

Déterminants de l'accès aux médicaments non-anti rétroviraux chez les patients vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire

Simon Bonnefond

▶ **To cite this version:**

Simon Bonnefond. Déterminants de l'accès aux médicaments non-anti rétroviraux chez les patients vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03202263

HAL Id: dumas-03202263

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03202263

Submitted on 19 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2021 N° 3007

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 1er mars 2021

Par **Simon BONNEFOND**

Né le 22 juin 1989, à REIMS

Déterminants de l'accès aux médicaments non-anti rétroviraux chez les patients vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Xavier ANGLARET

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET Président

Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY Rapporteur

Monsieur le Professeur Denis MALVY Juge

Monsieur le Docteur Pierre MARSAULT Juge

Monsieur le Docteur Xavier ANGLARET Juge

REMERCIEMENTS

Un immense merci à la Tcho, ma true and sync, mon Nico et Rich pour leur soutien indéfectible dans cette vie et la prochaine. Une page se ferme, une autre s'ouvre.

Je tenais également à remercier Xavier Anglaret pour m'avoir permis d'intégrer son équipe de recherche ainsi que les Professeurs Denis Malvy et Fabrice Bonnet pour leur bienveillance au cours de mon internat. Un grand merci également à Loïc Raffray pour son enseignement, son soutien et sa bienveillance tout au long de l'internat. Ce fut un véritable plaisir de travailler avec toi Loïc. Enfin mon ami Pierro merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS **5**
LISTE DES FIGURES **6**
LISTE DES TABLEAUX **6**
I. INTRODUCTION **7**
1. ACCES AUX MEDICAMENTS **7**
a. Concept 7
b. Problématique 8
c. Objectifs fixés par l'organisation des nations unies 8
d. Etat des lieux 9
2. VIH **10**
a. Contexte 10
b. Médicaments antirétroviraux 11
a. Médicaments non-anti rétroviraux 12
b. Poids financier sur les ménages 12
c. L'accès aux médicaments non ARV : une thématique négligée 13
3. HYPOTHESES ET OBJECTIFS **14**
a. Hypothèse de travail 14
b. Objectifs de l'étude 15
II. METHODES **16**
1. Schéma d'étude **16**
2. Source de données **16**
3. Population d'étude **17**
4. Recueil des données **17**
5. Variables étudiées **19**
a. Evènement d'intérêt 19
b. Variables explicatives 19
6. Analyses statistiques **21**
a. Analyses descriptives 21
b. Analyses explicatives : modèle hiérarchique 22
c. Analyse principale 26
d. Adéquation du modèle 28
e. Analyse secondaire 28
f. Analyse de sensibilité 28
g. Gestion des données manquantes 28
h. Logiciels statistiques utilisés 28

III. RESULTATS 29
1. Description de la population d'étude 29
a. Caractéristiques de la population d'étude (niveau 1) 29
b. Comparaison des sujets inclus et non-inclus 31
c. Caractéristiques des prescripteurs (niveau 2) 31
d. Caractéristiques des centres (niveau 3) 32
e. Caractéristique des motifs de consultation 33
f. Caractéristique des médicaments prescrits 33
g. Caractéristiques de l'évènement d'intérêt 34
h. Médicaments essentiels 35
2. Résultats principaux 36
i. Effet prescripteur et effet centre 36
j. Vérification de la pertinence statistique des niveaux 2 et 3 37
k. Modèle univarié 37
l. Modèles multivariés 40
m. Analyses secondaires 42
n. Analyses de sensibilité 42
IV. DISCUSSION 43
1. Synthèse des résultats 43
2. Comparaison avec la littérature 43
3. Forces de l'étude 47
4. Limites de l'étude 48
5. Perspectives 50
V. CONCLUSION 51
VI. REFERENCES 52
VII. ANNEXES 59

LISTE DES ABREVIATIONS

ANRS : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales

ARV : Anti Rétroviraux

CD4 : Lymphocytes T4 ou CD4

FCFA : Franc CFA

GLMM : Generalized Linear Mixed Model, modèles mixtes linéaires généralisés

ICC : Intra Corrélation Coefficient

ISPED : Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement

J0 : Inclusion dans l'étude MEDHAR, consultation médicale

MEDHAR : Médicaments Hors Antirétroviraux

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

PRF : Pays à Revenu Faible

PRI : Pays à Revenu Intermédiaire

PRFI : Pays à Revenu Faible ou Intermédiaire

PRH : pays à Revenu Haut

PEPFAR : President's Emergency Plan for AIDS Relief

PNPEC : Programme National de Prise en Charge médicale des personnes infectées par le VIH

PVVIH : Patient Vivant avec le VIH.

