

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

N°.....

THESE

Bilan de la dispensation du ténofovir Disoproxil fumarate comprimé 300mg dans le traitement contre l'hépatite B au Mali

Présentée et soutenue publiquement le/...../2019 devant la
Faculté de Pharmacie

Par : M. Nouhou Ali Abdouwahidou

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(diplôme d'Etat)**

Jury

Président du jury : **Pr Saibou Maiga**

Membres : **Dr Youssouf Fofana**

: **Dr Aboubacar Alassane OUMAR**

Codirecteur de thèse : **Dr Moussa Sanogo**

Directeur de thèse : **Pr Sounkalo Dao**

DEDICACES ET REMERCIEMENTS



DEDICACES

Ce travail est dédié à

Allah

Allah ! Point de divinité à part Lui, le Vivant, Celui qui subsiste par lui-même « Al-Qayyûm ». Ni somnolence ni sommeil ne Le saisissent. A Lui appartient tout ce qui est dans les cieux et sur la terre. Qui peut intercéder auprès de Lui sans Sa permission ? Il connaît leur passé et leur futur. Et, de Sa science, ils n'embrassent que ce qu'Il veut. Son Trône « Kursiy », déborde les cieux et la terre, dont la garde ne Lui coûte aucune peine. Et Il est le Très Haut, le Très Grand. SIV255

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

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

Nous prions Allah de mettre sa bénédiction dans tout ce que nous entreprendrons ici-bas et que le résultat de tout soit une accession au paradis « Al firdaws » à l'au-delà. Amine ya rabbi !!!

A mon père, Nouhou Ali

Vous êtes pour nous un exemple père, l'honnêteté ; la patience ; la rigueur dans le travail ; l'amour du prochain ; l'esprit du partage sont des valeurs que vous nous aviez inculquées. Ce travail vous appartient père, nous prions Allah de vous donner une longue vie afin que vous goûterez aux fruits des grains que vous aviez semé. Amine !

A ma très chère mère, Oumoukheir Soumana

La mère du bien comme signifie votre mère, nous sommes reconnaissants pour tout le bien que vous procurer dans notre famille. Nous prions Allah de vous donner une longue vie pour nous envahir de cette amour incommensurable. Amine !

A ma mère Foureira Saibou

C'est une chance de vous avoir comme mère, votre soutien n'a jamais été un défaut quand nous aviez besoin de vous chère tante. Nous prions Allah de nous laisser ensemble pour beaucoup d'années. Nous vous sommes reconnaissants. Amine !

A ma très chère épouse Charifa Kalilou

Nous sommes heureux de t'avoir comme épouse, votre patience car il n'est pas facile d'avoir un mari qui ne passe qu'au plus deux (2) mois sur douze (12) mois près de sa femme. Malgré cela tu as enduré avec bravoure cette épreuve. Je te suis reconnaissant ma chérie qu'Allah nous donne une progéniture pieuse. Amine ! ya rabbi



A ma fille Mariam Abdouwahidou

Une mignonne fille d'après sa grand-mère qui nous a quitté le jour de sa naissance. Qu'Allah te mette parmi les enfants sur lesquels le prophète Ibrahim (paix et salue sur lui) veille. Amine !

REMERCIEMENTS

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

A toute la famille Ali notamment ma tante Zeinaba Ali pour toutes les bonnes valeurs que vous m'avez inculqué début mes premières années jusqu'au jour d'aujourd'hui. Je prie Allah de vous donner longue vie. Amine !!!

A toute la famille Nouhou Ali, ce travail est pour vous mes frères et sœurs car sans votre soutien financier et social, il ne verra pas le jour.

A ma belle-famille, la famille Kalilou Younoussa

Nous ne serons vous remercier pour tous vos soutiens et vos accompagnements durant toutes ses années à l'extérieur.

A la famille Abdou Younoussa

Nous vous remercions pour votre soutien moral et financier, nous prions Allah de vous récompenser. Amine

A mes grand frères, grandes sœurs, cousins et cousines de la famille Ali Loutouba particulièrement à Bassirou Harouna ; Sadou Harouna, Ousseyni Harouna, Almoustapha Harouna.

A la grande famille Abitarey particulièrement **Zeinabou Hamani** pour son soutien

A mes amis depuis Boukoki II

Moctar Saley, Abdoulhamid Daouda, Abdoulsalam Oumarou, Ismail Sidi, Boubacar Zanguina, Adamou Oumarou, Boubacar... la liste est longue. Merci beaucoup pour votre soutien chers amis qu'Allah nous donne longue vie et que le paradis soit notre dernière demeure. Amine !!!

A mon frère **Youssouf Kalilou Mamane** pour son soutien ainsi que toute sa Famille

A mes amis(es) et mon proviseur M. Ary depuis Bombay II

Sarah, Malika, Adama biyo et Adama Dara, Sahadatou, Sakina, Souleymane, Oiza, Wakasso, Alkali, Mana, tonton I am, Abdourhamane, Mairiga, Moutari, Gamatche... nous nous excusons pour ce qui ne verrons pas leurs noms mais sache que toute la génération fait partir.

A mes amis(es) depuis Mariama

Khalil MD, Abdourahamane D,Ataher, Denis, Mariam OH Issifi, Sofiani, Ramatou, Sarah, Ismael, Aminou, Ridouane, Boris... merci chers amis pour vos soutiens.

A tous les penseurs agiles notamment mon cousin **Alhabibou H. Issaka** l'écrivain de la famille

A la famille **docteur Sanogo M'famara**, les mots ne permettent pas d'exprimer ma reconnaissance envers cette famille qui m'a tout donné. Je prie Allah de vous bénir et faciliter la réalisation de tous vos projets et qu'il unisse dans immense paradis Alfirmidawas. Amine !!!

Mention spéciale, à mon **frère Abou Talib Toure** qui m'a montré que la fraternité dépasse les liens de sang. Merci cher frère pour tous, qu'Allah te bénisse. Amine !!!

A ma chère maman du Mali **Fatalmoudtou Maiga** qui m'a pris comme son fils, m'a procuré la chaleur familiale. Qu'Allah vous récompense chère mère. Amine !!!

Au personnel de la pharmacie Vigilpharma

A la 11^{ème} promotion du numerus clausus, promotion feu Moussa Harama

Le chemin n'a pas été facile mais avec le soutien et l'accompagnement de tous les membres de la promotion, nous sommes arrivés au bon port. **Mention à mon responsable Diallo Lassina, mon président Kaba Souleymane et mon voisin frère Koné Sidi Mouhamed. Multiples Unis Pour une Promotion d'Excellence et Solidaire (MUPPES). Mouniratou Allahi Yacouba et Samira Hassane Siddo** mes compatriotes de la promotion

A la communauté nigérienne au Mali en particulier les étudiants de faculté médecine et d'odontostomatologie et la faculté de pharmacie **dont Ibrahim Oumarou Salifou, Abdoul Malik Sekou Dumbia, Abdoul Nasser Kimba Bana, Abdoul Wahab Amadou, Faycal Mahamadou, Mahamadou Hamani, Ousmane Coulibaly, Oumar Rachatane, Cheick Diarra, Halidou Maiga, Ibrahim Sani Haladou,**

A mon compagnon de la première année **Samsoudine Bassirou** le canadien

A mes aînés, **Dr Bari Moussa, Dr Maiga Moussa, Dr Toure Hamza Baya ; Dr Inoussa Mouhamed Lamine, Dr Rachida Barkiré, Dr Rabia Mamane, Dr Mouhamed Harakoye, Dr Rabia, Dr Karima, Dr souleymane.**

A tout le personnel de la Pharmacie Populaire du Mali particulièrement **Dr Cissé Aliou** (directeur de l'approvisionnement) **et Dr Abdoul Kadri Issoufou** (Chef de la division gestion de stock) pour leurs soutiens et suivis dans la réalisation de ce document. Qu'Allah vous récompense. Amine !!!

Dr Konate Habibatou et Dr Dao Nana les deux gérantes de l'officine IB, merci pour votre accessibilité.

A ma tante **Dr Madame Touré Feyti** de la Pharmacie Mohamed V **et son fils Madou Keita** pour tous leurs soutiens.

A mon grand frère Maiga Sidi Almoctar, nous sommes reconnaissants de votre soutien durant toutes ces années d'études. Qu'Allah vous récompense. Amine

A mon bailleur **Dr Kouyate et tous mes voisins notamment Ibrahim Sory Bocoum, Hamza djef, Siriman Koné, Ismael Touré Ouattara Ousmane et à notre frère décédé Coulibaly Ismael** qu'Allah te fasse miséricorde. Amine !!!

A tous mes enseignants du primaire(fondamental) à l'université pour la qualité de leur formation

Au peuple Malien tout entier, j'ai vécu dans ce beau pays Mali Ba, le vrai sens de l'hospitalité.

Hommage aux membres du jury

Hommage aux membres du jury

A notre maitre et président du Jury

Professeur Saibou Maiga

- ❖ **Professeur titulaire en Législation Pharmaceutique à la Faph**
- ❖ **Membre du Comité Nationale d’Ethique**
- ❖ **Membre du Comité National de la pharmacovigilance**
- ❖ **Chevalier de l’ordre du mérite de la Santé au Mali**

Honorable maître,

Nous sommes très sensibles à l’honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre souci constant de la bonne formation de vos étudiants et du travail bien fait font de vous un maître admirable. Nous prions Allah de vous donner une longue et heureuse vie pour que nous continuerons d’apprendre auprès de vous.

Veillez accepter l’expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge

Dr Youssouf FOFANA

- ❖ **Spécialiste en Médecine interne ;**
- ❖ **Praticien hospitalier au CHU Luxembourg ‘ Mère-enfants’ de Bamako ;**
- ❖ **Diplômé de diabétologie ;**
- ❖ **Diplômé de drépanocytose ;**
- ❖ **Secrétaire général de la société de médecine interne du Mali ;**
- ❖ **Membre de la société malienne de maladie métabolique diabétologie ;**
- ❖ **Membre du réseau africain de Médecin spécialiste de drépanocytose ;**
- ❖ **Membre de la société africaine de Médecine interne.**

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous avons admiré la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre recherche du travail bien fait, fait de vous un maître respecté.

Recevez cher maître, l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge

Docteur Aboubacar Alassane Oumar

- ❖ **Maître assistant en Pharmacologie à la FMOS ;**
- ❖ **Titulaire d'un PhD en pharmacologie clinique ;**
- ❖ **Praticien hospitalier au CHU Pr Bocar Sidy Sall de Kati ;**
- ❖ **Chercheur senior au laboratoire SEREFO/ UCRC ;**
- ❖ **Membre de la société Américaine de Pharmacologie expérimentale et thérapeutique ;**
- ❖ **Membre du collège Américain de pharmacologie Clinique**

Cher maître

Nous sommes plus que réjouie de vous avoir comme membre de notre jury, la spontanéité avec laquelle vous nous avez accepté d'apporter vos observations à ce travail nous a touchée. Votre recherche du travail bien fait, fait de vous un maître respecté. Recevez cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.



A notre maître et codirecteur

Docteur Moussa SANOGO

- ❖ **Pharmacien Spécialiste en Gestion Hospitalière ;**
- ❖ **PhD en santé publique et en gestion des services de santé ;**
- ❖ **Ancien président directeur de la Pharmacie Populaire du Mali ;**
- ❖ **Consultant Expert (agrée) auprès de l'Organisation Ouest-Africaine de la Santé ;**
- ❖ **Membre du conseil d'Administration du Réseau des Hôpitaux d'Afrique, de l'océan indien et des Caraïbes ;**
- ❖ **Point focal du réseau international pour la planification et l'Amélioration de la Qualité des soins en Afrique (RIPAQS).**

Cher maître

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

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Soukalo DAO

- ❖ **Professeur titulaire de Maladies Infectieuses et Tropicales ;**
- ❖ **Chef de service de Maladies Infectieuses et Tropicales au CHU du Point G ;**
- ❖ **Coordinateur du DES des Maladies Infectieuses et Tropicales ;**
- ❖ **Coordinateur du D U de VIH et coinfections ;**
- ❖ **Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique ;**
- ❖ **Président de la société Malienne de Pathologies infectieuse et tropicales ;**
- ❖ **Membre de la société Africaine de Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ❖ **Membre du Collège Ouest Africain des Médecins (COAM/WACP).**

Permettez-nous de vous remercier cher maître de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de diriger cette thèse. Votre simplicité et votre modestie ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Votre générosité à transmettre vos connaissances, témoigne de votre engagement à faire de nous des pôles d'excellences en Afrique et dans le monde.

Cher Maître, nous vous souhaitons du temps pour que nous puissions encore bénéficier de vos expériences.

Que la sagesse d'Allah pèse sur votre parcours. Amine

SIGLES ET ABREVIATIONS

SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxy ribonucléique

ADNccc : Acide désoxy ribonucléique circulaire clos de façon covalente

ADPIC : Accord sur les droits de propriété intellectuelle relatifs au commerce

AgHBc: Antigène de capsid ou de core du virus de l'hépatite B

AgHBe : Forme soluble de l'AgHBc

AgHBs Antigène de surface (antigène Australia) du virus de l'hépatite B

ALAT : Alanine Amino-Tansférase

Almed : Alliance Médicale

Anti HBs : Anticorps anti-HBs

Anti-HBc : Anticorps anti-HBc

ARV : antirétroviral

ASAT : Aspartate Amino-Transférase

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CP : comprimé

DCI : Dénomination Commune Internationale

INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique

ELISA : Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

IB : Initiative de Bamako

Ig : Immunoglobuline

LOGIPPM : Logiciel de gestion intégrée des médicaments de la Pharmacie Populaire du Mali

MSAS : Ministère de la Santé et des Affaires Sociales

OMC : l'Organisation Mondiale du Commerce

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

PCR : Polymerase Chain Reaction

PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement

PPM : Pharmacie Populaire du Mali

PRODESS : Programme de Développement Sanitaire et Social

SIDA : Syndrome Immunodéficience Acquise

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TP : Taux de Prothrombine

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'hépatite B

VSH : Vitesse de Sédimentation des Hématies

Liste des tableaux

Tableau I: Interprétation des marqueurs virologiques.....	19
Tableau II: Performances analytiques des TDR pour la détection de l'AgHBs.....	22
Tableau III: Effets indésirables.....	30
Tableau IV: Répartition des patients selon le service de provenance.....	46
Tableau V: Répartition des patients selon la profession.....	47
Tableau VI: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg totalement servies par rapport au nombre total d'ordonnance reçues.....	49
Tableau VII: Raisons pour lesquelles les ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg ne sont pas totalement servies.....	49
Tableau VIII: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction de la provenance du patient.....	49
Tableau IX: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction de l'accord préalable du patient.....	50
Tableau X: Le prix de cession des officines privées.....	50
Tableau XI: Le prix de cession de la PPM par rapport au prix moyen des officines privées.....	50
Tableau XII: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction de la posologie.....	51
Tableau XIII: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction du service du prescripteur.....	51
Tableau XIV: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction des établissements de santé.....	52

Liste des figures

Figure 1 : Structure du VHB	5
Figure 2: génome du VHB	7
Figure 3: Répartition géographique de l'hépatite B	12
Figure 4: multiplication de l'HBV dans l'hépatocyte	13
Figure 5: Histoire naturelle de l'hépatite B	14
Figure 6: Phases de l'infection chronique par le virus	15
Figure 7: histoire naturelle l'hépatite B chronique.....	16
Figure 8: Les marqueurs biologiques	20
Figure 9: la structure du ténofovir.....	27
Figure 10: organigramme de la Pharmacie Populaire du Mali.....	42
Figure 11: répartition des patients selon le sexe	47
Figure 12: répartition des patients selon la tranche d'âge.....	48
Figure 13 : Représentation graphique selon le stock de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg disponible et utilisable.....	48
Figure 14 : Représentation graphique selon le nombre de boîtes de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg dispensées par mois.....	52
Figure 15: Représentation graphique selon la consommation ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg par structures.	53
Figure 16 : Représentation graphique selon le nombre l'ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg dispensées par mois.....	53

Table des matières

I. Introduction	2
II. Objectif général :	4
Objectifs spécifiques :	4
III. Généralités.....	5
1- Historique	5
2- Caractéristiques fondamentales	5
3. Epidémiologie	8
4. Infection par le virus de l'hépatite B	13
5. Marqueurs biologiques de l'hépatite B.....	17
6. Diagnostic.....	20
7. Traitement	24
IV. Méthodologie	35
1- Lieu de l'étude	35
2- Type et période d'étude	43
3- Population d'étude.....	43
4- Critères d'inclusion.....	43
5- Critères de non inclusion	43
6- Variables.....	43
7- Collectes des données	44
8- Analyses des données	44
9- Aspects éthiques	44
V. Résultats	46
VI. Commentaires et discussion	55
VII. Conclusion et recommandations.....	59
VIII.Références	62
ANNEXES	66
Fiche d'enquête	66
FICHE SIGNALÉTIQUE	69

INTRODUCTION

I. Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'hépatite B est une infection virale qui s'attaque au foie. Elle peut être à l'origine de maladies aiguës ou chroniques. Elle est une infection hépatique potentiellement mortelle causée par le virus de l'hépatite B (VHB). Elle représente un problème majeur de santé publique. Elle peut prendre une forme chronique et exposer les malades à un risque important de décès par cirrhose et cancer hépatique[1]. On estime à 2 milliards le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB), dont plus de 350 millions deviennent des porteurs chroniques[2]. En 2015, 887 000 personnes sont décédées des suites d'une infection par l'hépatite B notamment de cirrhose ou de cancer du foie[1].

L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus touchées avec l'Asie orientale[3]. En Afrique cette séroprévalence est variable selon les pays. Ainsi en Afrique Subsaharienne elle est de 8 à 20% et de 13,5% en Egypte[4].

