments.

Pour pallier à ces problèmes, il faudra que la pharmacie fasse une bonne évaluation des besoins en ARV en collaboration avec le service des maladies infectieuses pour faire ressortir une seule liste de prévisions annuelles en médicaments qui sera envoyée au ministère de la santé. Bien quantifier les médicaments antirétroviraux à commander en fonction des combinaisons, des posologies, de l'âge et du poids pour les formes pédiatriques et enfin trouver un nouveau mode d'approvisionnement en faisant des bons de commande mensuels en fonction du nombre de malades tout au long de l'année.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1- Aboubacer Alassane O, Dao S, Kamsi N, Sogoba D, Rahly A, Diallo A. Etude épidémiologique Clinique et économique du VIH/SIDA dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital du point G de Bamako, Mali. 2008. 125-129.

2- Calop J, Limat S, Fernandez C, et Association nationale des enseignants pharmacie clinique. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} édition, Elsevier Masson S.A.S. 2008; p. 1308(23): 1062-1084.

3- Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (**ONUSIDA**) [en ligne].

Disponible sur www.unaids.org.

4- Organisation mondiale de la santé. Recueil des protocoles thérapeutiques nationaux des pathologies. Edition 2013; p. 195(1): 34.

5- Lechat P. Pharmacologie niveau DCEM1. 2006 oct 18 ; p. 349(8) : 341-8.

6- Lereboulet S. le complexe démentiel du sida à l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs [Thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré ; 2004.

7- Leclercq P, Roudiere L, Viard JP. Complications graves des traitements antirétroviraux. Réanimation. 2004; volume 3: 238-248.

8- Mohd Zain R, Ibrahim N, Ismaïl S, Suppiah J, Mat Rahim NA, Thayan R. Identification of drug resistance mutation among antiretroviral treatment naive HIV-1 patient in Peninsular Malaysia. Asian Pacific Journal of Tropical Médecine. 2017; 75-78.

9- Huraux JM. Virologie Niveau DCEM1. 2006-2007 ; p. 307(4) : 117-20.

10- Fener P, Criton C. Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme, 2007 mai ; p. 125(5) : 9-13.

11- Adehossi E, Ba Fall K, Baldin B, Berrebi A, Berry A, Beytout J et al. E-Pilly TROP Maladies infectieuses tropicales. Édition 2012 ; p. 972(3) : 102-4.

www.infectiologie.com

12-Jacque M. Virologie médicale.1^{ère} édition, Flammarion médecine Science 1985 ; p.864(1) :849.

13- Guide national du diagnostic biologique de l'infectieux a VIH/SIDA. République Algérienne Démocratique et Populaire .Edition 2015 ; p.45(1) :19.

14- Perlemuter L, Perlemuter G.Guide de thérapeutique.7^{ème} édition.2013 ; p .2215(23) :1152-1175.

15- Biassagné E, Dariosecq JM ,Inwoley A,Sow PS ,Taburet AM, Traoré HA.Mémonto thérapeutique du VIH/SIDA en afrique.deuxième edition.2009 ;p.320(14):72-83,86-87

16- Guide national de prise en charge thérapeutique de l'infection VIH/sida et des infections opportunistes de l'adulte et de l'enfant. République Algérienne Démocratique et Populaire; Nov 2010 ; p.35(8) : 10-7.

17- Giraud J, Bonnet B, Bocquentin M, Barrail-Tran A, Taburet A. Prise en charge

Thérapeutique des patients infectés par le VIH : synthèse des recommandations du rapport Yeni.J pharm clin.2012 ; volume 31 (n°2) :89-103.

18- Delfraissy JF, et Ministère chargé de la santé et de la protection sociale.Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. 2004 Juin ; p.264(5):10,43-4, 131,133

19-Charbe N, Baldelli S, Cozzi V, Castoldi S, Cattaneo D, Clementi E. Development of an HPLC–UV Assay Method for the Simultaneous Quantification of Nine Antiretroviral Agents in the Plasma of HIV-Infected Patients .Journal of Pharmaceutical Analysis.2016;volume 6:396-403.