RIP+ : Réseau Ivoirien des organisations des Personnes vivant avec le VIH

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPC : Variance Partition Coefficients

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma du recueil des données utilisées dans l'étude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Figure 2. Diagramme de classification du modèle à 3 niveaux, étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Figure 3. Carte d'Abidjan, effectifs(N) et localisation(carte) des centres ayant participés à l'étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Figure 4. Diagramme d'achat des ordonnances prescrites chez des patients VIH en consultation ambulatoire, étude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Figure 5. Distribution du délai d'achat total (en jours) de l'ordonnance en fonction du sexe chez les PVVIH en contexte ambulatoire, étude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Figure 6. Caterpillar plot représentant les intervalles de confiance à 95% des résidus des centres de la log probabilité de ne pas acheter l'ordonnance totalement, étude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Coefficient de partition de la variance (VPC) et coefficient de corrélation infra-classe(ICC) du modèle à 3 niveaux, étude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques, économiques et cliniques des sujets inclus dans l'étude (Niveau 1, N=1892), MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Tableau 3. Caractéristiques des prescripteurs de l'étude (niveau 2, N=65), MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Tableau 4. Caractéristiques des centres de l'étude (niveau 3, N=19), MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Tableau 5. Coefficient de partition de la variance (VPC) et coefficient de corrélation infra-classe(ICC) du modèle à 3 niveaux pour l'achat total et l'achat total précoce de l'ordonnance, étude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Tableau 6. Analyse univariée sur cas complets (n=1827). Modèle mixte linéaire généralisé avec régression logistique, Etude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Tableau 7. Analyse multivariée sur cas complet. Modèle mixte linéaire généralisé avec régression logistique représentant l'effet du revenu et du nombres de médicaments prescrits sur l'achat totale de l'ordonnance (modèle 1). Etude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

Tableau 8. Analyse multivariée sur cas complet. Modèles mixtes linéaires généralisés avec régression logistique représentant l'effet du sexe sur l'achat totale de l'ordonnance (modèle 2) et sur l'achat total précoce de l'ordonnance (modèle 3). Etude MEDHAR, Abidjan, Cote d'Ivoire, 2013 – 2014.

I. INTRODUCTION

1. ACCES AUX MEDICAMENTS

a. Concept

Les médicaments constituent un des piliers de tout système de santé fonctionnel et représentent une part importante des dépenses totales de santé (1). La prise en charge de la grande majorité des pathologies médicales, transmissibles ou non, requiert la prise de médicaments à but préventif, curatif ou symptomatique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit ainsi l'accès aux médicaments essentiels comme "disponible sans interruption dans le contexte d'un système de santé efficient, en quantité adéquate, en forme appropriée, et à un prix abordable pour les individus et la communauté''(2). Cependant, il n'existe pas actuellement de consensus dans la littérature sur la définition de l'accès aux médicaments, une notion complexe qui regroupe cinq dimensions : la capacité financière du patient à acheter le médicament, la disponibilité, l'accessibilité géographique, l'acceptabilité et enfin la qualité du médicament (3). Ces différentes dimensions ainsi que leurs principaux instruments de mesure sont détaillés dans l'annexe 1. Les déterminants de ces dimensions sont multiples, interconnectés et de différents niveaux (individuel/ménages, offre de santé, politiques publiques, secteur pharmaceutique, contexte régional et international) (4). Ceci explique notamment la complexité de mettre en place des mesures de santé publique efficaces au niveau local permettant d'obtenir un accès aux médicaments pour les populations des pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) (4). Il est admis qu'un médicament est financièrement abordable s'il ne représente pas une trop lourde charge sur le ménage, déraisonnable au regard d'autres dépenses essentielles (alimentation, logement, transport, éducation). La notion d'abordabilité revêt donc d'un caractère arbitraire, vague (5) et sans fondement économique clair pour certains (6), ce qui explique l'absence de consensus sur la définition à utiliser dans la littérature (7). De plus, celle-ci est souvent mesurée de façon indirecte, notamment la méthode OMS/HAI qui définit qu'un médicament n'est pas abordable si son coût pour une durée de 30 jours est supérieur au revenu d'un jour de travail du plus bas salaire public du pays (8). D'autres méthodes considèrent un médicament inabordable si son coût total est supérieur ou égal à 20% de la capacité du ménage à payer le médicament, c'est-à-dire 20% du montant minimum requis pour maintenir un niveau de vie basique dans la société (9).