Au Mali, l'étude menée par Coulibaly, portait sur 4466 patients dépistés au service sérologie immunologie de l'Institut Nationale de Recherche en Santé Publique (INRSP) de 1997 à 2006. La sérologie AgHBs a été positive chez 1111 personnes soit 24,9% dont 408 femmes soit 36,7% et 703 hommes soit 63,3%[5]. Une autre étude effectuée par Dembélé sur les scolaires de la région de Sikasso, Koulikoro et Bamako donnait une séroprévalence globale de l'infection par le VHB dans son échantillon de 17,37%. La prévalence la plus élevée était observée chez les scolaires de Sikasso suivis de ceux du District de Bamako et Koulikoro avec respectivement 23,15% ; 14,95% et 13,68%[6]. Malgré cette prévalence élevée la prise en charge pose problème car dans le contexte africain, les données générées en Côte d'Ivoire, en Ouganda et au Sénégal mettent en évidence les mêmes facteurs liés à l'inobservance : manque de moyens financiers, rupture de stock à la pharmacie, effets secondaires des médicaments, déplacements ou voyages, influence négative de l'entourage et aggravation de l'état clinique[7]. Pour répondre au besoin en médicament de tous les maliens, la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) fut créée le 05 octobre 1960 suivant l'ordonnance n°18/P-GP comme société et entreprise d'Etat ; deux (2) semaines après la proclamation de l'indépendance du Mali. Elle a été érigée depuis le 11 juin 1993 en Etablissement Public à Caractère Industriel et Commercial (EPIC) suivant la loi n°93-032/AN-RM.

La PPM assure l'achat, l'approvisionnement et la distribution des médicaments essentiels sur l'ensemble du territoire national.

Le montant des importations de la PPM s'élève à 6 Milliards de FCFA dont 90% des importations sont des génériques en DCI. En outre elle commercialise aussi des consommables médicaux et des vaccins[8].

L'OMS préconise la prescription du ténofovir dans le traitement par voie orale de l'hépatite B. Cependant cette molécule est protégée par un brevet jusqu'en 2018 dans la plupart des pays à haut revenu ce qui élève le coût du traitement annuel de 400 à 1500 dollars (US \$) soit 226.256 à 848.460 FCFA[1]. Cette production et l'importation du ténofovir générique ont été rendues possible par l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) comme stipule : L'usage d'une licence obligatoire suppose dans un pays l'existence de capacités de production domestiques pour pouvoir formellement autoriser la fabrication locale de copies de médicaments brevetés à des prix plus abordables. Dans son article 31f, l'accord ADPIC dispose en effet que la licence obligatoire « sera autorisée principalement pour l'approvisionnement du marché intérieur du Membre qui a autorisé cette utilisation » (OMC, 1994). Cette disposition limite donc le recours aux licences obligatoires dans les pays en développement pourvus de capacités de production limitées, voire inexistantes dans le secteur pharmaceutique.

C'est pourquoi, la conférence ministérielle de l'OMC organisée à Doha en 2001 a commandé aux États-membres de trouver une solution avant la fin 2002 (paragraphe 6) (OMC, 2001). En août 2003, le Conseil général de l'OMC a introduit une flexibilité additionnelle autorisant les importations de médicaments sous licence obligatoire. Aussi, depuis 2003 et en application du paragraphe 6 de la déclaration de Doha, l'OMC autorise les pays producteurs de médicaments génériques, comme l'Inde ou le Canada, à exporter des copies de produits brevetés vers des pays dans l'incapacité d'en fabriquer eux-mêmes (OMC, 2003)[9].

Selon le rapport de l'institut national de la statistique du Mali en 2017, la dépense par tête est estimée à 297438 FCFA/an soit 525 dollars (US \$)[10]. Dans nos pays où les populations vivent en dessous de 2 dollars (US \$) /jour, l'accès à ce médicament est très difficile. Dans le souci de répondre au besoin en ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg des malades vivant avec le virus de l'hépatite B, la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) a adopté une nouvelle politique qui consistait à rendre le médicament disponible et à coût raisonnable(7200FCFA) depuis septembre 2017. Cette étude a pour but de faire le bilan de la dispensation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg dans le traitement de l'hépatite B au Mali.

II. Objectif général :

Evaluer la dispensation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg à la Pharmacie Populaire du Mali dans le cadre du traitement de l'hépatite B au Mali.

Objectifs spécifiques :

1. Décrire les caractéristiques socio-démographiques des patients vivants avec l'hépatite B ;
2. Déterminer la disponibilité du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg et le circuit de distribution au niveau de la PPM ;
3. Déterminer l'accessibilité des patients au ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg au niveau des magasins de la PPM.

III. Généralités

1- Historique

En 1967 fut découvert par Baruch S. Blumberg et son équipe, l'antigène Australia dans le sérum d'un aborigène australien. Ensuite, en 1970, Dane et al. observèrent pour la première fois au microscope électronique le virus de l'hépatite B. En 1972, Alter et al. effectuèrent le premier test sérologique de test de dépistage de l'hépatite B, puis en 1976 Maupas et al. Découvrirent le vaccin contre l'hépatite B. En 2004 Zarski et al ont démontré que le virus de l'hépatite B est à ADN. Ce dernier existe sous deux types :

- Virus sauvage dans (AgHBe₊) : 35% ;
- Virus mutant pré-C (AgHBe₋) : 65% [11].

2- Caractéristiques fondamentales

2.1 Classification et structure du virus

Il est classé parmi les *hepadnaviridae* en raison de son tropisme hépatique et de la nature ADN de son génome.

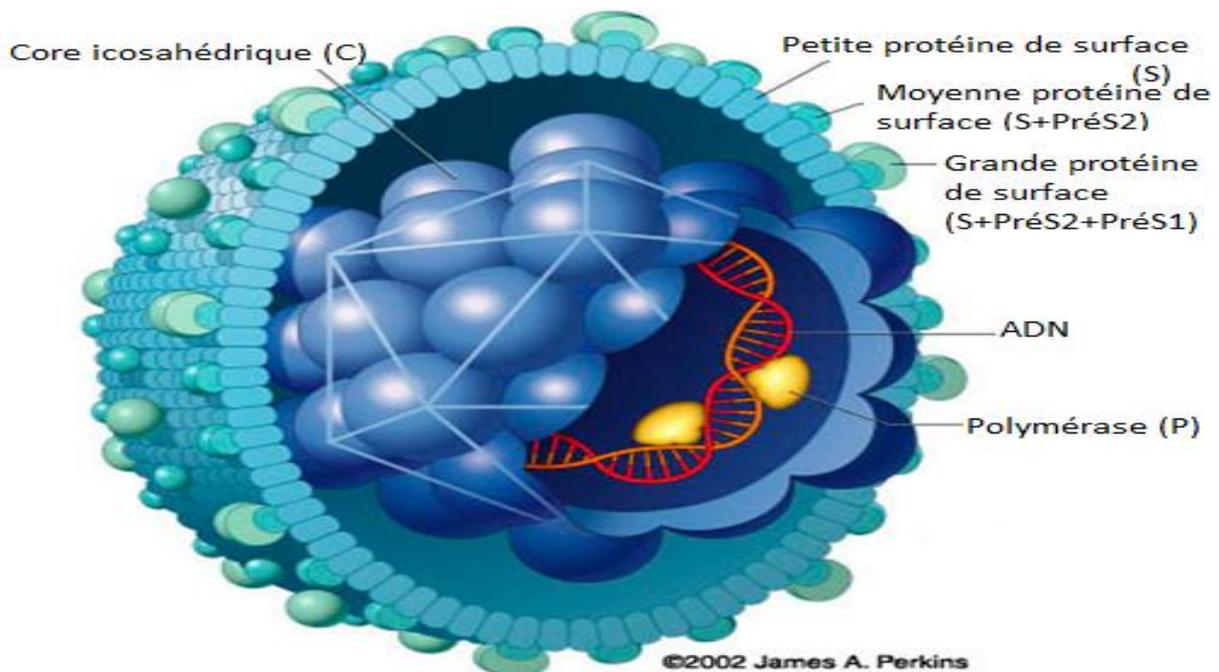


Figure 1 : Structure du VHB [12].

Celui-ci est un ADN circulaire, bi caténaire sur environ $\frac{3}{4}$ de sa circonférence, de petite taille (1,6 millions de Dalton= 3200 paires de bases = le plus petit génome viral humain à ADN), associé à un ADN polymérase ADN-dépendante. La capsidite ou core qui contient le génome est faite d'antigène HBc (c pour capsidite) ; elle a 27 nm de diamètre, elle est entourée d'une enveloppe non membranaire formée de lipides cellulaire et de protéine virale appelée antigène HBs (s pour surface). En cas d'infection les synthèses virales produisent un excès d'antigène HBs qui s'auto-assemblent en tubules et sphérules de 22 nm de diamètre et dépourvus de génome viral. L'antigène HBc, associé à la capsidite, ne passe pas tel quel dans le sérum mais s'y trouve excrété sous une forme tronquée qui est l'antigène HBe.

Le virus infectant est comme toujours la particule virale complète, appelé particule de Dane, de 42 nm de diamètre, où la nucléocapsidite est entourée d'antigène HBs. Les particules de Dane sont très minoritaires par rapport aux sphérules et tubules d'antigènes HBs en excès (10^8 versus 10^{13} particules /ml de sérum). N'ayant pas d'enveloppe membranaire au sein d'un péplos, le virus est résistant (il résiste à l'éther, à une température de 56° C, pendant 30 minutes) on ne sait pas cultiver l'HBV mais on a réussi à transformer des cellules et /ou à obtenir une forme d'infection productive après transférations par le génome complet du virus.

Pour pallier la petitesse du génome, les protéines virales sont codées dans des cadres de lecture partiellement chevauchants. Ce sont les gènes S pour l'antigène HBs (subdivisé en préS1 et préS2 et S), et le gène C pour l'antigène HBc (subdivisé en préC et C) et pour l'antigène HBe, le gène P pour l'ADN polymérase virale et le gène X pour une protéine transactivatrice. Donc 4 gènes au total[13].

2.2 Génome du virus

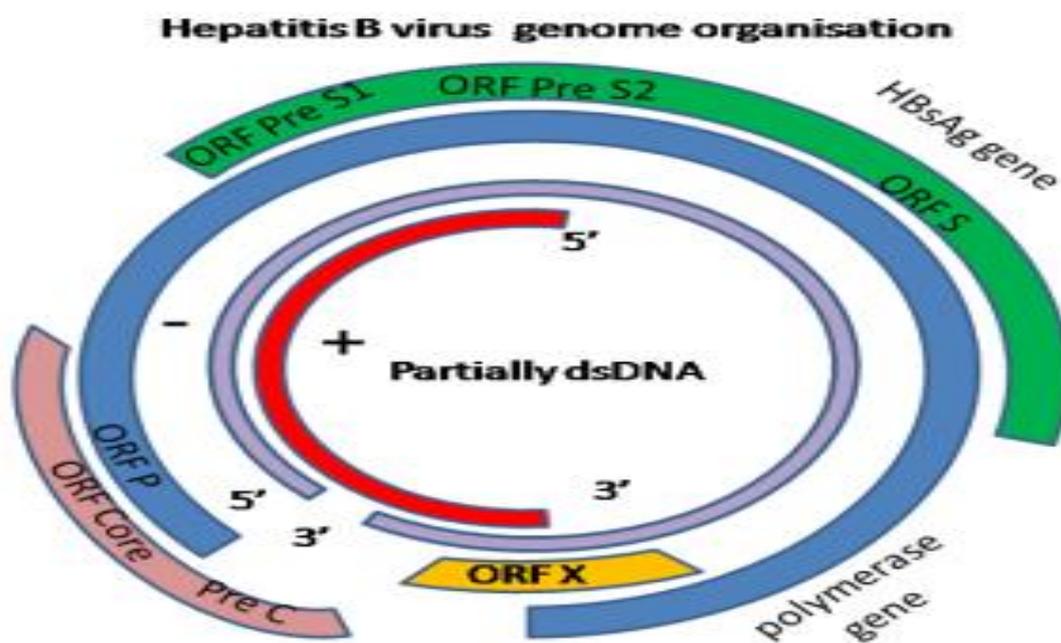


Figure 2: génome du VHB[14].

Le génome du VHB est constitué d'un ADN partiellement double brin (représenté en rouge). Il est associé à la polymérase virale. Il présente des gènes chevauchants qui sont différenciés en 4 régions :

Région S : codant la protéine de surface,

Région C : codant la protéine de capside,

Région P : codant l'ADN polymérase virale,

Région X : dont le rôle est encore mal connu régulation[14].

2.3 Caractères antigéniques

Les quatre gènes S, C, P, X du VHB codent tous pour des protéines dont les plus immunogènes sont l'antigène HBs et l'antigène HBc :

- **L'antigène HBs**

Il possède un déterminant spécifique de groupe « a » constant trouvé dans tous les virus, et divers déterminants de sous-types dont les plus importants sont : adw, ayw, ayr . Des mutations ponctuelles au niveau de la protéine S peuvent entraîner le passage d'un sous- type à un autre, voir la perte de la réactivité avec l'anticorps anti-HBs[6].

- **L'antigène HBc (c core)**

C'est l'antigène de capsid, il est constitué par la polymérisation d'une sous unité peptidique de 22 kDa. Cet antigène est très immunogène et les anticorps produits sont des marqueurs précoces et durables de l'infection. L'AgHBc n'est retrouvé que dans le foie à l'intérieur des noyaux des hépatocytes infectés et dans leur cytoplasme à une concentration moindre. Sa forme soluble, l'AgHBe est retrouvé dans le sérum. L'AgHBe est un marqueur de la multiplication virale, il peut induire les anticorps anti-HBe[6,15].

- **La protéine X**

Elle est un antigène non structural et présent seulement dans les hépatocytes infectés. Cette protéine possède des propriétés transactivatrices sur le génome viral ainsi que sur les gènes cellulaires.

- **L'ADN polymerase**

Elle est associée à l'ADN virale et elle est aussi antigénique[6].

3. Epidémiologie

3.1 Transmission

La transmission du VHB s'explique par :

- la longueur de la phase d'incubation (2 à 6 mois), le sang étant infectant dans la seconde partie de cette phase ;
- le très haut titre infectieux du sang (0,0001ml de plasma peut transmettre le VHB) ;
- le grand nombre de porteurs asymptomatiques ;
- la présence du virus dans tous les liquides biologiques : liquide séminal (sperme), sécrétions vaginales, sueur, larmes, salive, urine (alors que l'infectiosité des selles est négligeable) ;

- la fréquence de l'inoculation inapparente. Le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que le VIH.

3.1.1 les modes de transmissions[16].

Il existe 4 principaux modes de transmission :

- parentéral ;
 - sexuel ;
 - périnatal ou mère enfant ;
 - Les contacts dans la famille ou dans une collectivité. La transmission se fait le plus souvent par le partage d'objets de toilette ou par lésions cutanées.
- **La transmission parentérale[16].**

La transmission du virus de l'hépatite B par voie parentérale existe dans toutes les zones d'endémie.

Les sources d'infection sont le sang, les produits sanguins et dérivés, ainsi que le matériel souillé (aiguilles, bistouris, tout matériel médical et dentaire piquant ou tranchant utilisé par les soignants).

Elle se fait :

- par la transfusion du sang et de ses dérivés. Pour chaque donneur il faudrait pouvoir rechercher l'antigène HBS, l'anticorps antiHBC et doser les ALAT. Ce mode de transmission explique la forte prévalence chez les hémophiles ;
- par piqûres : Dans ce dernier cas, on peut distinguer la transmission par les aiguilles lorsqu'elles ne sont pas à usage unique ou lors de certaines pratiques (toxicomanie, tatouage, acupuncture, scarifications, piercing des oreilles...) ;
- la transmission accidentelle. Ce mode de transmission explique la contamination du personnel de santé.

Le taux de transmission par piqûre est évalué entre 7 et 30 %. L'hépatite B constitue l'une des infections professionnelles les plus importantes dans les professions médicales et paramédicales.

➤ **La transmission sexuelle**[16].

La présence du VHB dans le liquide séminal et les sécrétions vaginales explique que l'hépatite B soit une maladie sexuellement transmissible. Elle survient lors du contact avec des muqueuses fragiles, du sperme, des sécrétions vaginales ou des menstruations des porteurs du virus de l'hépatite B. Le risque d'infection augmente avec le nombre de partenaires sexuels, le nombre d'années d'activité sexuelle et la présence ou non d'autres maladies sexuellement transmissibles. La transmission se fait soit par des sujets atteints d'infections aiguës, soit par des porteurs chroniques, mais la plupart du temps, ces infections sont transmises par des personnes hétérosexuelles ou homosexuelles qui ignorent leur état d'infection. Bien que la transmission sexuelle existe dans toutes les zones d'endémie, elle représente l'une des voies d'entrée les plus importantes de l'hépatite B dans les zones à faible endémie.

➤ **La transmission périnatale**[16].

La transmission périnatale ou verticale, qui se fait d'une mère infectée vers son enfant, est la voie la plus redoutable car, parmi les personnes en contact avec le virus, ce sont les nouveau-nés qui présentent le risque le plus important de devenir des porteurs chroniques. Près de 95 % des transmissions périnatales se font lors de l'accouchement et du post partum. La transmission est due soit au fait que la mère est une porteuse chronique de l'hépatite B, soit parce qu'elle a déclaré une infection aiguë pendant sa grossesse. Dans ce dernier cas, plus la maladie survient tard dans la période de la grossesse, plus le risque de transmission est important. Le risque de transmission est fonction du statut répliatif de la mère lié à la présence de l'antigène " e " (AgHBe) dans le sérum. Le risque de transmission est en corrélation directe avec la présence de l'antigène " e " dans le sérum. Ainsi, les mères AgHBe positives transmettent le virus de l'hépatite B dans 70 à 90 % des cas. Au moins 90 % de ces enfants seront des porteurs chroniques.

3.1.2 Les groupes à risque[16].

La connaissance des modes de transmission du virus de l'hépatite B permet d'identifier les personnes ayant un risque élevé d'être infectées par ce virus. Ceci permet de prendre des mesures préventives à leur endroit.

Dans les pays de haute endémicité, la majorité de la population est infectée soit à la naissance, soit pendant l'enfance ; plus de 60 à 70 % des infections se font chez les nouveau-nés ou les enfants à bas âge. Une minorité est susceptible de s'infecter plus tard dans leur vie.