20-Direction de la prévention, comité national de lutte contre les IST /VIH/SIDA.Plan national stratégique de lutte contre les IST /VIH/SIDA.Programme commun des nations unies sur le VIH/SIDA.2008-2012 ; p. 72(6) :37-42.

21-Ministère de la santé, de la population et de la reforme hospitalière. Circulaire n° 007/SP/MIN/MSIRH/05 DU 22/11/2005 RELATIVE A LA GESTION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES DANS LES ETABLISSEMENTS PUBLIQUES DE SANTE.

22-Groupe de travail Pharmaciens et VIH/SIDA de la Fédération Internationale Pharmaceutique. Recommandations pour la gestion d'une pharmacie et la dispensation de médicaments antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Aout 2008 ; p.84(5) :39-43.

23- Desmots E. Education thérapeutique chez les patients VIH au CHU de Nancy : Bilan du programme mis en place en 2008[Thèse]. Nancy : Université Henri Poincaré ; 2010.

24- Pilon S .Médicament essentiels Guide pratique d'utilisation à l'usage des médecins, pharmaciens, infirmiers et auxiliaires de santé.1^{ère} édition.2016 ;p.362(3) :14 ,87,92.

Disponible sur le site www.refbooks.msf.org.

25- Christiaens T, De loof G, Maloteaux JM.Répertoire commenté des médicaments 2016. 29^{ème} édition, Centre belge d'information pharmaco thérapeutique(CBIP) .2016; p.597(6):431-6.

Disponible sur www.cbip.be.

26-Lüllmann, Mohr, Ziegler, Atlas de poche de pharmacologie livre .2^{ème} tirage, 2^{ème} édition, PARIS : Médecine-Sciences Flammarion .2001 ; p.376(2) :284-5.

27- Katlama C, Ghosn J.VIH et sida prise en charge et suivi des patients.2^{ème} édition, Elsevier Masson.2008;p.197(3):3-5.

28- Organisation mondiale de la santé.traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées: vers un accès universel: recommandations pour une approche de santé publique. 2006; 113(4):13-6.

29- Direction général de la prévention et de la promotion de la santé. Plan national stratégique de lutte contre les IST/VIH/sida 2013-2015.2013.

30- Yéni P, et Ministère chargé de la santé et de la Jeunesse, des Sports et de la Vie sportive.Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. 2008 Juil ; p.412(2) :32-3.

31- Thaczuk D. Un guide pratique du traitement antirétroviral pour les personnes vivant avec le VIH. Deuxième édition.2011; p.101 (6):63-5, 73-5.

32- Williams M, Van Rooyen D RM, Ricks EJ. Accessing Antiretroviral Therapy for Children: Caregivers' Voices. *Health sa ghesondeid* .2016; volume 21:331-338.

33-Logo ministère de l'emploi et de la solidarité. Infection par le VIH et SIDA. Édition 1998 ; p.272(1) :75.

33-Direction générale de la pharmacie et des équipements de santé, direction des produits pharmaceutiques –Sous direction de l'enregistrement. Nomenclature nationale des produits pharmaceutique à usage de la médecine humaine au 30 mars 2017(AU nombre 4373).

34-Vidal 2017.

ANNEXES

ANNEXE I :