Dans les pays à faible endémicité, l'infection par le VHB (considérée comme une maladie infectieuse importante), survient principalement chez les adolescents et les jeunes adultes. Des études ont identifié certaines populations comme courant un risque plus élevé que d'autres, en raison de leur profession, de leur mode de vie ou de leur état général (maladie en cours).

Ces populations à risque sont, dans la plupart des pays, les suivantes :

- les personnels de santé ;
- les toxicomanes ;
- les personnes ayant des partenaires sexuels multiples ;
- les personnes regroupées dans des centres de soins (handicapées, internées ..) ;
- les malades transfusés (hémophiles...) ;
- les nouveau-nés des femmes enceintes infectées par le VHB[16].

3.2 Répartition géographique[17].

- **Les régions de faible endémicité** ou moins de 2 % de la population générale a une infection chronique. Elles sont représentées essentiellement par l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du Nord et le Japon.

- **Les régions d'endémicité moyenne** ou 2 à 7 % de la population générale est porteuse d'une infection chronique, recouvrent le pourtour méditerranéen, l'Europe de l'Est et l'Amérique Latine.

- **Les régions de forte endémicité** ou plus de 8 % de la population générale à une infection chronique sont essentiellement les pays en voie de développement (Afrique, Chine, Asie du Sud-est)[17]. Le Mali est dans la région de forte endémicité avec une prévalence estimée à 13,07[18].

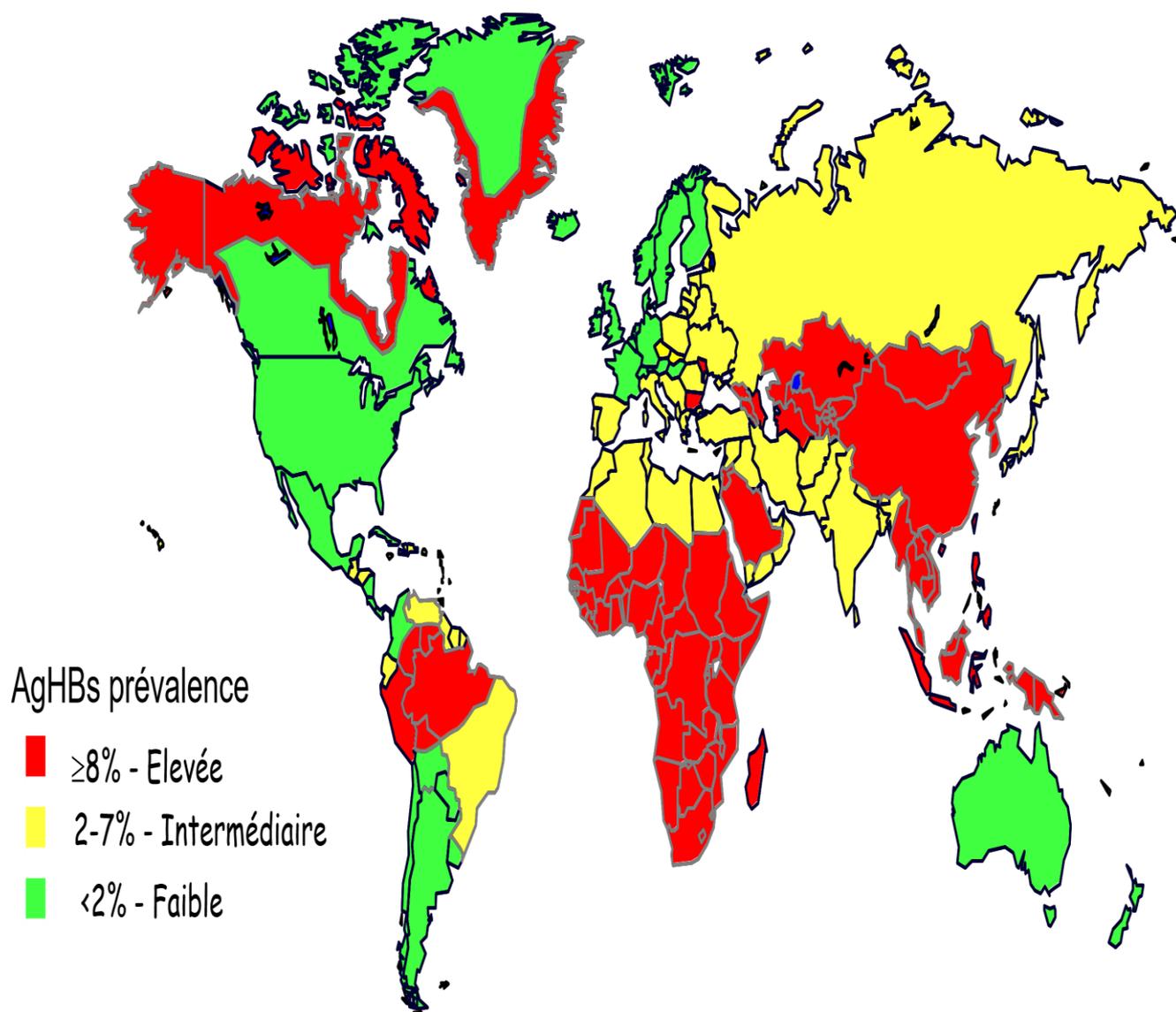


Figure 3: Répartition géographique de l'hépatite B[19].

4. Infection par le virus de l'hépatite B

4.1 Physiopathologie

4.1.1 Multiplication

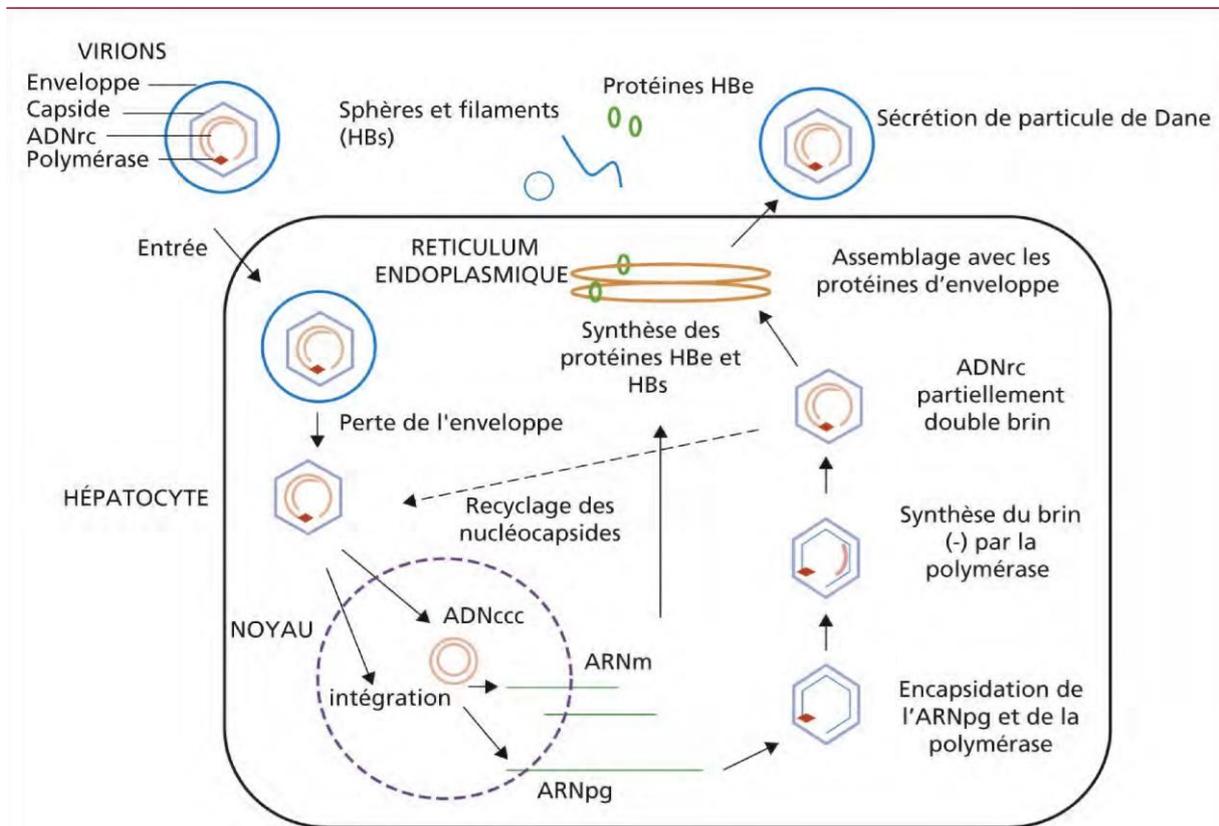
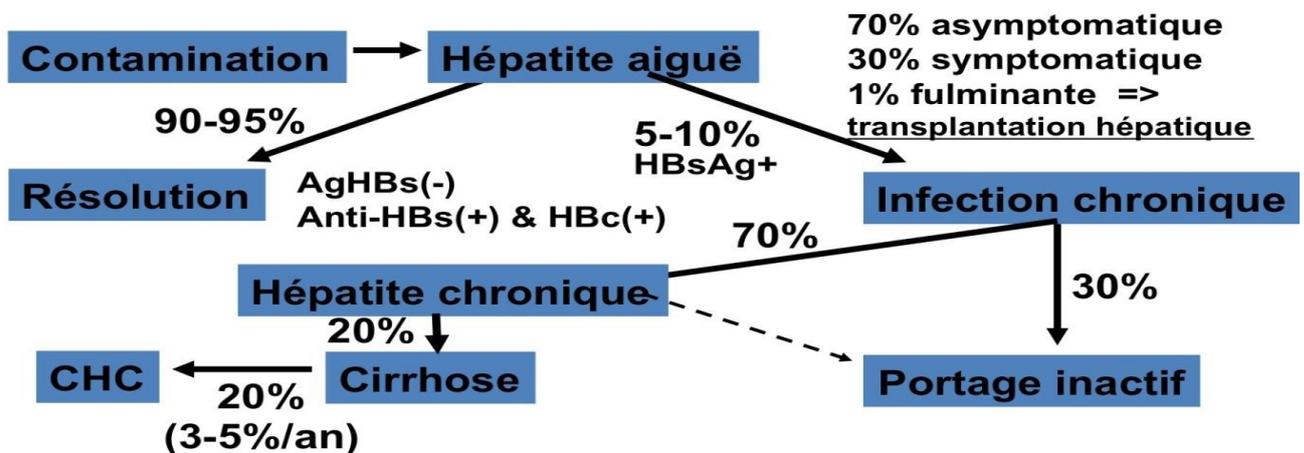


Figure 4: multiplication de l'HBV dans l'hépatocyte[20].

Le virion reconnaît et s'attache à l'hépatocyte. Le récepteur cellulaire du virus n'est actuellement pas identifié. L'entrée du virus dans la cellule se fait par endocytose entraînant la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme. La nucléocapside migre vers le noyau grâce à des signaux de localisation nucléaire portés par l'antigène HBc. Il y a alors pénétration de l'ADN du VHB dans le noyau. Par un mécanisme encore mal connu, l'ADN asymétrique ouvert (le brin court du génome viral) présent dans la particule, devient double brin circulaire fermé de façon covalente dans le noyau. On parle alors d'ADNc cc (Covalent y Closed Circular DNA). L'ADNc cc s'associe à des histones cellulaires pour former un « mini chromosome », l'ADN est à ce moment superenroulé. Un ARN pré-génomique est transcrit par une ARN polymérase II cellulaire à partir du brin L- de cet ADN superenroulé. Cet ARN pré-génomique synthétisé migre dans le cytoplasme et sert de matrice pour la synthèse de l'antigène HBc et de la polymérase. En parallèle, les différents ARNm viraux sont traduits en

protéines virales. L'assemblage des virions commence : le brin long d'ADN est synthétisé dans la capsidie par un processus de transcription inverse par l'ADN polymérase virale (étape apparentée au cycle de réplication des rétrovirus). La synthèse du brin court S+ débute ensuite à partir du brin L- d'ADN qui vient d'être formé. Les nucléocapsides sont enveloppées à la surface de l'hépatocyte. Les particules virales infectieuses sont sécrétées à leur tour[14].

4.1.2 Clinique[21].



D'après Pol S., Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B; press med 2006; 35; 308-16

Figure 5: Histoire naturelle de l'hépatite B

- Hépatite aiguë B

L'incubation est longue, de 6 semaines à 4 mois.

L'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë plus ou moins sévère, voire fulminante, une hépatite chronique qui peut être active avec un risque d'évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire (CHC).

La proportion de cas symptomatiques de l'hépatite aiguë B augmente avec l'âge alors que le risque de passage à une infection chronique diminue (**figure 5**). En effet, lorsqu'elle a lieu à la naissance ou durant la petite enfance, l'infection par le VHB entraîne en règle générale une hépatite aiguë asymptomatique mais est associée à un risque élevé (supérieur à 90 % à la naissance et à 30 % à l'âge de 4 ans) d'évolution vers une infection chronique

Inversement, lorsqu'elle a lieu après 5 ans, l'infection par le VHB peut entraîner une hépatite aiguë symptomatique (30 à 50 % des cas) et est associée à un risque faible d'évolution vers une infection chronique (5 à 10 %). L'hépatite fulminante est rare (entre 0,1 et 1 % des cas symptomatiques).

Une fois le diagnostic d'hépatite fait, l'infection par le VHB est évoquée sur la notion de contagion ou de groupe à risque.

Le diagnostic est affirmé par la présence de l'antigène HBs. Les anticorps anti-HBc de type IgM sont présents au cours de l'hépatite aiguë B mais peuvent l'être aussi au cours des réactivations des hépatites chroniques B.

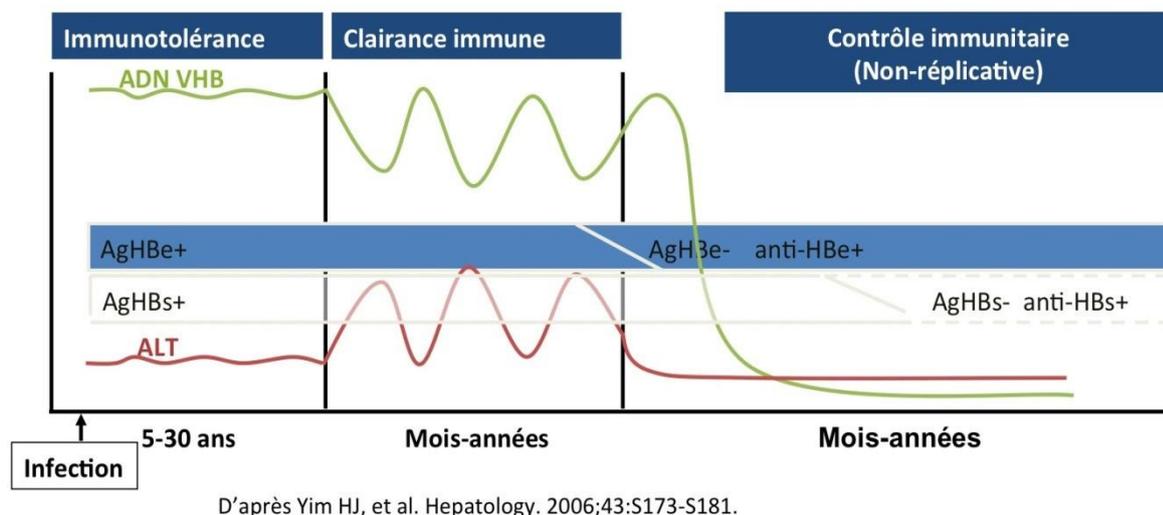


Figure 6: Phases de l'infection chronique par le virus

- Hépatite chronique B

L'infection chronique est définie par un antigène HBs positif persistant plus de 6 mois. Elle est en règle générale asymptomatique (jusqu'au stade de complication : cirrhose décompensée, CHC) en dehors d'une asthénie chronique qui peut être présente ; cela explique pourquoi la plupart des porteurs chroniques du VHB ne sont pas diagnostiqués et ne sont donc pas pris en charge ou traités. Ainsi, la maladie évolue le plus souvent silencieusement et est découverte tardivement soit de manière fortuite soit au stade de cirrhose à l'occasion d'une complication.

Schématiquement, l'hépatite chronique B est caractérisée par 3 phases (**figure 6**) :

- une première phase dite de « tolérance immunitaire » définie par une forte réplication d'un VHB sauvage (ADN VHB supérieur à 8 log UI/mL, antigène HBe détectable, anticorps antiHBe indétectables) et une faible activité de l'hépatite chronique (transaminases normales et lésions histologiques absentes ou minimales) ;
- une deuxième phase dite de « clairance immunitaire » définie par une réplication d'un VHB sauvage (ADN VHB inférieur à 8 log UI/mL, antigène HBe détectable, anticorps anti-HBe indétectables) et une forte activité de l'hépatite chronique (transaminases élevées et activité histologique prononcée, fibrose hépatique dont la sévérité dépend de la durée de cette phase). La proportion de patients passant à la phase suivante est de l'ordre de 10 % par an ;

une troisième phase dite « non répliquative » définie par une faible réplication d'un virus mutant (antigène HBe indétectable, anticorps anti-HBe détectables, ADN VHB inférieur à 2 000 UI/mL stable dans le temps) et l'absence d'activité de l'hépatite chronique (transaminases normales et absence de lésions d'activité histologique). Le degré de fibrose hépatique résiduel dépend de la durée de la deuxième phase. Les patients avec une fibrose hépatique extensive ou une cirrhose séquellaire sont à risque de développer une complication (CHC). Cette troisième phase se termine par une perte de l'Ag HBs (la fréquence est de l'ordre de 1 % par an) puis

Environ 40 % des patients n'arrivent pas à résoudre leur infection chronique par le VHB et développent une hépatite chronique à virus mutant (Ag HBe indétectable, anticorps anti-HBe détectables, transaminases élevées, ADN VHB supérieur à 2 000 UI/mL) (**figure 7**).

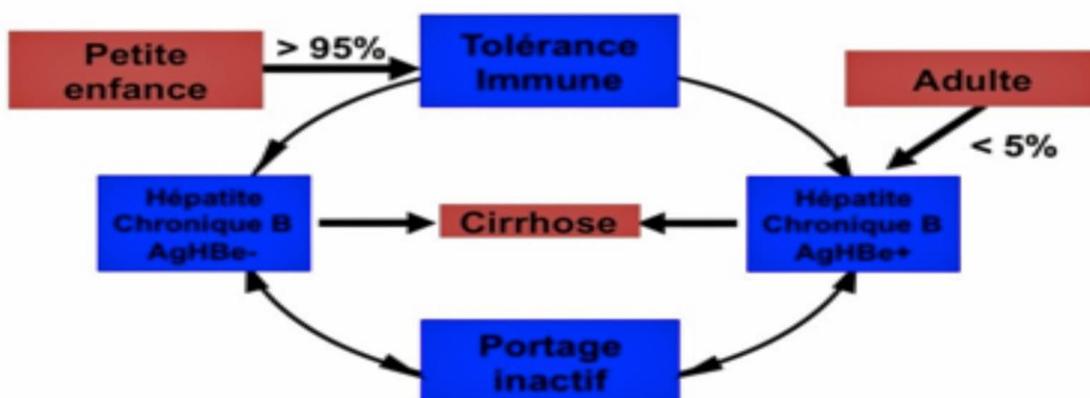


Figure 7: histoire naturelle l'hépatite B chronique [21].

La prescription d'immunosuppresseurs expose les patients atteints d'hépatite B, même ceux avec une hépatite B résolue, au risque de réactivation virale, parfois mortelle [21].

4-1-3 Evolution[5,15].

Evolution vers la cirrhose : La cirrhose représente environ 20% des évolutions naturelles des hépatites chroniques.

Evolution vers l'hépatocarcinome : Le virus de l'hépatite B est un puissant carcinogène. Le risque de développer un hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les porteurs du virus de l'hépatite B. On déclare 530 000 cas de carcinome hépatocellulaire par an, dont 82% sont causés par une hépatite virale, et dont les deux tiers sont des hépatites B[5,15].

5. Marqueurs biologiques de l'hépatite B

5.1 Marqueurs non spécifiques

- **Transaminases :**

L'élévation des transaminases (ALAT et ASAT) permet de mettre en évidence une cytolyse hépatite. Leur valeur est entre 10 et 100 fois supérieures à la normale dans les hépatites aiguës. Au cours de l'hépatite chronique l'élévation est modérée (1 à 5 fois à la normale). L'ALAT est presque toujours supérieure à l'ASAT en l'absence de cirrhose, l'inverse se produit si c'est la cirrhose[15,22].

- **Taux de prothrombine :**

Ce taux est abaissé lors de l'hépatite sévère, (TP < 50%). Un taux < 30% définit l'hépatite fulminante. La Vitesse de Sédimentation des Hématies (VSH) est élevée et le taux de lymphocytes est abaissé en cas d'hépatite sévère[15].

5.2 Marqueurs spécifiques

➤ **Les Antigènes[6,23,24,25].**

Antigène HBs : La présence de l'AgHBs dans le sang signale l'infection par le VHB. Il est détectable dans le sérum des sujets infectés entre 2 et 6 semaines après contamination. La persistance au-delà de six mois de l'AgHBs témoigne une infection chronique[6,23,24]. Sa négativation dans le sérum permet de prédire une évolution favorable à la guérison[6,22].

Antigène HBc : Il est le témoin de la réplication virale dans le tissu hépatique d'un sujet atteint du VHB. Il n'est pas trouvé tel quel dans le sérum.

Antigène HBe : détectable dans le sérum, sa présence témoigne une phase de réplication virale intense et d'une contagiosité importante[24,25]. La persistance de cet antigène plus d'un mois est un indice précoce de passage à la chronicité[26].

ADN et ADN polymérase : sont aussi des marqueurs de la réplication virale. L'ADN viral circulant associé aux particules virales infectieuses est mis en évidence par des techniques d'hybridation moléculaire.

➤ **Les Anticorps**

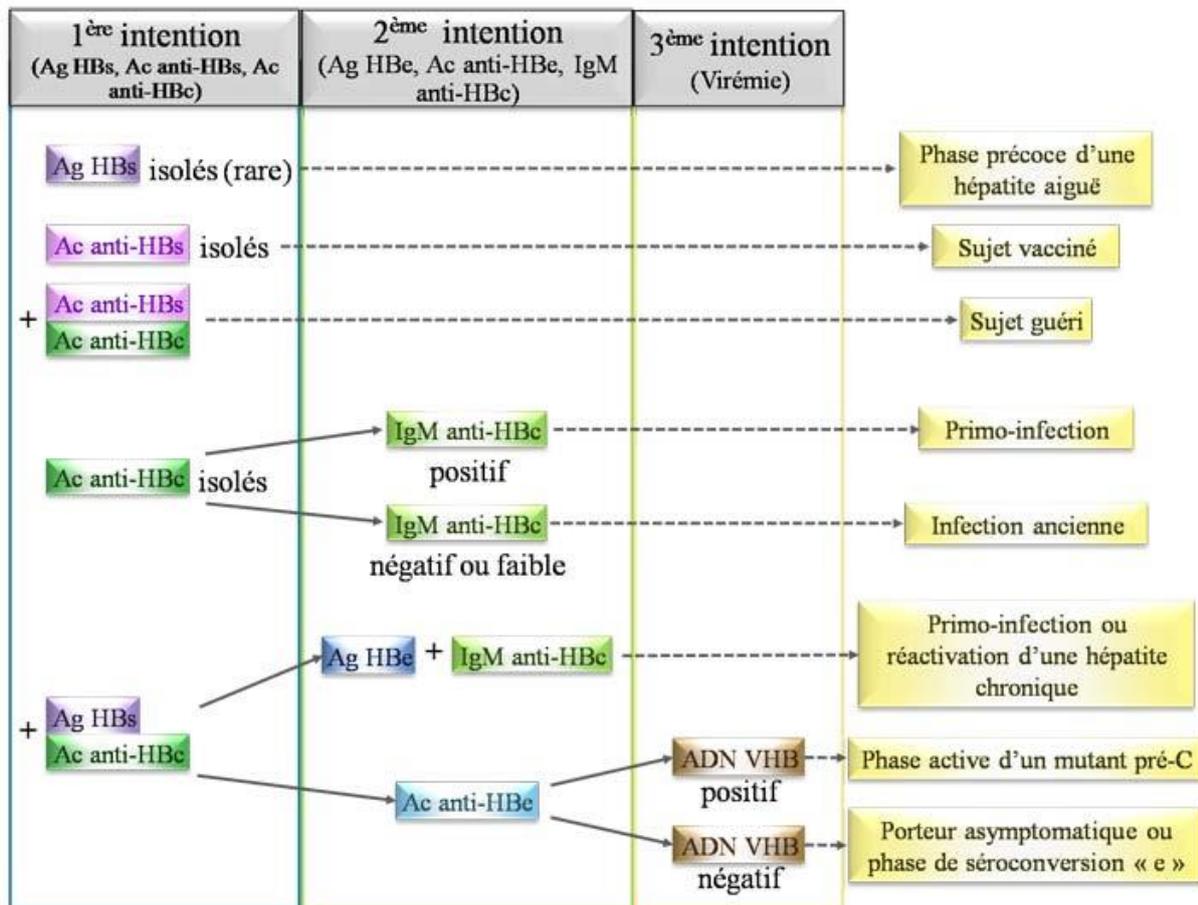
Anticorps anti-HBs : Au cours d'une hépatite aiguë l'anti-HBs devient détectable lorsque l'AgHBs disparaît. Il confère une immunité protectrice vis-à-vis d'une réinfection par le VHB. Son apparition signe l'arrêt de la réplication virale et témoigne une infection ancienne en absence de vaccination[22].

Anticorps Anti-HBc: C'est un marqueur très précoce de l'infection. Associé à l'AgHBs, il traduit une infection en cours[27].

Ils sont de deux types : IgM Anti-HBc et IgG Anti-HBc, ce qui permet de dater l'infection. L'IgM Anti-HBc détectable pendant la phase pré-ictérique est le témoin d'une infection récente. Les IgG Anti-HBc témoignent une infection ancienne, ils persistent pendant des années voire toute la vie[6,24,25].

Anticorps Anti-HBe : Il apparaît dans le sérum quand l'AgHBe n'est plus détectable. Sa présence dans le sérum témoigne l'absence de réplication virale. Cependant certains sujets anti-HBe positifs peuvent avoir une infection virale active surtout si l'AgHBs ou l'ADN virale existe dans l'hépatocyte[22,27].

Tableau I: Interprétation des marqueurs virologiques[28].



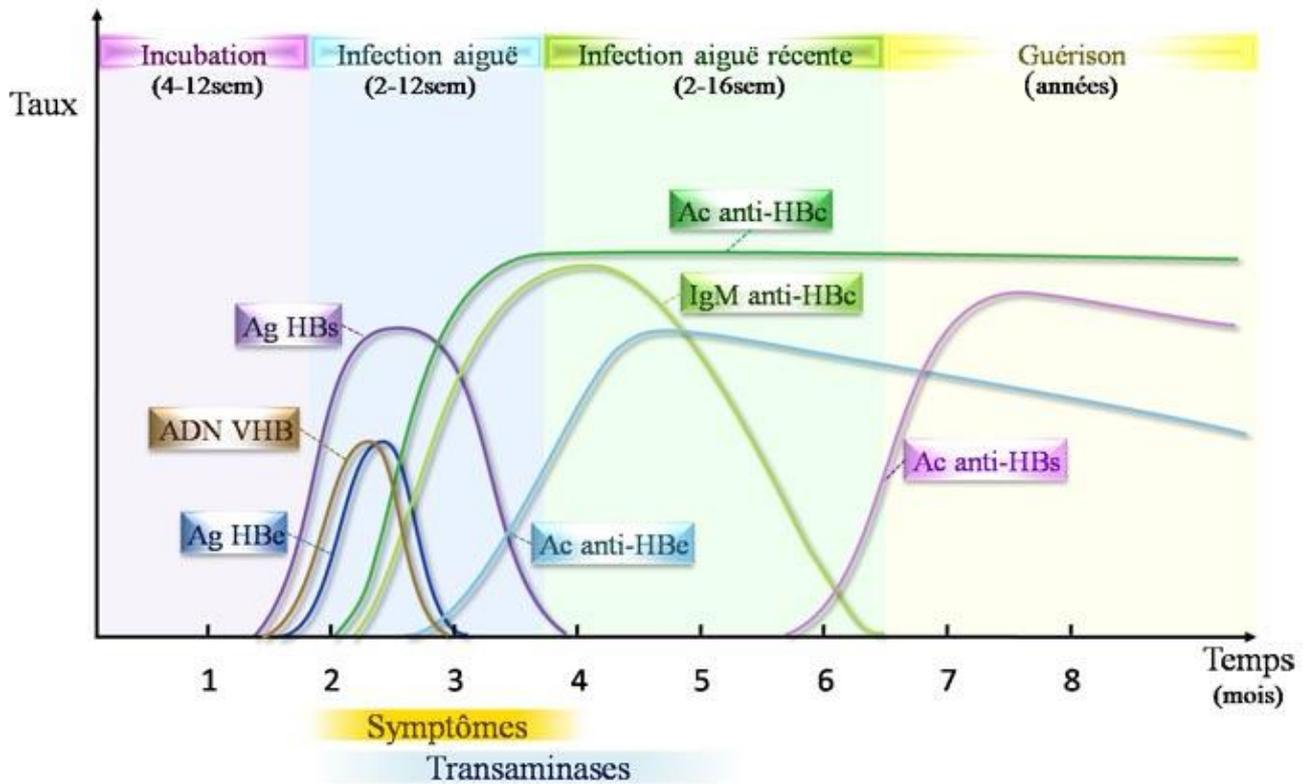


Figure 8: Les marqueurs biologiques[28].

6. Diagnostic

La gravité de l'infection par le VHB est essentiellement liée à l'évolution possible de l'hépatite chronique vers la cirrhose et l'hépatocarcinome. Le diagnostic repose largement sur la sérologie.

6.1 Signes cliniques d'orientation

L'examen clinique, chez un porteur chronique de l'hépatite B, est normal, si ce n'est l'existence d'une asthénie modérée dans certains cas. Dans le cas d'une hépatite chronique active, certains symptômes peuvent apparaître. Ce sont une petite fièvre, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate (hépatomégalie et/ou splénomégalie), des poussées ictériques (symptômes d'allure pseudo-grippale: céphalées, douleurs articulaires et musculaires, mais aussi nausées, diarrhée, urines foncées) et des manifestations extra-hépatiques, dues aux dépôts de complexes immuns (ex : péri artérite noueuse)[5,15].

6.2 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur différents types d'examens :

- **Examen direct du virus au microscope électronique ou à fluorescence**

La particule de Dane, les structures des constituants sphériques ou tubulaires peuvent être mises en évidence à partir du sérum par microscopie électronique ou par marquage des antigènes de surface avec des anticorps fluorescents. Le VHB n'est pas cultivable. La mesure du taux ALAT et ASAT renseigne sur la cytolysé hépatique.

- **La détection des antigènes et anticorps**

Il s'agit des :

- **anticorps**: anti-HBs, anti-HBe, IgM et IgG anti-HBc
- **antigènes** : HBs et HBe

La détection des antigènes viraux et des anticorps spécifiques dans les fluides biologiques est fondée sur l'utilisation des tests immuno-enzymatiques de type ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Ces tests sont appelés « sandwich » car l'antigène ou l'anticorps recherché est pris en « sandwich » entre deux anticorps lorsqu'il s'agit d'un antigène ou entre un antigène et un anticorps lorsqu'il s'agit d'un anticorps. Les méthodes immuno-enzymatiques sont faciles à utiliser, automatisables et, de ce fait, permettent de traiter un grand nombre d'échantillons. Elles sont en outre peu coûteuses.

Outres les méthodes automatisables, il existe aussi des tests de diagnostics rapides (TDR) pour la détection de l'AgHBs à partir de sérum ou plasma. De nombreuses trousse sont disponibles : Determine HBsAg Assay (Inverness Medical Professional Diagnostics), VIKIA HBsAg (BioMérieux), Virucheck HBsAg (Orchid Biomedical Systems), Cypress HBsAg Dipstick (Cypress Diagnostics), Hexagon HBsAg (Human GmbH), et une trousse en développement DRW-HBsAg Assay (Diagnostics for the Real World)[6,15,23,29].

Tableau II: Performances analytiques des TDR pour la détection de l'AgHBs[15].

Trousses	Vol. Lecture	Sensibilité (IC95%)*	Spécificité (IC95%)*
Determine™ HBsAg	50µL 15 min	97,8% (94,2-100)	100% (99,2-100)
Virucheck® HBsAg	100µL 15min	95,6% (91,4-99,8)	98,2% (95,6-99,9)
Hexagon® HBsAg	250-500µL 10min	95,6% (91,4-99,8)	96,3% (92,8-99,9)
Cypress HBsAg Dipstick®	250-500µL 20min	96,7% (93,0-100)	96,3% (92,8-99,9)

*200 échantillons testés

- **La détection/quantification de l'ADN du virus :**

Différentes méthodes de biologie moléculaire permettent la détection et la quantification de l'ADN du VHB dans les liquides biologiques afin d'évaluer le niveau de la réplication virale. Deux types de techniques d'amplification peuvent être utilisées pour quantifier l'ADN du VHB : les méthodes d'amplification de la cible, de type Polymérase Chain Réaction (PCR) et les méthodes d'amplification du signal, comme la capture d'hybrides ou la technique des ADN branchés.

Quelle que soit la technique utilisée, l'expression des résultats en unités internationales par millilitre (UI/ml) est indispensable afin d'homogénéiser les résultats entre laboratoires de diagnostic et d'appliquer les résultats des essais thérapeutiques à la pratique clinique.

Les techniques classiques de détection et d'amplification de l'ADN du VHB sont progressivement remplacées dans les laboratoires de virologie par les techniques de PCR dites « en temps réel ». Ces dernières bénéficient d'un intervalle de quantification linéaire étendu, adapté à la mesure des charges virales observées en pratique clinique chez les patients traités ou non traités. Les techniques de PCR en temps réel sont plus sensibles que les techniques de PCR classiques, n'exposent pas au risque de faux positifs liés à des contaminations et ont la possibilité d'être entièrement automatisées, ce qui réduit considérablement le temps d'analyse (moins de 6 heures).

Plusieurs trousse de PCR en temps réel sont d'ores et déjà disponibles : Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan HBV (CAP/CTM, Roche Molecular Systems, Pleasanton, Californie) dont les performances intrinsèques sont satisfaisantes et Real-Art HBV PCR Assay (Qiagen, Hambourg, Allemagne). D'autres trousse sont en cours de développement [29].

Prévention

Outre la vaccination il existe des moyens de prévention non spécifiques parmi lesquels on peut citer : l'application des règles élémentaires d'hygiène au sein des foyers ; l'élimination du don de sang des sujets AgHBs positifs ; l'extension du matériel à usage unique dans les centres de prestation et laboratoires d'analyses biomédicales ; la désinfection immédiate du matériel non jetable à l'eau de javel ou au glutaraldéhyde ; les rapports sexuels protégés.

➤ Vaccination

Depuis 1982, on peut éviter l'infection grâce à un vaccin. Le vaccin contre l'hépatite B ne guérit pas les porteurs chroniques, mais il est efficace de 90 à 95% pour prévenir l'apparition de cet état. Le vaccin anti-VHB est aussi le premier vaccin contre un cancer et le premier vaccin contre une infection sexuellement transmissible[5,15,30].

Un taux d'anticorps anti-HBs protecteurs (10 UI/ml) est obtenu 2 à 3 mois après le début de la vaccination[15,23].

• Schéma de la vaccination anti-VHB

- Trois injections par voie intramusculaire (dans la région deltoïdienne pour les adultes et dans la cuisse pour les nourrissons), la deuxième injection se fait un mois après la première et la troisième se fait 5 mois après la seconde.
- Rappel un an après la première injection.
- Rappels tous les 5 ans.

• Echec de la vaccination

Les non ou faibles répondeurs sont :

- Les personnes âgées : l'efficacité du vaccin décroît avec l'âge (ceci est notable dès 40ans) ;
- Les individus séropositifs au VIH : les personnes immunodéprimées ;
- Les sujets atteints de défaillance rénale chronique ;
- Les individus alcooliques ;

- Les personnes HLA DR3+ ou DR7+: cette non réponse serait due à des défaillances au niveau des cellules T auxiliaires[15,23].