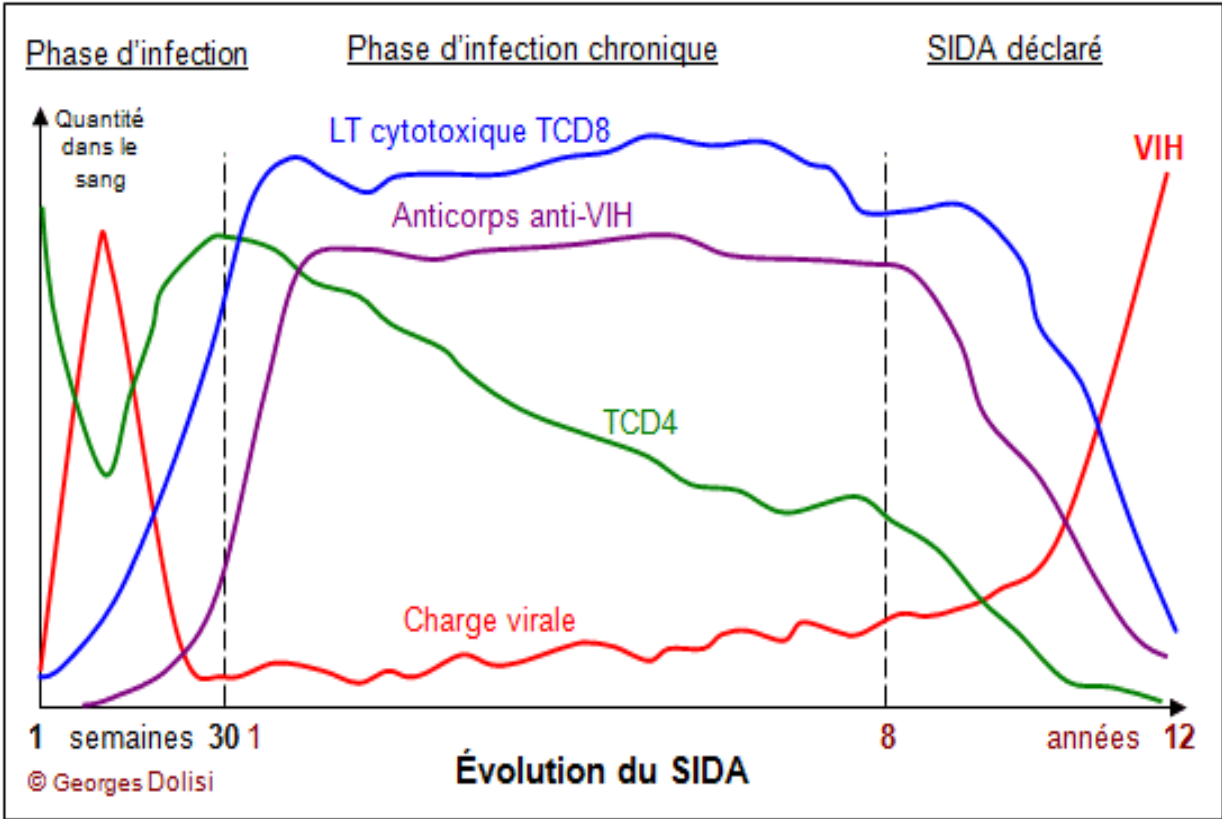


Figure : Evolution des marqueurs biologique de l'infectieux à VIH

ANNEXE II : Classification de l'infectieux à VIH chez les adultes et adolescent

Tableau 1 : Classification clinique CDC (1993)

Catégorie A	Un ou plusieurs critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C <ul style="list-style-type: none">* Infection à VIH asymptomatique* Lymphadénopathie persistante généralisée* Primo-infection symptomatique
Catégorie B	Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none">* Angiomatose bacillaire* Candidose oropharyngée* Candidose vaginale persistante, fréquente ou répondant mal au traitement* Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ* Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5) ou diarrhée supérieure à 1 mois* Leucoplasie orale chevelue de la langue* Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome* Purpura thrombocytopénique idiopathique* Listériose* Neuropathie périphérique
Catégorie C	Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte.