Il faut savoir que le tabagisme et l'obésité sont aussi des facteurs favorisant la non-réponse au vaccin[15].

7. Traitement

L'objectif du traitement est de diminuer la réplication du *VHB* afin de diminuer l'activité de l'hépatite chronique B et ainsi de prévenir la progression de la fibrose. L'arrêt de la progression de la fibrose permet de prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications, en particulier le CHC, ce qui devrait logiquement aboutir à une amélioration de la survie[31].

Il n'existe pas de traitement spécifique contre l'hépatite B aiguë. Les soins visent à préserver le confort du malade et l'équilibre nutritionnel, avec notamment une substitution liquidienne en cas de vomissements et de diarrhée.

L'hépatite B chronique peut être traitée par des médicaments, et notamment par des agents antiviraux oraux. Un tel traitement peut ralentir la progression de la cirrhose, réduire l'incidence des cancers du foie et améliorer la survie à long terme[1]. Il existe actuellement aux États-Unis sept médicaments approuvés pour les adultes atteints d'une infection chronique à l'hépatite B. Ceux-ci incluent 5 types de médicaments antiviraux qui sont pris sous forme de pilule une fois par jour pendant 1 an ou plus. Et il existe 2 types de médicaments immunomodulateurs appelés «interféron» administrés par injection pendant 6 mois à 1 an[32].

- Interférons

Le traitement historique de l'hépatite B chronique reposait en 1992 sur l'utilisation de l'interféron (IFN- α -2b), puis plus tard en 2005 de l'interféron pegylé (IFN-PEG- α -2a)

(PEGASYSR). Son action vise à obtenir l'élimination du virus par le système immunitaire

La durée du traitement est limitée dans le temps. Au rythme d'une injection sous-cutanée par semaine (180 μ g/semaine), les recommandations sont de 6 mois en cas d'AgHBe positif et au moins 1 an en cas d'AgHBe négatif (mutants preC). Ce traitement est efficace dans certains cas, lorsque le patient présente des critères prédictifs de bonne réponse, à savoir : transaminases élevées, charge virale faible, AgHBe positif. La réponse virologique est plus fréquente chez les malades infectés par un virus de génotype A ou B que pour un génotype

ou D. Sa tolérance est médiocre puisqu'il induit de nombreux effets secondaires qui conduisent à un arrêt du traitement dans 10 à 40 % des cas durant les 6 premiers mois. Les plus fréquents sont notamment un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, céphalées, arthralgies, myalgies) en début de traitement, une asthénie, un syndrome dépressif ainsi qu'un dysfonctionnement de la thyroïde ayant tendance à perdurer avec la poursuite du traitement[33].

- Analogues nucléo(t)idiques

Les analogues nucléo(t)idiques (NAs) bloquent la réplication virale en inhibant de façon compétitive l'incorporation des nucléotides lors de l'élongation virale par la polymérase. Ces molécules antivirales vont interagir avec le site catalytique YMDD de la polymérase virale.

On les appelle aussi la classe des inhibiteurs de la transcriptase inverse. Ils sont prescrits sur de longues durées (en général jusqu'à confirmation d'une séroconversion AgHBe et 6 mois après). Ils bénéficient tous d'une administration orale. La plupart ont également une action sur le HIV.[33].

La lamivudine[34].

La lamivudine (Zeffix® ou Epivir® pour les coinfectés VIH) est le premier antiviral à avoir été proposé comme alternative à l'IFN. Elle se présente sous la forme de comprimés et présente plusieurs avantages par rapport à l'IFN. Son effet antiviral est rapide (normalisation des transaminases, diminution de l'activité de l'hépatite et de la fibrose) et sa tolérance est bonne. Mais, à l'arrêt du traitement, la réactivation de l'hépatite est quasi constante en l'absence de séroconversion HBe. Les chances de séroconversion HBe sont faibles : 20 % après un an. Si l'on prolonge le traitement dans l'espoir d'obtenir cette séroconversion, on augmente le risque de provoquer l'apparition de souches virales résistantes associées à une rechute. La fréquence d'apparition d'un VHB résistant est de 24 % après un an de traitement, elle grimpe à 38 % après 2 ans, 50 % au bout de 3 ans, 67 % au bout de 4 ans.

Lorsque l'antigène HBe disparaît au profit de l'anticorps anti-HBe, on poursuit le traitement pendant 3 à 6 mois au minimum afin de diminuer le risque de réactivation. En l'absence de séroconversion HBe, il est conseillé de poursuivre le traitement tant qu'il n'y a pas de résistance virale. Si une résistance apparaît, on peut passer à l'adéfovir, en respectant une période de chevauchement de 3 mois.

L'Emtricitabine (FTC) est similaire à la lamivudine en termes de structure, d'efficacité et de schémas de résistance. Ces deux molécules sont considérées comme interchangeables. Bien qu'ayant une activité anti-HBV prouvée, elle n'est pas approuvée dans le traitement de l'hépatite B chronique. Le dosage efficace pour le VHB est le même que le pour VIH[33].

L'adéfovir[34].

L'adéfovir dipivoxil (Hepsera®) se présente sous la forme de comprimés. La séroconversion HBe avec l'adéfovir dipivoxil est peu efficace, 12 % seulement. Il entraîne, dans la moitié des cas, une normalisation des transaminases et une amélioration de l'état du foie et il est très bien toléré. Il peut donc être prescrit sur de longs temps car il provoque peu de résistances. Après un an de traitement, il n'a pas été noté de mutant résistant. Après 2 ans, on observe une résistance dans 6 % des cas, après trois ans : 11 %. Au bout de cinq ans, le taux est de 28 %. Il est efficace sur les virus résistant à la lamivudine et peut donc être utilisé en remplacement de celle-ci en cas de virus mutant résistant. La durée du traitement n'est pas clairement établie. En cas de séroconversion HBe, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 3 à 6 mois pour diminuer le risque de réactivation à l'arrêt. En l'absence de séroconversion HBe, ou dans le cas d'une hépatite négative pour l'ag HBe, il est recommandé de poursuivre le traitement car en cas d'arrêt, il y a rechute.

L'entécavir

Déjà autorisé aux Etats-Unis, l'entécavir (Baraclude®) a obtenu une AMM européenne et devrait être mis sur le marché français fin 2006. Sa posologie est d'un comprimé par jour et sa tolérance est bonne (presque pas d'effets secondaires). Plus efficace que la lamivudine ou l'adéfovir, il négative la charge virale dans 90 % des cas. Cependant, il n'entraîne une séroconversion HBe que dans une minorité de cas (et, exceptionnellement, une séroconversion HBs) et le traitement doit être prolongé. Comme l'adéfovir, l'entécavir est efficace sur le virus de l'hépatite B résistant à la lamivudine, mais il doit alors être utilisé à une dose plus forte[34].

- La telbivudine

La telbivudine (SEBIVOR®) est un analogue nucléosidique dont l'efficacité est limitée par un fort taux de résistance. Sa tolérance est plutôt bonne mais son utilisation nécessite la surveillance de survenue de neuropathies périphériques¹⁰⁰. Une potentielle activité sur le HIV n'a pas encore été confirmée^[33].

- Ténofovir

Le fumarate de ténofovir disoproxil cp 300mg est un précurseur de l'acide fumarique sous forme de sel du ténofovir, un analogue de l'adénosine inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Le fumarate de ténofovir disoproxil est prescrit pour traiter le VIH et le virus de l'hépatite B chronique (VHB) chez l'adulte^[35].

Structure

Nom commun : fumarate de ténofovir disoproxil

Nom chimique : 9-[(R)-2-[[bis[[[isopropoxycarbonyl]oxy]méthoxy] phosphinyl]-méthoxy]propyl]adénine fumarate (1:1)

Formule empirique : C₁₉H₃₀N₅O₁₀P • C₄H₄O₄

Poids moléculaire : 635,52 Dalton

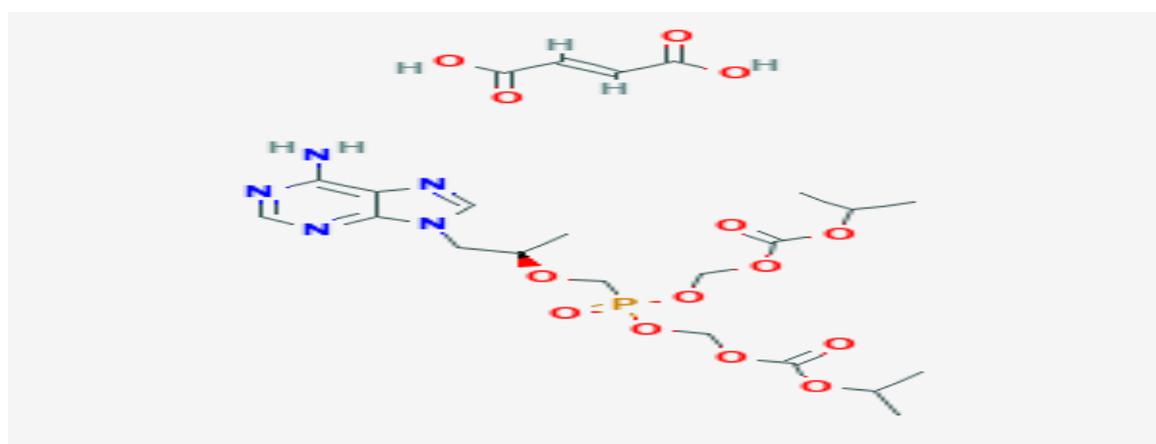


Figure 9: la structure du ténofovir

Indication

Les comprimés pelliculés de ténofovir disoproxil 300 mg sont indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte :

- insuffisance hépatique compensée, avec signes de réplication virale active, élévation persistante du taux d'alanine aminotransférase sérique (ALT) et preuves histologiques d'inflammation active et / ou une fibrose ;
- preuve de l'existence du virus de l'hépatite B résistant à la lamivudine ;
- maladie hépatique décompensée.

Les comprimés pelliculés de ténofovir disoproxil 300 mg sont indiqués dans le traitement de l'hépatite B chronique chez les adolescents de 12 ans.

Il est indiqué dans le traitement du VIH

Posologie

Il est administré à la posologie d'un comprimé par jour[33].

Pharmacocinétique

Absorption

Le ténofovir disoproxil cp 300 mg est un pro-médicament, sous forme de diester soluble dans l'eau, du ténofovir, l'ingrédient actif. La biodisponibilité orale du ténofovir dans chez des patients à jeun était d'environ 25 %. Après administration par voie orale d'une seule dose de 300 mg de ténofovir à des patients infectés par le VIH à jeun, la concentration sérique maximale (C_{max}) est atteinte en 1,0 ± 4,0 heures. La C_{max} et l'ASC sont respectivement de 296 ± 90 ng/mL et de 2 287 ± 685 ng•h/mL.

Distribution

La liaison *in vitro* du ténofovir disoproxil cp 300 mg aux protéines plasmatiques ou sériques humaines est inférieure à 0,7 % et 7,2 % respectivement pour la concentration de ténofovir comprise entre 0,01 et 25 µg/mL. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 1,3 ± 0,6 L/kg et 1,2 ± 0,4 L/kg respectivement après l'administration de ténofovir par voie intraveineuse aux doses de 1,0 mg/kg et 3,0 mg/kg.

Métabolisme

Des études *in vitro* indiquent que le fumarate de ténofovir disoproxil cp 300mg et le ténofovir ne sont pas des substrats des enzymes du CYP450 humain.

Après administration par voie intraveineuse de ténofovir, environ 70 à 80 % la dose se retrouvait dans les urines sous forme de ténofovir inchangé dans les 72 heures suivant l'administration. Après l'administration répétée de doses de 300 mg de ténofovir par voie orale (pris avec des aliments), 32 ± 10 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sur une période de 24 heures.

Excrétion

L'élimination du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Il peut y avoir une compétition pour l'élimination avec d'autres composés également éliminés par voie rénale[36].

Pharmacodynamie

L'activité antivirale *in vitro* du ténofovir disoproxil cp 300 mg contre le VHB a été évaluée dans la lignée cellulaire HepG2 2.2.15. La valeur CE50 pour le ténofovir se situait entre 0,14 à 1,5 μM avec une valeur CC50 (concentration cytotoxique à 50 %) de plus de 100 μM . Le ténofovir diphosphate inhibe la polymérase recombinée de VHB avec un K_i (constante d'inhibition) de 0,18 μM . Une activité additive anti-VHB a été observée dans le cadre d'études *in vitro* associant le ténofovir aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse anti-VHB lamivudine, telbivudine et entécavir. Des effets additifs à légèrement synergiques ont été observés avec l'association de ténofovir et d'emtricitabine.

Tableau III: Effets indésirables[36].

Troubles du système immunitaire	Réaction allergique (y compris l'œdème de Quincke)
Troubles métaboliques et nutritionnels	Acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée
Troubles gastro-intestinaux	Pancréatite, augmentation de l'amylase, douleur abdominale
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Thrombocytopénie
Troubles hépatobiliaires	Stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes du foie (communément AST, ALT, GGT)
Affections des tissus cutanés et sous-cutanés	Éruption cutanée
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifeste par la douleur aux os et contribuant rarement aux fractures), faiblesse musculaire, myopathie
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie proximale rénale, névrite interstitielle (y compris des cas graves), diabète insipide néphrogénique, élévation de la créatinine, protéinurie, polyurie
Troubles généraux et troubles du site d'administration	Asthénie

CONTRE-INDICATIONS

Le ténofovir est contre-indiqué pour les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'un des composants du produit[36].

Ténofovir alafénamide (TAF) (Vemlidy)[37].

Le ténofovir alafénamide est un promédicament phosphonamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate).

Indications et utilisation clinique

Le ténofovir alafénamide est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B chez les adultes présentant une maladie hépatique compensée.

Posologie

Adultes La dose recommandée de ténofovir alafénamide est d'un comprimé par jour pris par voie orale, avec ou sans nourriture.

Mode d'action

Le ténofovir alafénamide pénètre les hépatocytes primaires par diffusion passive et grâce aux protéines de transport OATP1B1 et OATP1B3 impliquées dans la captation hépatocytaire. Le ténofovir alafénamide est surtout hydrolysé par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes primaires, et par la cathepsine A dans les cellules mononuclées du sang périphérique et d'autres cellules cibles du VIH. Le ténofovir intracellulaire se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VHB par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VHB qui entraîne une terminaison de la chaîne de l'ADN.

L'activité du ténofovir est spécifique aux virus de l'hépatite B et de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2). Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, qui comprennent l'ADN polymérase mitochondrial γ ; aucun signe de toxicité n'a été constaté pour les mitochondries in vitro en se basant sur plusieurs essais, y compris des analyses de l'ADN mitochondrial.

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

A la suite de l'administration orale de ténofovir alafénamide dans des conditions à jeun chez des patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, des concentrations plasmatiques maximales de ténofovir alafénamide ont été observées environ 0,48heure après la dose. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC fin du ténofovir alafénamide à l'état d'équilibre étaient de $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$ et de $0,15 \pm 0,06 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivement.

Effet des aliments sur l'absorption orale Par rapport aux conditions à jeun, l'administration d'une dose unique de ténofovir alafénamide avec un repas riche en gras a fait augmenter de 65% l'exposition au ténofovir alafénamide. La différence d'exposition n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente et ténofovir alafénamide peut être administré sans égard aux aliments.

Distribution

La liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques humaines est inférieure à 0,7% et est indépendante de la concentration sur l'écart de 0,01 à 25µg/ml. La liaison du ténofovir alafénamide aux protéines plasmatiques humaines dans les échantillons prélevés au cours des études cliniques était d'environ 80%.

Métabolisme

Le métabolisme est une voie d'élimination majeure du ténofovir alafénamide chez l'homme, représentant >80% de la dose administrée par voie orale. Les études in vitro ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite principal) par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes et par la cathepsine A dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) et les macrophages. In vivo, le ténofovir alafénamide est hydrolysé dans les cellules et forme le ténofovir (principal métabolite), qui se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite actif appelé ténofovir diphosphate. Au cours des études cliniques chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B, une dose orale de 25mg de ténofovir alafénamide dans VEMLIDY a entraîné des concentrations de ténofovir diphosphate 7,6 fois supérieures dans les PBMC et des concentrations plasmatiques de ténofovir 89 % inférieures par rapport à une dose orale de 300mg de fumarate de ténofovir disoproxil dans VIREAD.

Excrétion

Le ténofovir alafénamide est éliminé après avoir été métabolisé en ténofovir. La demi-vie plasmatique médiane respective du ténofovir alafénamide et du ténofovir est de 0,51 heure et de 32,37 heures. L'élimination rénale du ténofovir s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. À la différence du ténofovir, le ténofovir alafénamide n'est pas un substrat pour les protéines de transport rénal OAT1 et OAT3. L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide sous forme inchangée est une voie d'élimination mineure ; moins de 1% de la dose est excrétée dans l'urine. La demi-vie du ténofovir diphosphate, métabolite pharmacologiquement actif, est de 150 à 180 heures dans les PBMC.

Contre-indications

Le ténofovir alafénamide est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section

METHODOLOGIE

IV. Méthodologie

1- Lieu de l'étude

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

Organigramme de la Pharmacie Populaire du Mali

L'organigramme de la Pharmacie du Mali comprend :

- La direction générale ;
- Sept (7) départements centraux : l'approvisionnement, exploitation, la galénique, la finance /comptabilité, l'administration, l'informatique ;
- Seize (16) points de ventes dont :
 - Cinq (5) magasins régionaux érigés au rang de département : Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou, Mopti ;
 - Quatre (4) officines dont trois régionales ;
 - Sept (7) magasins de vente au niveau du district de Bamako pour desservir les structures de santé.

Les activités et l'organisation de chacune de ses structures sont présentées ci-dessous.