Lorsqu'un sujet a présenté l'une des pathologies ci-dessous, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- * Candidose trachéale, bronchique, pulmonaire, oesophagienne, extrapulmonaire
- * Cryptococcose extrapulmonaire
- * Pneumonie à *Peunomocystis carinii*
- * Toxoplasmose cérébrale
- * Infection à CMV autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire
- * Rétinite à CMV
- * Encéphalopathie due au VIH
- * Infection herpétique, ulcère > 1 mois, ou bronchopulmonaire, oesopahagienne
- * Infection à *Mycobacterim tuberculosis* pulmonaire ou extrapulmonaire
- * Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- * Infection à *mycobacterium avium* ou *kansaii*, disséminée ou extrapulmonaire
- * Pneumopathie bactérienne récurrente
- * Septicémie à salmonelloses non typhiques récurrente
- * Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- * Isosporidiose intestinale chronique évoluant depuis plus d'un mois

	<ul style="list-style-type: none"> * Leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP * Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire * Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire * Sarcome de Kaposi * Lymphome de Burkitt * Lymphome immunoblastique, lymphome cérébral primaire, cancer invasif du col * Syndrome cachectique dû au VIH
--	---

Tableau 2 : Classification clinico-immunologique du sida (CDC 1993) pour les adultes et adolescents

Nombre de lymphocytes CD4	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatique primo-infection ou lymphadénopathie généralisée	(B) Symptomatique, sans critères (A) ou (C)	(C) Sida
> 500/mm ³	A1	B1	C1
200 à 499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/mm ³	A3	B3	C3

ANNEXE III : Classification immunologique(CDC) de l'infection et de la maladie VIH chez l'enfant et le nourrisson

Le CDC a également développé une classification immunologique basée sur la numération des lymphocytes CD4 en fonction de l'âge.

Immunosuppression selon la numération des lymphocytes CD4 et en fonction de l'âge de l'enfant (CD4/μL et en %)				
Immuno-suppression	CD4 en %	Age de l'enfant		
		< 12 mois	1 à 5 ans	6 à 12 ans
Absente	≥ 25 %	$\geq 1\ 500$	$\geq 1\ 000$	≥ 500
Modérée	15 à 24%	750 à 1 499	500 à 999	200 à 499
Sévère	< 15 %	< 750	< 500	< 200

ANNEXE IV : Technique de diagnostique

La méthode immuno-enzymatique ELISA

Les antigènes sont adsorbés sur un support solide. Si le prélèvement étudié contient l'anticorps correspondant, la fixation se produit. Ensuite, un ligand (une Immunoglobuline anti-immunoglobuline G ou un antigène recombinant) associé à une enzyme est ajouté et s'attache au complexe préalablement formé. L'ensemble est révélé par une réaction colorée, provoquée par la transformation du substrat de l'enzyme.

Le Western Blot (WB)

Est une méthode utilisée comme test de confirmation de référence. Est une technique de transfert sur nitrocellulose, après migration électrophorétique sur gel de poly acrylamide, de protéines d'un lysat viral VIH-1 ou VIH-2. Sur la bandelette de WB, différentes protéines constitutives des virus seront reconnues par des anticorps spécifiques anti-VIH-1 ou VIH-2. Le recours au WB pour une confirmation de sérologie VIH positive n'est pas vulgarisé dans tous les laboratoires en Afrique à cause de sa complexité technologique.

La PCR

L'amplification génique (ou polymérase Chain réaction) permet de mettre en évidence soit l'ADN pro viral intégré dans l'ADN cellulaire, soit l'ARN viral contenu dans les particules virales (RT-PCR). Plus rapide et moins onéreuse que l'isolement viral.

ANNEXE V : Le bilan initial et le suivi d'un traitement antirétroviraux

	Bilan initial	Bilan de suivis					
		J 15	M 1	M 3	M 6	M 9	M 12
Examen clinique à fin de vérifié la tolérance et l'observance		+	+	+	+	+	+
NFS plaquettes	+	+	+	+	+	+	+
Bilan hépatique	+		+	+	+	+	+
Glycémie	+		+	+	+	+	+
Bilan rénal	+		+	+	+	+	+
Bilan lipidique	+		+	+	+	+	+
Electrophorèse protides	+						
Sérologie HBV, HCV	+						+
Sérologie syphilis	+						+
Sérologie toxoplasmose	+						+
Numération des CD4	+			+	+	+	+
Charge virale	+		+	+	+	+	+
Radiographie thorax	+		+				
Echographie abdomino-pelvienne	+		+				
ECG	+						
Fond d'œil	+						+
Frottis gynécologique	+						+

ANEXXE VI: tableaux détaillant la pharmacocinétique des molécules antirétrovirales

Tableau 1 : pharmacocinétique et structure de l'inhibiteur de fusion et du tenofovir

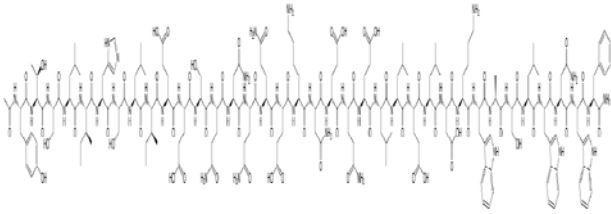
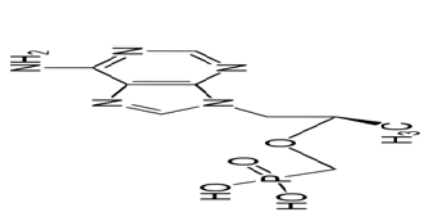
Classe pharmacologique	DCI	Administration	Diffusion	Métabolisme	Elimination	Structure
Inhibiteur de fusion	ENFUVIRTIDE	Par voie injectable	Biodisponibilité absolue de 84%	NON étudiées		
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse	TENOFOVIR disoproxil fumarate	Peros, analogue nucléosidique mono phosphorylé qui doit être phosphorylé pour être efficace.	Biodisponibilité de 25% (augmentée par la prise d'aliments à 40 %). Bonne distribution tissulaire.	Non étudié	urinaire majoritairement sous forme inchangée.	

Tableau 2 : pharmacocinétique et structure des INTI

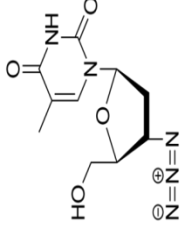
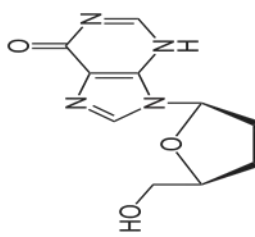
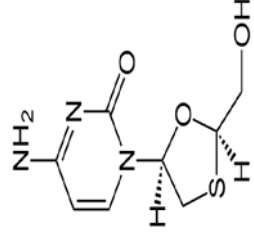
Classe pharmacologique	DCI	Administration	Diffusion	Métabolisme	Élimination	Structure
Inhibiteurs nucleosidiques de la transcriptase inverse	ZIDOVUDINE	par voie per os et intraveineuse.	Biodisponibilité de 60%, bonne distribution (LCR, placenta).	Hépatique	urinaire (20%) et glucuroconjugaison(80%), passage transplacentaire	
	DIDANOSINE	Per os	Biodisponibilité 40% (augmentée par la prise d'un tampon, diminuée par l'acidité gastrique et d'aliments.)	Par la voie des purines	urinaire (50%).	
	LAMIVUDINE	Per os	Biodisponibilité 80% (absorption retardée par la présence d'aliments sans modification de la biodisponibilité). Bonne distribution.	Faible métabolisme hépatique (5-10%)	Rénale à 70%	

Tableau3 : pharmacocinétique et structure des INTI (suite)

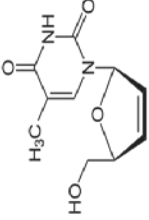
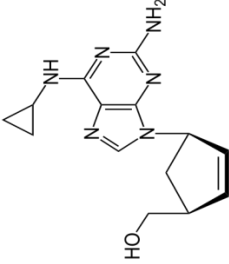
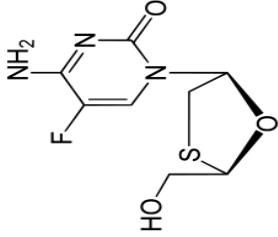
Classe pharmacologique	DCI	Administration	Diffusion	Métabolisme	Elimination	Structure
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	STAVUDINE	Per os	Biodisponibilité 80%. Distribution dans tout l'organisme (possible dans le LCR).	Non étudiée	Urinaire 80%	
	ABACAVIR	Per os	Biodisponibilité 75% (indépendante de la prise de nourriture).	Hépatique	rénale (< 5%)	
	EMTRICITABINE	Administration Peros. Absorption rapide et concentrations maximales atteintes en 1 à 2 heures après la prise du médicament.	Biodisponibilité absolue de 93% par comprimés et 75% par solution.	Non étudié.	rénale (86% de la dose dans les urines).	