➤ La direction générale

La direction générale est composée du Président Directeur Général, de son Secrétariat particulier et la division Audit Interne, le Directeur Général Adjoint et son secrétariat particulier, de la division Assurance Qualité et la division Communication, Marketing et Relations externes

- **Président Directeur Général**

Nommé par décret pris en conseil des ministres, le Président Directeur Général :

- est investi des pouvoirs les plus larges pour engager et représenter la PPM ;
- suit l'exécution des décisions du Conseil d'Administration et les notifie au ministre de la santé et des affaires sociales (MSAS) ;
- responsable de la gestion de la PPM.

- **La division Audit Interne**

Ces activités sont :

- Contrôle de la mise en application des procédures du manuel de procédures, des textes et lois en vigueur au Mali ;
- audit des comptes ;
- mission ponctuelle d'inspection sur demande du Président Directeur Général ;

- **Directeur Général Adjoint**

Nommé par arrêté du ministre de la santé, le Directeur Général Adjoint a pour attributions :

- Le suivi du contrat plan Etat-PPM ;
- la préparation des sessions du Conseil d'Administration ;
- le suivi de l'exécution correcte des clauses des accords PPM/ Partenaires dans le cadre du PRODESS ;
- le suivi de l'état d'exécution des marchés du Ministère de la santé en relation avec la Direction financière ;
- la préparation et la coordination de la réunion mensuelle de direction ;
- le suivi de la commission de réception de la PPM ;
- le suivi, la coordination et l'évaluation du secrétariat général de la PPM ;
- le suivi des relations avec le comité syndical.

- **Assurance Qualité**

Activités sont :

- Présider la commission de réception ;
- Faire l'échantillonnage pour le contrôle qualité ;
- Mise en quarantaine des produits jusqu'à la validation
- Bonnes pratiques de stockage
- Rappel des lots
- Retrait des produits périmés, avariés et rejetés

- **Cellule Communication, Marketing et Relations externes**

- Animer, coordonner, superviser et contrôler les activités ;
- Elaborer les éléments de la politique commerciale et clientèle de l'établissement et veiller à leur Mise en application ;
- Conduire des réflexions stratégiques en matière de développement du chiffre d'affaire et du taux de recouvrement ;
- Etablir des plans généraux en vue de satisfaire les plans de la clientèle ;
- Suivre l'activité de ses collaborateurs directs ;
- Veiller au développement des compétences du personnel sous son autorité;
- Définir et mettre en œuvre la politique commerciale et de marketing ;
- Suivre l'application de la politique commerciale définie par la Direction Générale ;
- Communiquer, animer ; et maintenir une bonne réputation dans le milieu externe ;
- Animer les revues d'activités de sa cellule ;
- Assurer la négociation et la représentation de l'entreprise auprès des partenaires (Co-marketing, Co-promotion, recherche de partenariat...).

➤ **Les sept (7) départements centraux**

- **Le département Approvisionnement**

Activités :

- l'expression et l'estimation des besoins en médicaments et autres produits faisant l'objet d'achat par le département ;

- l'achat de médicaments, de consommables médicaux, de réactifs, de produits chimiques, d'emballages et les matières premières pour la production galénique ;
- la réception des produits des fournisseurs et leur transfert dans les compartiments de stocks ;

Deux (2) divisions : les Achats et la Réception.

- **Le département d'exploitation**

Activités sont :

- La gestion des stocks (stocks centraux et périphériques) ;
- la livraison des points périphériques à partir des points centraux ;
- la vente des produits à partir des officines et des magasins ;

Trois (3) divisions : Gestion des stocks, Expéditions/ Ventes et produits des Programmes et Partenaires

- **Département informatique**

Activités sont :

- L'administration et l'exploitation du réseau ;
- l'exploitation de LOGIPPM : saisies des documents, production des états périodiques des stocks etc.

Deux divisions : réseau et sécurité informatique et développement et gestion des bases de données

- **Le département Galénique**

Activités :

- La formulation des besoins en matières et consommables de production galénique ;
- la réception des transferts et le stockage des matières et consommables galéniques ;
- la préparation des produits ;
- le conditionnement ;
- la vente directe ;

- le transfert des produits finis vers les magasins régionaux.

Deux divisions : Préparation et Conditionnement.

- **Le département Finance et Comptabilité**

Activités sont :

- La tenue de la comptabilité et la production des états financiers ;
- la gestion financière ;
- l'élaboration du budget et son suivi avec les autres départements et directions régionales.

Quatre divisions : Comptabilité générale, Fournisseurs, Salaire et Budget.

- **Le département Administration**

Activités sont :

- La gestion des ressources humaines ;
- la gestion des affaires juridiques ;
- la gestion des relations publiques ;
- la gestion du patrimoine immobilier de la société ;
- la gestion des équipements (groupe électrogène, de la chambre froide, des équipements téléphoniques, etc.) ;
- les acquisitions de matériels et équipements ;
- les achats de fournitures de bureau et mobiliers ;
- la gestion du parc automobile ;
- la gestion de certaines prestations extérieures de services (gardiennage, nettoyage).

Trois divisions : Gestion des ressources humaines, affaires juridiques et moyens généraux et logistique.

Le Magasin Central

- le magasin de réception ;
- les compartiments, on y distingue :

- ✓ Le compartiment A qui est la chambre froide ;
 - ✓ Le compartiment B réservé aux médicaments de spécialité, contraceptifs ;
 - ✓ Le compartiment C affecté aux injectables, médicaments en vrac, et produits galéniques ;
 - ✓ Le compartiment D où sont conservés les matériels et consommables médicaux, c'est également dans ce compartiment que sont stockés les matières premières, emballages et produits consommables utilisés dans les préparations ;
 - ✓ Le compartiment E réservé aux blisters (plaquettes), pommades, sirops, collyres etc. ;
 - ✓ Le compartiment F renferme les solutés
 - ✓ Le compartiment G reçoit les produits anti cancéreux
 - ✓ Le compartiment K : contient les DCI analgésiques et les DCI anesthésiques généraux
 - ✓ Le compartiment ARV : il contient les Antis rétro viraux
 - ✓ Le compartiment PNUD : tous les produits pour le traitement des infections opportunistes liées au VIH/Sida.
 - ✓ Le compartiment H : pour les gros volumes
- Le magasin des matières et consommables, le magasin d'alcool et le magasin de produits finis du Département Galénique ;
- les Magasins Régionaux : ils sont scindés en compartiments distincts gérés chacun par un agent ; et les officines de la PPM.

- **Les départements régionaux**

Ils sont constitués des magasins de Kayes, Koulikoro, Sikasso, Ségou et Mopti. Les autres points de vente, à l'exception de ceux déjà cités tant à l'intérieur des régions que dans le district de Bamako, sont rattachés au département distribution (Bamako).

Activités sont :

- Expression des besoins en médicaments et autres produits du magasin auprès de la direction générale qui le transmet au département intendance
- Réception des transferts et stockage des médicaments ;
- Suivi des stocks des compartiments A et B ;
- Vente des médicaments ;

Un Pharmacien - deux magasiniers - un caissier.

NB : la pharmacie populaire du Mali est en phase de bénéficier de quatre (4) entrepôts modernes (WIB) dont :

Un (1) à Bamako ;

Un (1) à Koulikoro ;

Un (1) à Kayes ;

Et un (1) à Mopti.



PHARMACIE POPULAIRE DU MALI

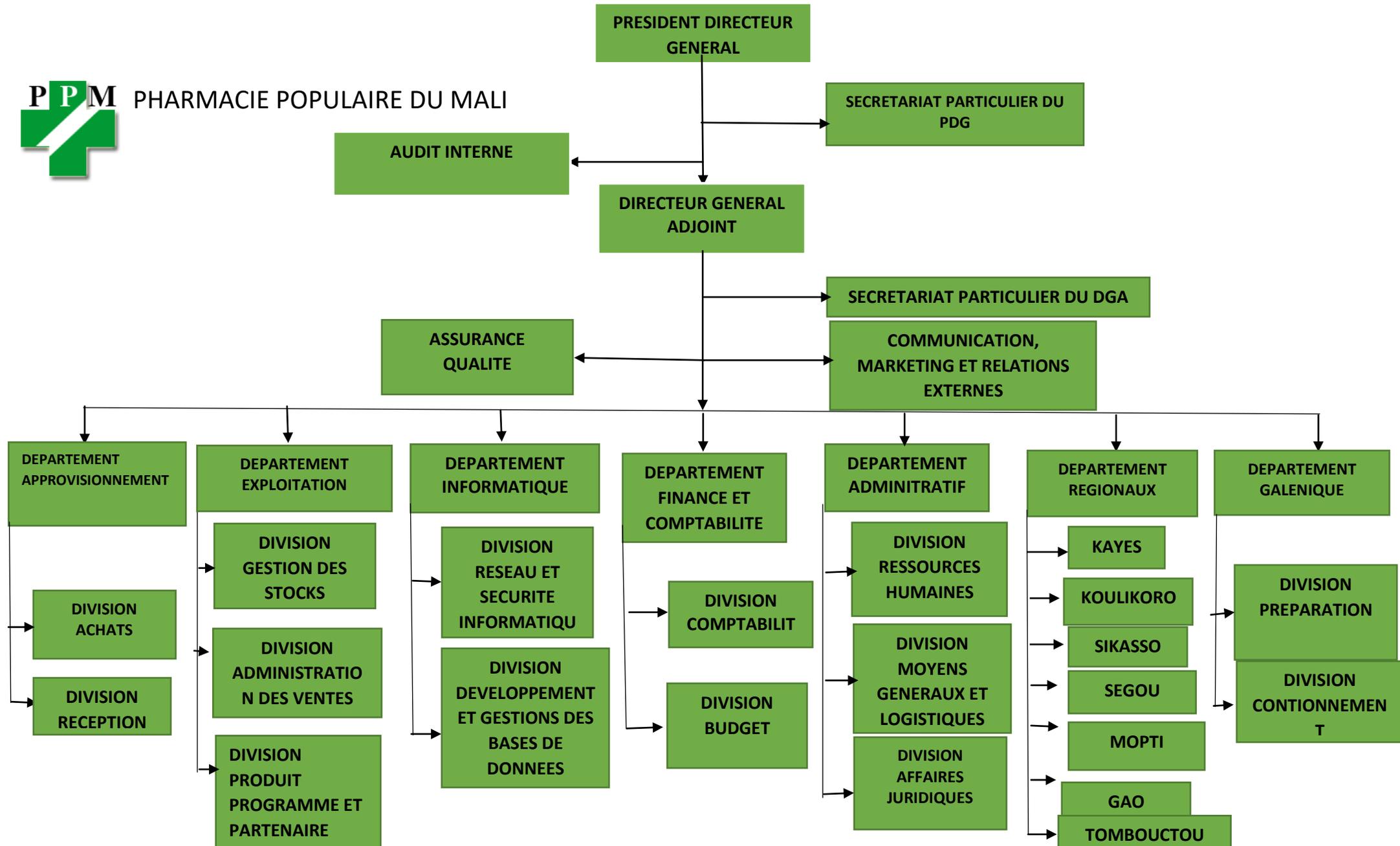


Figure 10: organigramme de la Pharmacie Populaire du Mali

2- Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive, allant de Septembre 2017 à Août 2018.

3- Population d'étude

Les ordonnances contenant une prescription du ténofovir disoproxil cp 300 mg et prescrites par les prescripteurs figurant sur la liste de la PPM.

4- Critères d'inclusion

Toute ordonnance du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg provenant des sites et des prescripteurs retenus par la Pharmacie Populaire du Mali durant la période de l'étude.

5- Critères de non inclusion

Toute ordonnance n'ayant pas été prescrite par la liste des sites et des prescripteurs agréés ou qui ne contenant une demande de ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg.

6- Variables

Nos variables étaient :

Caractéristiques socio-démographiques : le sexe, l'âge, la profession,

Le service du prescripteur : permet de connaître la provenance de l'ordonnance

La disponibilité du produit : correspond au stock disponible et utilisable du ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg

L'accessibilité au ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg :

- **Accessibilité financière** : c'est pour comparer le prix du produit à PPM aux prix des officines privées
- **Accessibilité géographique** : correspond à la disponibilité du produit sur toute l'étendue du territoire national
- **Accessibilité physique** : correspond à disponibilité du produit sur les rayons de l'officine IB ou du magasin de la PPM.

La consommation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg : ce paramètre nous permet de connaître le besoin du ténofovir au Mali.

7- Collectes des données

Nos données ont été recueillies à partir des fiches du stock de la PPM et les ordonnances dispensées à l'Officine « Initiative de Bamako » (Officine IB).

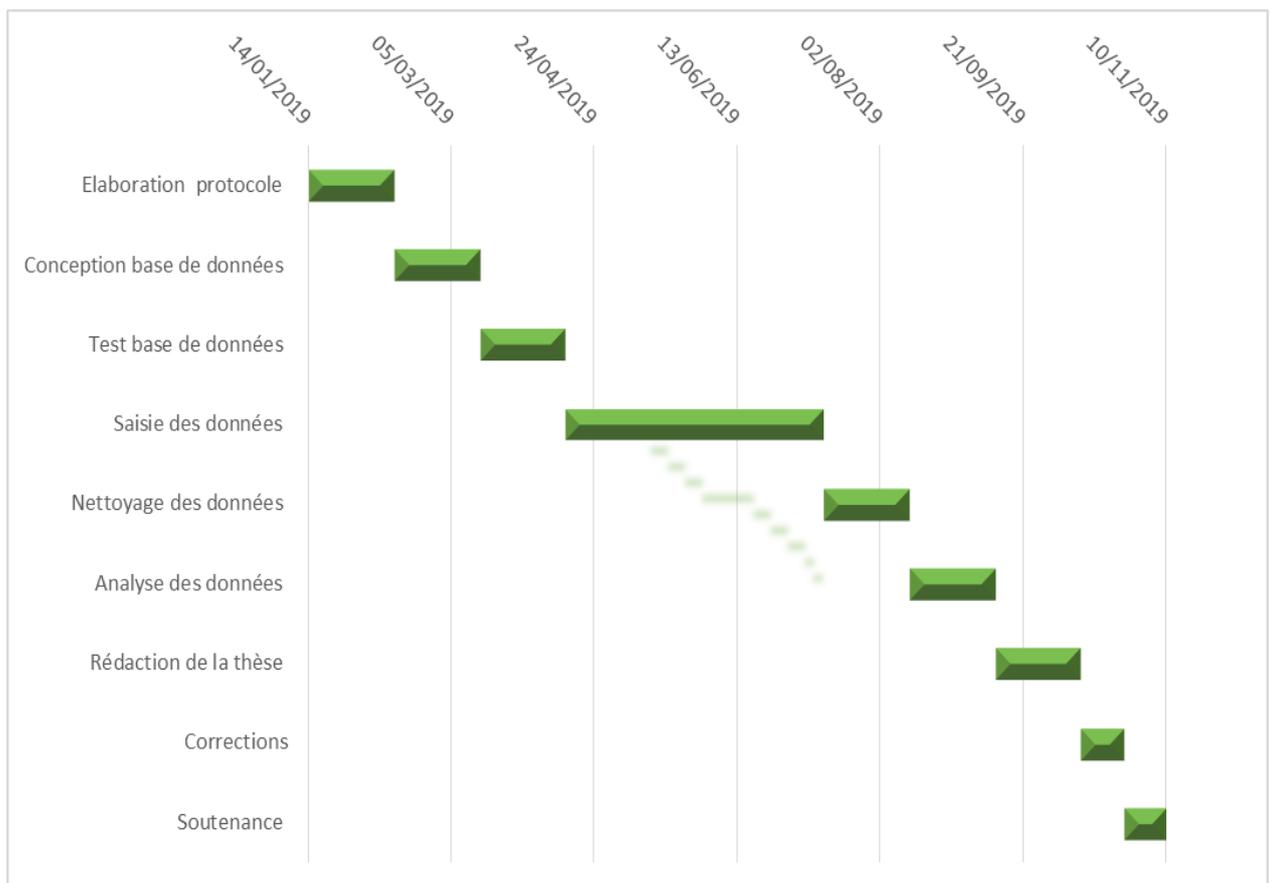
8- Analyses des données

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel IBM SPSS version 25.0 et nos figures ont été réalisées avec EXCEL 2019.

9- Aspects éthiques

Une demande d'introduction a été écrite au président directeur général de la Pharmacie populaire du Mali qui nous a permis d'avoir accès aux données. L'anonymat des patients a été préservé et les données ont été sauvegardées et aucune information n'était accessible au public. Les patients ne seront pas identifiés dans les publications scientifiques ou dans les présentations liées à cette étude.

10- Diagramme de Gantt



RESULTATS

V. Résultats

Au cours de notre étude, nous avons collecté 3328 ordonnances pour 1623 patients.

❖ Les caractéristiques socio-démographiques des patients vivants avec l'hépatite B.

Tableau IV: Répartition des patients selon le service de provenance

Service	Patients	Pourcentage (%)
Hépto-gastro-entérologie CHU Gabriel Touré	778	47,94
Médecine générale Luxembourg	451	27,79
Médecine interne CHU Point G	194	11,96
Maladies infectieuses CHU Point G	85	5,24
Clinique Almed	66	4,06
Clinique pasteur	46	2,83
Médecine générale CHU Kati	3	0,18
Total	1623	100

Nos patients provenaient du service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Gabriel Touré dans 47,94% cas.

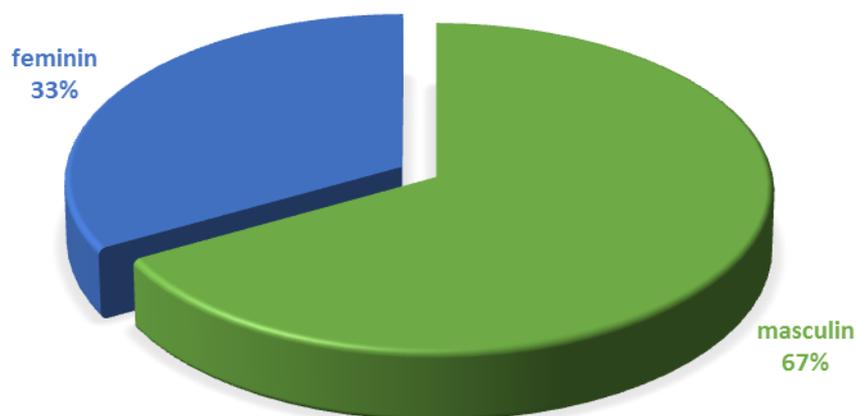


Figure 11: répartition des patients selon le sexe

Les patients étaient de sexe masculin dans 67% des cas soit un sexe ratio de 2.