Tableau4 : pharmacocinétique et structure des INNTI

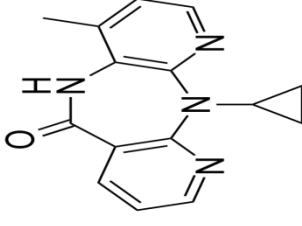
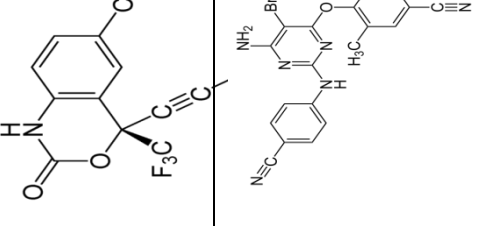
Classe pharmacologique	DCI	Administratio	Diffusion	Métabolisme	Elimination	Structure
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	NEVIRAPINE	Per os	Biodisponibilité de 93%, pas de modification par la prise d'aliments, didanosine d'antiacides. Liaison à 60%, passage placentaire.	Inducteur de pasytochromeP450, métabolisme hépatique auto-inductible par cytochromes nécessitant une augmentation progressive des doses.	par voie rénale (80 %) et fécale (10 %).	
	EFAVIRENZ ETRAVIRINE	Per os	Biodisponibilité (50 %) augmentée par un repas riche en matières grasses, pas de modification par les antiacides. Liaison à 99 % aux protéines plasmatiques.	Inducteur du cytochrome CYP3A4, demi-vie entre 40 et 55 h.	Par voie fécale sous forme inchangée (16-61 %), élimination urinaire (16-34 % dont 1% sous forme active).	

Tableau 5 : pharmacocinétique et structure des IP

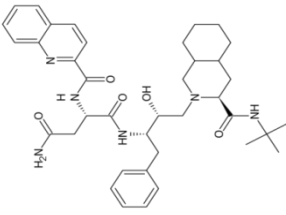
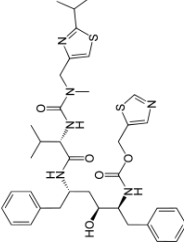
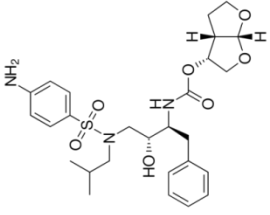
Classe pharmacologique	DCI	Administratio	Diffusion	Métabolisme	Eliminatio	Structure
Inhibiteurs de la protéase	SAQUINAVIRE	Per os	Biodisponibilité de 4 % (augmentée par un repas riche en graisses et par le jus de pamplemousse), améliorée par la prise de ritonavir distribution dans tout l'organisme sauf le LCR.	hépatique par CYP3A4 (dont il est un faible inhibiteur) demi-vie 1-2 h.	Par voie biliaire (96 %) et urinaire (4 %).	
	RITONAVIR	Per os	Biodisponibilité ≥ 70 % (améliorée par les aliments).	Métabolisation importante par cytochromes, (3A4 > 2D6).	Par voie biliaire et urinaire (< 5 %).	
	DARUNAVIR	Per os	Biodisponibilité de 37 % en raison d'une faible absorption, améliorée par la prise de ritonavir et d'un large effet de 1er passage hépatique.	de métabolisation par CYP3A4 (dont il est un faible inhibiteur), demi-vie 15 h.	80% par voie fécale, 14% par voie urinaire.	

Tableau6 : pharmacocinétique et structure des IP (suite)

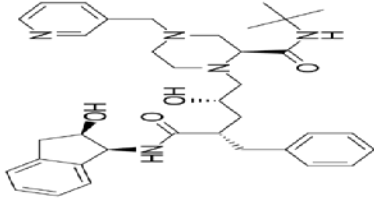
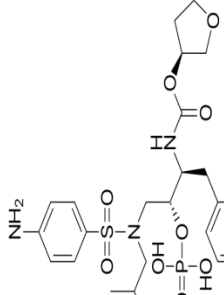
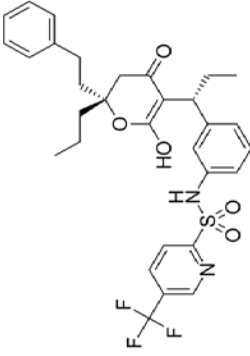
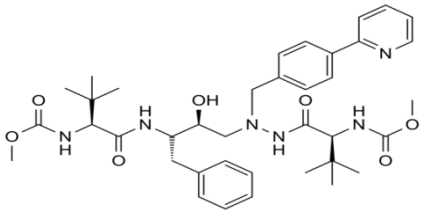
Classe pharmacologique	DCI	Administration	Diffusion	Métabolisme	Élimination	Structure
Inhibiteurs de la protéase	DARUNAVIR	Per os	Biodisponibilité de 50-60% (diminuée par la prise alimentaire, améliorée par le jeûne)	100% hépatique par CYP3A4, 1,5-2h	biliaire et urinaire (10-20%)	
	FOSAMPRENAVIR	Per os	Bonne biodisponibilité (indépendante de la prise d'aliments).	hépatique par le CYP3A4	Essentielle	
	TIPRANAVIR		Bonne distribution sauf LCR. Fixation aux protéines plasmatiques	il est un substrat et un inhibiteur enzymatique, demi-vie de 7 à 10h.	La forme buvable est moins absorbée que les comprimés: pas d'équivalence mg pour mg.	

Tableau 7: pharmacocinétique et structure des IP (suite)

Classe pharmacologique	DCI	Administration	Diffusion	Métabolisme	Élimination	Structure
Inhibiteurs de la protéase	LOPINAVIR+ RITONAVIR	Per os	Biodisponibilité du lopinavir augmentée par l'administration de ritonavir et améliorée par la prise de lipide. Bonne distribution.	Hépatique principale par le CYP3A4 et moindre par le 2D6, demi vie de 5-6h.	Élimination biliaire et urinaire.	
	ATAZANAVIR	Per os	Amélioration de la biodisponibilité et diminution de la variabilité de concentration lors de la prise de l'atazanavir avec la nourriture.	Hépatique.	Élimination urinaire et fécale.	

ANNEXE VII : grille d'observation pour la pharmacie

Question	oui	Non	Commentaire
La pharmacie dispose de toutes les molécules antirétrovirales enregistrées dans la nomenclature nationale des médicaments.			
Le pharmacien établi a lui seul la liste des prévisions en médicaments antirétroviraux.			
Les prévisions sont établies selon la consommation de l'année précédente et tiennent compte du stock restant.			
Existence d'un bon de commande d'urgence pour la PCH en plus d'un bon de commande annuelle.			
Vérification de la conformité des médicaments lors de la réception de la commande.			
Possibilité de refus d'une commande non conforme aux critères préétablie et réclamation au fournisseur.			
Bonne mise en place des étagères de rangement des médicaments antirétroviraux.			
Respect des conditions de stockage (température, humidité, lumière).			
Existence d'une zone consacrée pour le dépôt des périmés.			
Utilisation de différents outils pour le suivi du stock.			
Mise à jour des outils manuels (fiche de stock et main courante).			
Les outils informatiques facilite-t-ils réellement le suivi du stock.			
Vérification de l'ordonnance interne et de celle pour le traitement ambulatoire sur le plan réglementaire et pharmaceutique.			
Exigence d'un résumé clinique pour la dispensation des médicaments antirétroviraux.			
Exigence que le médecin prescripteur soit spécialiste en maladies infectieuses.			
Etablissement d'un registre d'inscription de la dispensation des médicaments antirétroviraux pour une meilleur gestion et traçabilité.			