Tableau V: Répartition des patients selon la profession

Profession	Fréquence	Pourcentage
Commerçants	200	12,3
Ménagères	261	16,1
Etudiants/ élèves	122	7,5
Fonctionnaires	492	30,3
Chauffeurs	50	3,1
Paysans	125	7,7
Ouvriers	107	6,6
Non précisé	76	4,7
Autres	190	11,7
Total	1623	100

Autres : Boucher, Caissiers(ères), Religieux(es), Boulanger, Coiffeuse, Cuisinière, Gardien, Couturiers (ères)

Dans notre étude, les patients étaient des fonctionnaires dans 30,3% des cas.

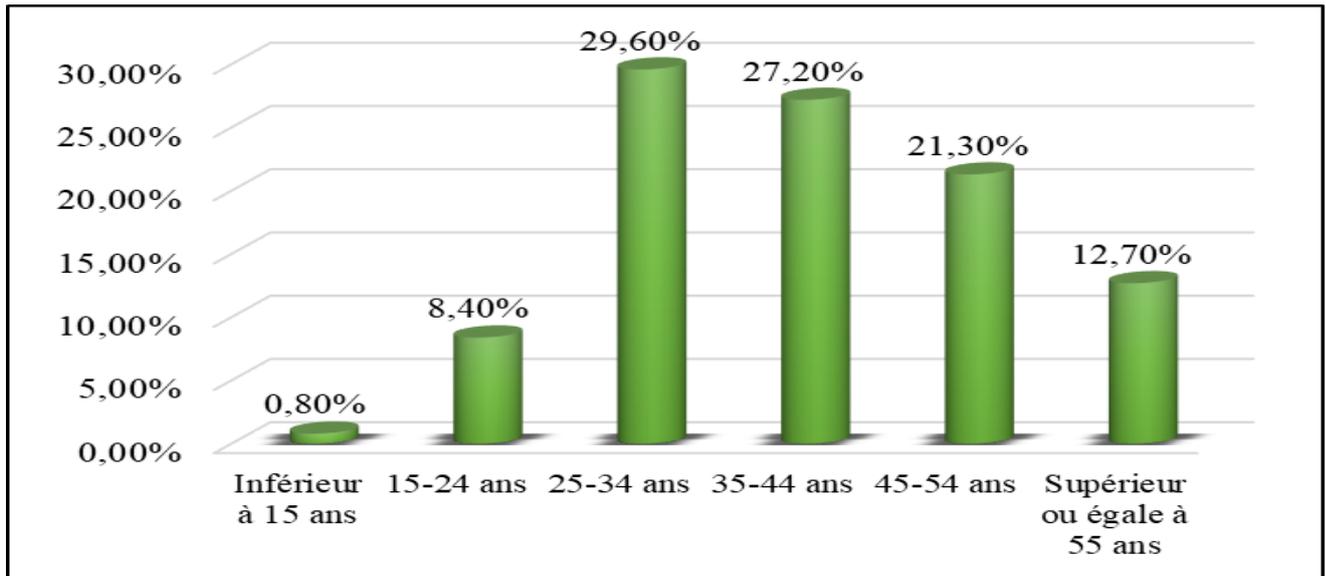


Figure 12: répartition des patients selon la tranche d'âge

La tranche d'âge de 25-34 ans était la plus représentée avec 29,6% des cas.

❖ **la disponibilité du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg et le circuit de distribution au niveau de la PPM ;**

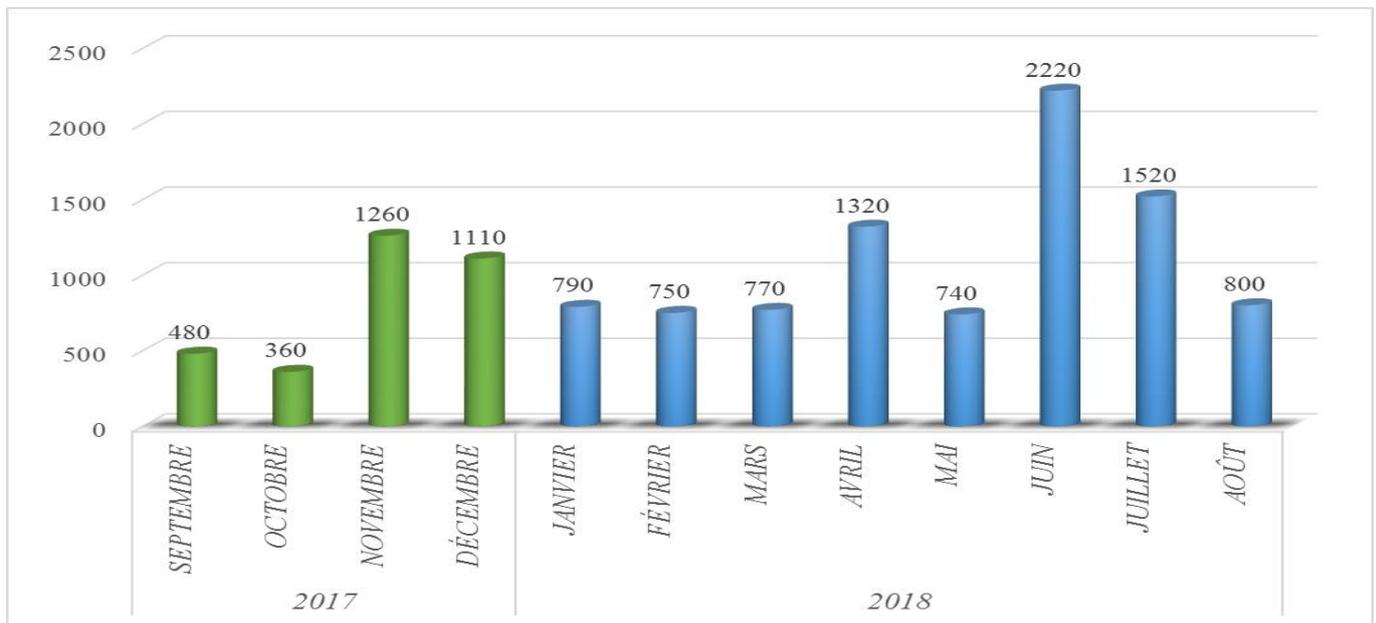


Figure 13 : Représentation graphique selon le stock de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg disponible et utilisable.

La disponibilité était plus importante en juin avec 2220 boites.

❖ **L'accessibilité des patients au ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg au niveau des magasins de la PPM.**

Tableau VI: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg totalement servies par rapport au nombre total d'ordonnance reçues

Totalement servies	Fréquence	Pourcentage
Oui	3198	96
Non	130	4
Total	3328	100

Les patients ont bénéficié de la totalité des boites prescrites dans 96% des cas.

Tableau VII: Raisons pour lesquelles les ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg ne sont pas totalement servies

Les raisons	Fréquence	Pourcentage
Manque de moyen	81	62,3
Nombres de boites supérieures à deux	49	37,7
Total	130	100

Le manque de moyen était la raison principale dans 62,3% cas.

Tableau VIII: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction de la provenance du patient

Provenance	Fréquence	Pourcentage
Bamako	3325	99,9
Koulikoro	3	0,1
Total	3328	100

Les ordonnances provenaient de Bamako dans 99,9% cas.

Tableau IX: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction de l'accord préalable du patient

Accord préalable	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	2999	90,1
Non	0	0
Pas précisé	329	9,9
Total	3328	100

Les patients étaient d'accord avec le traitement à 90,1%.

Tableau X: Le prix de cession des officines privées

Site	Prix(fcfa)
Officine privée 1	11000
Officine privée 2	15000
Officine privée 3	17500
Officine privée 4	20000

La moyenne du prix des officines privées était de **15875fcfa**.

Tableau XI: Le prix de cession de la PPM par rapport au prix moyen des officines privées

Site	Prix(fcfa)
PPM	7200
Prix moyen des officines privées	15875

Le prix de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg de la PPM équivaut à la moitié de la moyenne des officines privées.

Tableau XII: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction de la posologie

Posologie par jour	Fréquence	Pourcentage (%)
Un comprimé	3315	99,6
Demi comprimé	13	0,4
Total	3328	100

Dans notre étude, les patients étaient sous une posologie d'un (1) comprimé/ jour dans 99,6% des cas.

Tableau XIII: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction du service du prescripteur

Service	Fréquence	Pourcentage (%)
Hépto-gastro-entérologie CHU Gabriel Touré	1715	51,5
Médecine générale Luxembourg	888	26,7
Médecine interne CHU Point G	344	10,3
Maladies infectieuses CHU Point G	202	6,1
Clinique Almed	100	3
Clinique pasteur	76	2,3
Médecine générale CHU Kati	3	0,1
Total	3328	100

Dans notre étude, la majorité des prescriptions était du service d'hépto-gastro-entérologie de l'hôpital Gabriel Touré soit 51,5% des cas.

Tableau XIV: Répartition des ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg en fonction des établissements de santé

Etablissement de santé	Fréquence	Pourcentage
CHU Gabriel Touré	1715	51,5
Luxembourg	888	26,7
CHU Point G	546	16,4
Clinique Almed	100	3
Clinique pasteur	76	2,3
CHU Kati	3	0,1
Total	3328	100

Les ordonnances provenaient de CHU Gabriel Touré dans 51,5 des cas.

❖ **La consommation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg**

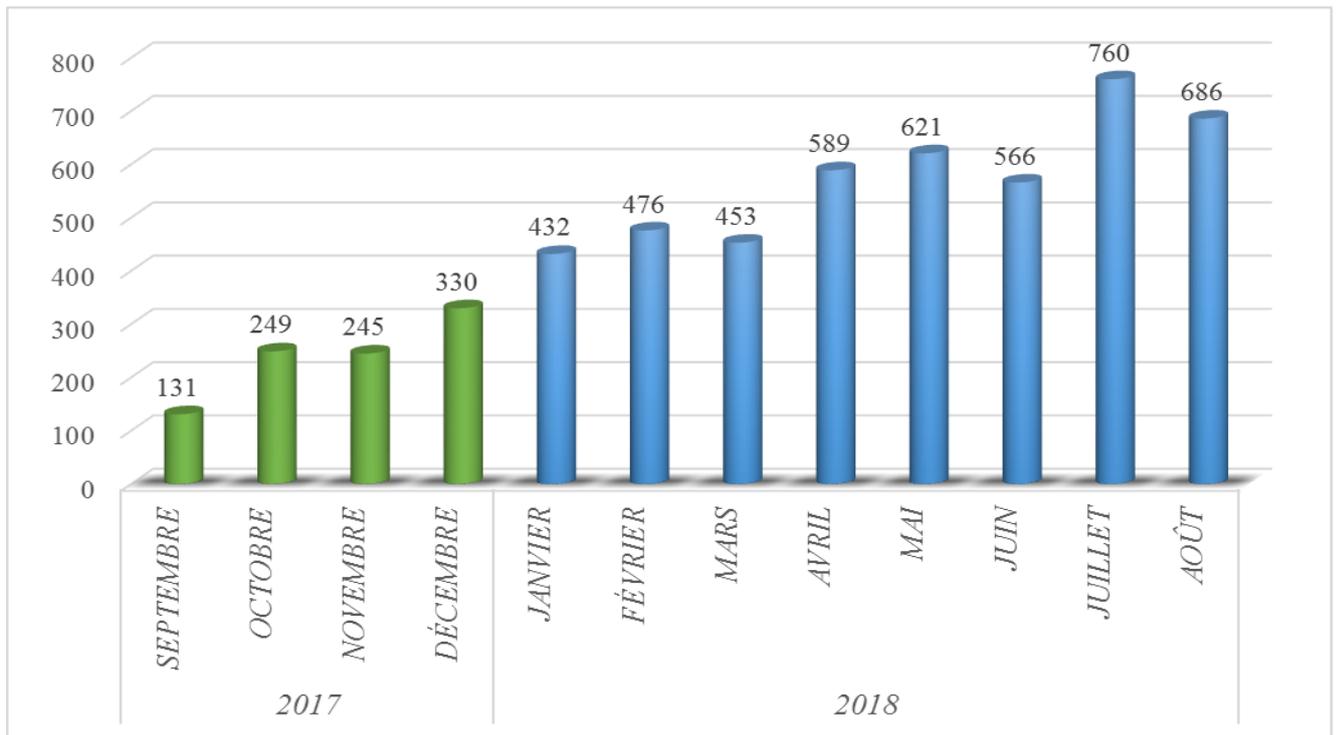


Figure 14 : Représentation graphique selon le nombre de boîtes de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg dispensées par mois.

La consommation moyenne du ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg était de 462 boîtes par mois.

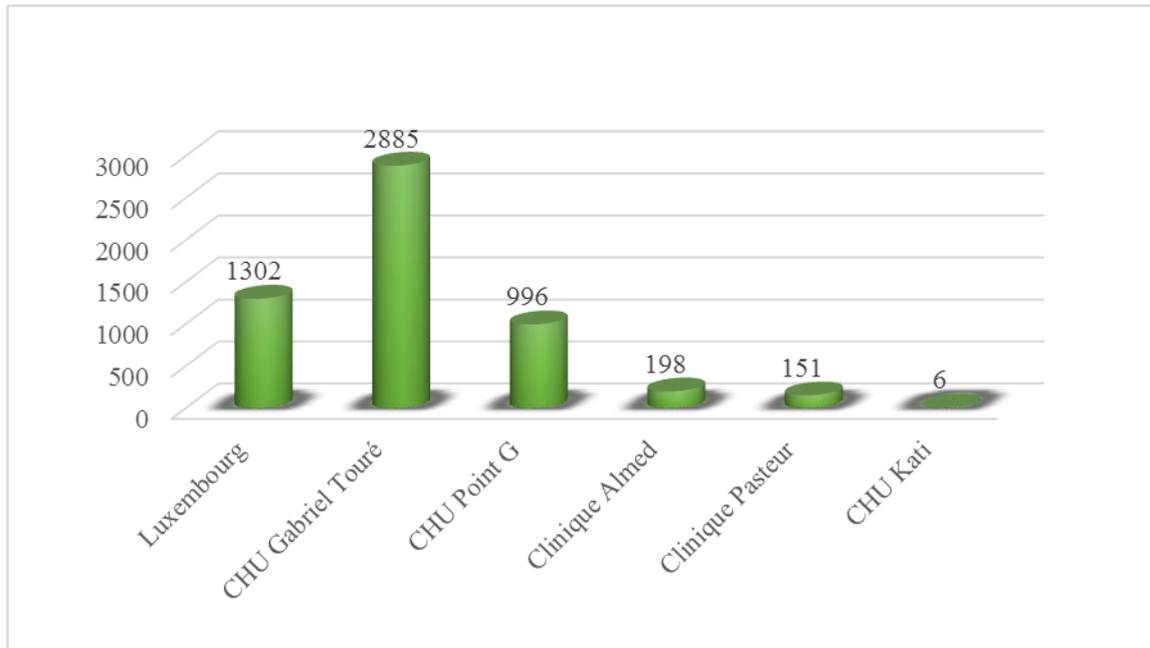


Figure 15: Représentation graphique selon la consommation ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg par structure.

La consommation était majoritaire au CHU Gabriel Touré avec 2885 boîtes.

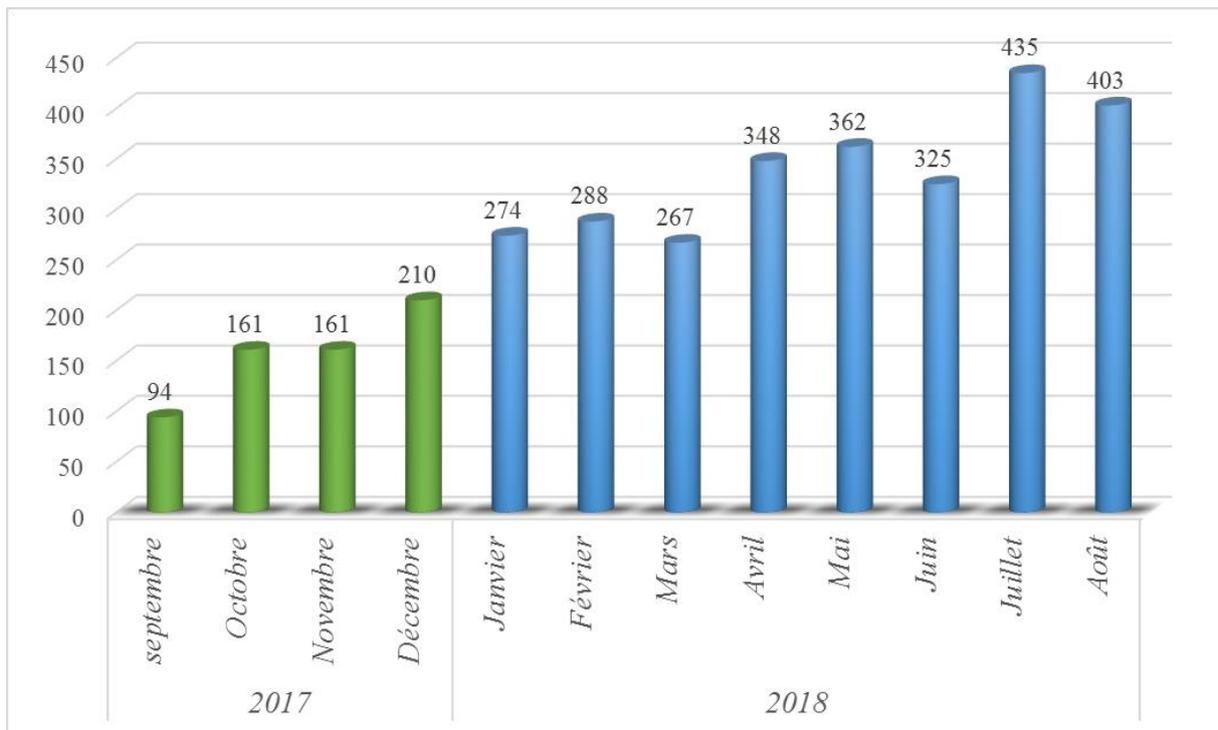


Figure 16 : Représentation graphique selon le nombre l'ordonnances de ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg dispensées par mois.