ANNEXE VIII : Questionnaire pour le service des maladies infectieuses

1. Le centre de dépistage des maladies liées aux IST/VIH de la wilaya de T.O prend –t-il en charge tous les malades :
 - * Régional
 - * National

2. Existe-il plusieurs schémas thérapeutiques qui tiennent compte de l'évolution de la maladie chez le patient?
3. Le suivi des malades est-il :
 - * Immunologique
 - * Clinique
 - * virologique

4. Quels sont les classes thérapeutiques que vous utilisé le plus?
5. Comment évaluez-vous l'efficacité du traitement?
6. Dans quels cas les changements de traitement est nécessaire?
7. Avez vous déjà rencontré un cas de résistance aux traitements antirétroviraux?
8. Quels sont les molécules prescrites aux femmes enceintes ?
9. Les médecins habilités à prescrire les médicaments antirétroviraux :
 - * Médecins spécialistes en maladies infectieuses
 - * Autres

10. Comment établissez-vous les prévisions annuelles?

Résumé :

Le syndrome d'immunodéficience humaine est une infection chronique et lourde qui cause de nombreuses perturbations pour la personne infectée que ce soit sur le plan clinique, biologique et virologique. La prise en charge de cette maladie sur le point thérapeutique est basée surtout sur la trithérapie antirétrovirale.

Il existe 23 formulations (sèches et buvables) au niveau de la pharmacie du CHU de T-O qui sont inscrites dans la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques.

Dans ce travail, nous avons procédé à une évaluation médico-économique des médicaments antirétroviraux par une étude descriptive rétrospective pour la période allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016 menée à la pharmacie hospitalière et au service des maladies infectieuses au sein du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou afin de déterminer la consommation de ces médicaments en fonction des lignes thérapeutiques suivies par les médecins spécialistes en maladies infectieuses et afin d'évaluer les dépenses consacrées à ces médicaments ainsi que l'état de leur périmés.

La consommation globale des médicaments antirétroviraux (formes sèches et formes buvables) est estimée à 9.366.815,76DA et elle représente 0,35% de la consommation globale de tous les médicaments au niveau de la pharmacie et qui est de 2.694.514.668,54DA. En ce qui concerne les dépenses (formes sèches et formes buvables) elles sont estimées à 12.365.394,8DA.

Quant au périmés, leur taux est très considérable 42,75% par rapport au périmés de tous les médicaments disponibles à la pharmacie.

Mots clés : Immunodéficience, antirétroviraux, consommation, dépenses.

Summary:

Human immunodeficiency syndrome is a chronic and heavy infection that causes many disruptions to the infected person, whether clinically, biologically or biologically. The management of this disease at the therapeutic point is based mainly on the triple antiretroviral therapy.

There are 23 formulations (dry forms and drinkable forms) at the pharmacy of the teaching hospital of TIZI-OUZOU which are included in the national nomenclature of pharmaceutical products.

In this work, we carried out a medico-economic evaluation of the antiretroviral drugs by a retrospective descriptive study for the period from January 1st 2016 to December 31st 2016 conducted at the hospital pharmacy and the infectious diseases department within the teaching hospital of Tizi-Ouzou in order to determine the consumption of these drugs according to the therapeutic lines followed by the physicians specializing in infectious diseases and to evaluate the expenditure devoted to these drugs as well as the state of their outdated.

The overall consumption of antiretroviral drugs (dry forms and drinkable forms) is estimated at 9.366.815,76DA and represents 0.35% of the total consumption of all drugs at the pharmacy and which is 2.694.514.668,54DA. As regards expenditure (dry forms and drinkable forms), they are estimated at 12.365.394, 8DA.

As for the outdated, their rate is very considerable 42,75% compared to the outdated of all drugs available at the pharmacy.

Keywords: Immunodeficiency, antiretroviral, consumption, expenses.