La moyenne d'ordonnance reçue était de 277 par mois.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. Commentaires et discussion

Cette étude avait pour but de faire le bilan d'une année de dispensation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg dans le traitement de l'hépatite B au Mali.

Méthodologie

Notre étude était rétrospective descriptive allant de septembre 2017 à Août 2018. L'échantillonnage nous a permis de collecter un total de 3328 ordonnances pour 1623 patients.

Les limites de notre étude

Les outils de collecte et le champ d'étude ne nous ont pas permis :

- d'être en contact avec les patients pour évaluer leur niveau de satisfaction ;
- d'avoir beaucoup de renseignements tels que le niveau d'instruction, le statut matrimonial ;
- de connaître la résidence des patients ;
- de recenser les effets indésirables notifiés.

Caractéristiques sociodémographiques

➤ Sexe

Le sexe masculin était prédominant sur nos ordonnances avec 67% ce qui donne un sexe ratio de 2 qui est supérieur à celui obtenu par Maiga à Bamako qui était de 1,7[15]. Ce résultat est supérieur à celui obtenu par Abdoulaye qui était de 1,6 au Niger[38], mais inférieur à celui de Sombié au Burkina Faso qui a eu un sexe ratio de 4,7 en faveur des hommes[39]. Notre résultat pourrait s'expliquer par la séroprévalence élevée chez les hommes au Mali comme le stipule le bilan de dix (10) années de sérologie effectuée par Coulibaly.

➤ Age

La tranche d'âge 25-34 était la plus représentée avec 29,6%, ce résultat est inférieur à celui de Maiga qui a eu 34,6% à Bamako[15] et nettement inférieur à celui obtenu par Abdoulaye au Niger qui était de 71,2%[38]. La différence entre notre résultat et celui de Maiga pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon qui est quatre fois supérieure à celle de Maiga.

➤ **Profession**

Les fonctionnaires étaient majoritaires avec 30,3% des cas, ceci pourrait s'expliquer par leur niveau d'instruction et leur revenu qui font qu'ils consultent et adhèrent plus facilement au traitement conventionnel contrairement aux autres professions qui par faute de moyen ou pour des croyances populaires préfèrent se fier aux tradi-thérapeutes pour leur prise en charge.

Disponibilité du ténofovir à l'Officine IB de la PPM

Le produit était disponible durant toute la période de notre étude avec un pic en juin 2018 dont 2220 boîtes (figure13).

Accessibilités au ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg

- **Accessibilité financière**

Le prix du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg (7200FCFA) à la PPM était nettement plus abordable et inférieur à celui des officines privées (un prix moyen de 15850FCFA). C'est la forme générique qui est vendue à ce prix par contre la spécialité dans les officines privées pouvait aller jusqu'à 150.000 FCFA voire 200.000 FCFA

- **Accessibilité géographique**

Les ordonnances provenaient de Bamako dans 99,9% cas. Selon les structures de santé et le service du prescripteur, c'est l'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Gabriel Touré qui représentait 51,5%. Ce taux trouve son explication dans le fait que les services spécialisés dans la prise en charge de l'hépatite B, de même que les prescripteurs agréés sont concentrés dans la capitale Bamako ce qui oblige les malades à se rendre dans les dits services pour bénéficier des soins adéquats. Ceci engendre des coûts supplémentaires (frais d'hébergement, frais de transport, frais de nourriture etc...) pour les patients venant de l'intérieur.

- **Accessibilité physique**

Physiquement le ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg était disponible à l'officine IB de la PPM durant toute la période d'étude (figure13).

Consommation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg.

Le nombre de boîtes dispensées durant l'étude était de 5538 dont 760 boîtes en juillet. Ceci peut s'expliquer par le nombre de boîtes disponibles en stock en juin qui était 2220, paramètre qui accordait aux patients la possibilité de bénéficier du nombre de boîte prescrite par le médecin traitant. Selon la consommation par établissement de santé le CHU Gabriel Touré était le plus représenté avec 2888 boîtes. Ceci pourrait s'expliquer par la présence à son sein du service d'hépatogastro-entérologie qui est le plus sollicité dans la prise en charge des maladies du foie comme le virus l'hépatite B, le nombre important de prescripteur, et est le seul service de Hépatogastro-entérologie.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. Conclusion et recommandations

Conclusion

L'hépatite B constitue un problème majeur de santé publique dont la prise en charge est sujet à des problèmes de pharmacorésistance ou d'effets secondaires très souvent non contrôlés, rendant complexe son traitement. A cet effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a préconisé le ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg comme molécule référence du traitement de l'hépatite B.

A l'instar de tous les pays en développement, le Mali connaît une forte endémicité de l'hépatite B avec une prévalence élevée et la prise en charge de cette maladie est très coûteuse. Ce coût élevé du traitement a amené la PPM à adopter une politique permettant de réduire le coût du traitement notamment celui du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg.

Le but de notre étude a été de faire le bilan d'une année de dispensation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg dans le traitement de l'hépatite au B Mali. Il ressort de cette étude un besoin important du médicament car pour une année, nous avons collecté 3328 ordonnances pour un total 5538 boîtes.

Les ordonnances étaient totalement servies à 96% et le produit était disponible durant toute la période d'étude.

Parmi les patients, le sexe masculin était plus représenté avec 67% et les fonctionnaires étaient prédominants avec 30,3%.

La tranche d'âge la plus représentée est 25-34 avec 29,6%, ce résultat doit nous interpeller car cette population développera une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire sans une prise en charge adéquate.

A la fin de cette étude nous pouvons dire que cette politique de la PPM a été une salutare pour les personnes vivants avec le virus de l'hépatite B. Ces résultats concluants de ce site (Officine IB) de dispensation doivent inciter à ouvrir des points de dispensation dans les régions ce qui va en droite ligne de la politique pharmaceutique nationale qui vise à rendre disponible géographiquement et financièrement les produits de santé sur toute l'étendue du territoire nationale.

Recommandations

Au Ministère de la santé :

- Créer un programme national de prise en charge de l'hépatite virale B ;
- Renforcer la sensibilisation contre cette maladie ;
- Faire des campagnes de dépistage sur toute l'étendue du territoire national
- Rendre gratuit ou subventionner le traitement de l'hépatite B ;
- Renforcer le service social pour les patients nécessiteux ;
- Diffuser les résultats de l'étude à tous les établissements de santé du pays.

A la Pharmacie Populaire du Mali :

- Rendre disponible et accessible le ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg sur toute l'étendue du territoire national ;
- Augmenter le nombre de boîte qui était de deux (2) boîtes surtout pour les patients qui viennent des régions ;
- Réduire d'avantage le prix du ténofovir disoproxil fumarate cp 300mg ;
- Améliorer les informations sur l'ordonnancier ;
- Former les gérants sur le logiciel de gestion de stock au niveau de l'officine.

Aux officines privées :

- Rendre disponible et accessible le ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg ;
- Réduire le prix du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg.

Aux médecins traitants :

- Sensibiliser les malades sur l'importance du traitement ;
- Attribuer un code à tous les malades afin d'évaluer le nombre de patient qui sont sous traitement ;
- Etre disponible et accessible pour les malades.

Aux malades :

- Faire une bonne observance thérapeutique ;
- Faire vacciner leur entourage ;
- Etre assidu dans le suivi et le respect des recommandations du personnel soignant.

A la population :

- Connaitre leur statut sérologique.

REFERENCES

VIII. Références

1. OMS | Hépatites: principaux repères [Internet]. [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/hepatitis/factsheets/fr/>
2. WHO EMRO | Connaissances sur les virus des hépatites B et C et le VIH chez des donneurs de sang à Casablanca | Volume 12, issue 5 | EMHJ volume 12, 2006 [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-12-2006/volume-12-issue-5/connaissances-sur-les-virus-des-hepatites-b-et-c-et-le-vihchez-des-donneurs-de-sang-a-casablanca.html>
3. Ott JJ, Ullrich A, Mascarenhas M, Stevens GA. Global cancer incidence and mortality caused by behavior and infection. *J Public Health Oxf Engl.* juin 2011;33(2):223-33.
4. Ballo PL. Caractéristiques des donneurs de sang et séroprévalence des hépatites B et C au CNTS de Bamako [Thèse]. [Faculté de Pharmacie]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2017.
5. Dao S, Bougoudogo F, Traoré S, Coulibaly K, Diallo S, Oumar A. Portage de l'AgHBs au Mali: bilan de dix ans de dépistage à l'Institut national de recherche en santé publique (INRSP). *J Afr Cancer.* 1 mai 2009;1(2):68-71.
6. Dembélé N. Séroprévalence de l'infection par le VHB chez les scolaires âgés de 15 à 25 ans à Bamako, Koulikoro et à Sikasso. [Thèse]. [Faculté de Pharmacie]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2006.
7. Eholié S, N'Dour C, Cissé M, Bissagnéné E, Girard P. L'observance aux traitements antirétroviraux : particularités africaines. *Médecine Mal Infect.* 6 déc 2006;36(9):443-8.
8. Ly A. Rôle des établissements grossistes privés dans la mise en œuvre de la politique pharmaceutique nationale du Mali [Thèse]. [Faculté de Pharmacie]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2008.
9. Guennif S. La licence obligatoire : outil emblématique de la protection de la santé publique au Sud. *Rev Régulation Capital Inst Pouvoirs* [Internet]. 17 juin 2015 [cité 20 déc 2019];(17). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/regulation/11248>
10. Institut National de la statistique du Mali. Consommation pauvreté bien-être des ménages. Mali; 2017 mars p. 105. Report No.: Passage1-4.
11. Ghassan R. Hépatite B. Présentation présenté à: Journée régionale ARS; 2016 déc; CHU de Rouen.
12. NGONO AMC. Connaissances, attitudes et pratiques des médecins et sages-femmes des CSRef du district de Bamako en matière de dépistage de l'hépatite B [Thèse]. [Faculté de Pharmacie]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2015.
13. Jean-Marie H, Henri A, Anne Marie F, Vincent C, Vincent T, Agnès G-D, et al. Virologie - Niveau DCEM1. Université Pierre et Marie curie; 2008. 307 p.
14. Anne G. Hépatites Virales à VHB. In Université Lille 2 Droit et Santé Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2010.

15. Maiga F. Contribution du laboratoire Rodolphe Mérieux dans le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'hépatite B [Thèse]. [Faculté de Pharmacie]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2014.
16. Peter MN. Epidémiologie de l'hépatite B. Développement et Santé. 20 févr 2001;
17. Didier M. epidemiologie de l'Hepatitis B [Internet]. 2017 [cité 26 nov 2018]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/hepatite-B-epidemiologie.php>
18. Mbaye PS, Diallo I. Epidémiologie des hépatites virales en Afrique subsaharienne. Présentation présenté à: 18 ème congrès de l'AAFFCHGE – 28 ème congrès de la SAGHEED; 2016 déc; Alger.
19. Tarik A. Quand peut-on arrêter le traitement de l'hépatite B par analogues. Présentation présenté à: EPU Paris-Diderot; 2015 janv 7; Université Paris Diderot.
20. Lebossé F, Zoulim F. Molecular biology of hepatitis B virus covalently closed circular DNA (cccDNA): pathobiology and therapeutic impact. Hépatogastro-Oncol Dig. 1 juin 2012;19(6):437-45.
21. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Hépatites virales. In: Abrégé d'Hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. 3ème édition. Elsevier-Masson; 2015. p. 20.
22. Momméja-Marin H, Zylberberg H, Pol S. Vaccination prophylactique contre l'hépatite B : actualité et avenir. Masson. 1999;23(4):453.
23. Fleury HJ. Abrégé de virologie. Paris: Masson; 1997. 191 p.
24. APPIT. . Hépatites virales. E Pilly. Montmorency: 2M2 Ed; 1997. 346-359 p.
25. Marcellin P, Zarski J. Les virus des hépatites B et Delta. Les virus transmissibles par le sang. In: Birand P. (éd). Montrouge-Londres-Rome: John Libbey Eurotext; 1996. 53-75 p.
26. Sacko M. . Etude séro-épidémiologique de la transmission mère-enfant de l'hépatite B dans le district de Bamako [Thèse]. [Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie]: Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 1998.
27. Lemon SM, Thomas D. Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med; 1997. 336 (3): 196-204.
28. Adrien N. Sérologie hépatite B [Internet]. 2017 [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/viro/vi_vhb_se.html
29. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML. . Hepatitis B and D Viruses. Manual of CLINICAL MICROBIOLOGY. 9^e éd. Washington, D.C; 2007. 1641-1659 p.
30. Bougoudogo F, Diarra S, Traoré S, Niangaly A. Rapport sur la séroprévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B au Mali [Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2001.
31. Marc B, Laurent B, Guillaume C. ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE. Collège des Universitaires d'Hépatogastro-Entérologie: Elsevier Masson; 2012. 28 p.
32. Hepatitis B Foundation: Approved Drugs for Adults [Internet]. [cité 15 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.hepb.org/treatment-and-management/treatment/approved-drugs-for-adults/>

33. Mondielh A. Evolutions de la prise en charge de l'hépatite B en Afrique subsaharienne. Enjeux et perspectives [Thèse]. [Faculté de Pharmacie]: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2014.
34. Arcat – Groupe SOS. Traitement de l'hépatite chronique B (L'hépatite B sous contrôle) – [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.arcatsante.org/infos-cles/hepatites/traitement-de-lhepatite-chronique-b-lhepatite-b-sous-contrôle/>
35. PubChem. Tenofovir Disoproxil Fumarate [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6398764>
36. Gilead Sciences Canada. Monographie du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) [Internet]. 2018. Disponible sur: www.gilead.ca
37. Gilead Sciences Canada. Monographie du ténofovir alafénamide (TAF) [Internet]. 2019. Disponible sur: www.gilead.ca
38. Abdoulaye O, Amadou MH, Alhousseyni DM, Issa M, Amadou M, Sanda S, et al. Evaluation des marqueurs biologiques de l'hépatite B chez les patients porteurs chroniques à Niamey, Niger. *J Afr Clin Cases Rev.* 2018;2(4):448-55.
39. Sombié R, Sangaré L, Guingané A, Tiendrébéogo A, Kaboré D, Bougouma A. Traitement de l'hépatite B chronique par les analogues de nucléos(t)ides. *J Afr Hépatogastroentérologie.* sept 2015;9(3):114-8.

ANNEXES

ANNEXES

Fiche d'enquête

Thème : bilan de la dispensation du ténofovir disoproxil fumarate comprimé 300mg dans le traitement de l'hépatite B au Mali

Directeur : Pr Sounkalo Dao

Codirecteur : Dr Sanogo Moussa

Thésard : Nouhou Ali Abdouwahidou

N° de la fiche /

I- Identification du patient

Nom **prénom**

Q1 : Sexe/...../

1- Masculin 2- Féminin

Q2 : Age/...../

1- Moins de 15ans ; 2= 15-24ans ; 3= 25-34ans ; 4= 35-44 ; 5= 45-55 ; 6=55ans et plus

Q3 : Profession/...../

Q4 : Accord préalable du patient

1- Oui 2- Non

II- La prescription

Nom et prénom du prescripteur/...../

Q5 : nombre de boîtes prescrites/...../

1- Une boîte 2- Deux boîtes 3- Trois boîtes

Q6 : nombre de boîtes reçues/...../

1- Une boîte 2- Deux boîtes 3- Trois boîtes

Q7 : provenance de l'ordonnance/...../

1- Bamako ; 2- Kayes ; 3- koulikoro ; 4- Segou ; 5- Mopti ; 6- Gao ; 7- Tombouctou ;
8- Kidal ; 9- sikasso

Q8 : service du prescripteur/...../

Q9 : date/...../

1- Janvier ; 2- février ; 3- mars ; 4- avril ; 5- mai ; 6- juin ; 7- juillet ; 8- août ;
9- septembre ; 10- octobre ; 11- novembre ; 12- décembre

Q10 : Ordonnances totalement servies /...../

- 1- Oui 2- Non

Q11 : Raisons pour lesquelles les ordonnances ne sont pas totalement servies

- 1- Nombre de boîte supérieur à deux
2- Manque de moyen financier

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : Nouhou Ali

Prénom : Abdouwahidou

Tel : + (223) 77 80 29 96 / + (227) 90 61 16 16 **Email :** ab.wad.na@gmail.com

Titre de la thèse : Bilan de la dispensation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg dans le traitement de l'hépatite B au Mali.

Nationalité : Nigérienne

Année universitaire : 2019 – 2020

Ville de soutenance : Bamako /Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Santé publique, Maladies infectieuses, gestion pharmaceutique.

Résumé

L'hépatite virale B constitue un problème majeur de santé publique surtout en Afrique subsaharienne. Le Mali est situé dans une zone à forte endémicité et les prévalences sont relativement élevées (17-24%). Malgré cette prévalence, la prise en charge demeure un véritable problème. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a préconisé le ténofovir, disoproxil fumarate cp 300 mg comme molécule de référence du traitement de l'hépatite B.

La Pharmacie Populaire du Mali (PPM) a adopté une politique de vente à prix modéré du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg. Notre étude rétrospective descriptive avait pour but de faire le bilan d'une année (septembre 2017 à aout 2018) de dispensation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg dans le traitement de l'hépatite B au Mali. Il était ressorti de notre étude que 1623 patients étaient sous ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg, le sexe masculin représentait 67% (sexe ratio de 2). La tranche d'âge 25-34ans prédominait soit 29,6% et les fonctionnaires étaient 30,3% des professions. La consommation du ténofovir disoproxil fumarate cp 300 mg était de 5538 dont 760 boîtes en juillet. L'accessibilité géographique n'était pas optimale car 99% de nos patients étaient obligés de venir à Bamako pour avoir leurs traitements.

Cette politique de la Pharmacie Populaire du Mali a été une salubre pour les personnes vivants avec le virus de l'hépatite B. Des solutions ont été recommandées pour améliorer l'accessibilité géographique.

Mot clés : hépatite B, ténofovir, PPM, Mali