Dans le système conceptuel développé en 2013 par Bigdeli et al. pour rendre compte de la complexité des barrières à l'accès aux médicaments, les déterminants individuels qui correspondent à la demande en médicament ont une place importante (4). Ceux-ci rendent compte de l'interaction entre le patient

et le système de santé au moment de la maladie. Ces déterminants comprennent la perception de la qualité du système de santé, l'attitude du personnel de soins ainsi que l'abordabilité des médicaments et services (10–12). Des comportements individuels inadaptés vis-à-vis de la santé, la demande et l'utilisation des médicaments sont également considérés comme réduisant l'accès aux médicaments. Ces déterminants vont au-delà des individus car ils sont liés également aux caractéristiques sociales et culturelles, incluant la stigmatisation, déterminés par le foyer et la communauté d'appartenance (13,14).

b. Problématique

En raison de la complexité de l'accès aux médicaments, la mesure indirecte ne reflète pas nécessairement la réalité de l'achat réel et la prise des médicaments par les populations locales. Bigdeli et al. expliquent l'échec de politique d'accès aux médicaments dans les PRFI par l'absence de prise en compte de l'interconnexion des différents niveaux, où l'accès aux médicaments est généralement présumé à partir du moment où ils sont disponibles dans le système de soins (15). Ceci est renforcé par une littérature bien plus abondante sur les mesures indirectes de l'accès aux médicaments, tandis que les mesures directes sont rares, d'une très grande hétérogénéité et en majorité qualitatives, rendant la comparaison entre les études difficiles (16). L'OMS a développé en 2008 une méthode d'enquête standardisée (17) afin de mesurer directement la présence de médicament au domicile des ménages échantillonnés. Jusqu'à présent, très peu d'études ont utilisé cette méthode (18,19) qui présente de nombreuses limitations, décrite par Vialle-Valentin et al. (20).

La complexité de la notion d'abordabilité du médicament illustre le besoin urgent de mesures de santé utiles et efficaces prenant en compte les différentes dimensions. La commission du Lancet sur les médicaments essentiels et la couverture de santé universelle récemment publiée insiste sur la faiblesse des preuves directes de déterminant d'accès aux soins aux niveaux individuel et des ménages, notamment concernant le rôle de la capacité financière des patients à acheter les médicaments, freinant l'élaboration de décision de santé publique efficace dans les PRFI pour remplir les objectifs de la couverture de santé universelle (16).

c. Objectifs fixés par l'organisation des nations unies

L'OMS a défini une liste de médicaments essentiels pour un système de santé basique. Il s'agit des médicaments les plus efficaces, les mieux tolérés et coût efficace pour les conditions médicales

prioritaires (21). L'équité dans l'accès aux médicaments essentiels fait partie des droits de l'homme et des objectifs du Millénaire pour le développement, ainsi que la couverture de santé universelle, adoptée par les Etats membres de l'ONU en 2005, dont la Côte d'Ivoire (22,23). Ce défi est accentué aujourd'hui en Afrique par les transitions démographiques et épidémiologiques (vieillissement, urbanisation) à l'œuvre sur tout le continent avec le développement des maladies chroniques non transmissibles au dépend des grandes pandémies de la fin du siècle dernier (24). Les maladies chroniques, contrairement aux affections aiguës, nécessitent un traitement ininterrompu et à vie. Les maladies non transmissibles - principalement les maladies cardiovasculaires, cancers, les maladies respiratoires chroniques et le diabète – sont la principale cause de décès dans le monde. Plus de 36 millions de personnes chaque année, soit 63 % de la mortalité globale dans le monde, dont 14 millions meurt prématurément entre 30 et 70 ans. La grande majorité de ces morts prématurés surviennent en Afrique (86%), entrainant une perte économique cumulée de 7 trillions de dollars US, plongeant des millions de personnes dans la pauvreté (25). L'OMS s'est fixée en 2013 un objectif de 80% de disponibilité et abordabilité pour les médicaments essentiels, incluant les génériques, pour traiter les maladies non transmissibles, dans le secteur public et privé d'ici 2025. Un autre objectif est d'atteindre une couverture de 50% des médicaments préventifs chez les patients éligibles dans le cadre de la prévention des infarctus et accidents vasculaires cérébraux. Ces cibles ont pour objectif d'atteindre une diminution relative de 25% des morts prématurés liés aux maladies non transmissibles. L'afflux massif de fonds de la communauté internationale pour le VIH, la tuberculose, le paludisme [notamment le Fonds mondial, l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI), le Plan d'urgence du Président des États-Unis pour la lutte contre le SIDA (PEPFAR) et la Facilité internationale d'achat de médicaments (UNITAID)] a regroupé la demande et amélioré l'accès à ces médicaments (23).

L'accès aux médicaments infectieux essentiels reste un enjeu majeur, notamment en raison du risque d'antibiorésistance. L'OMS insiste sur la nécessité d'accès (groupe ACCESS) et rationalisation (groupe WATCH) des antibiotiques (21).

d. Etat des lieux

L'accès aux médicaments est très inégalitaire dans le monde, les PRFI ayant un accès très limité par rapport aux pays riches. Dans le secteur formel des PRFI, la disponibilité moyenne des médicaments est de 35% dans les infrastructures publiques et 66% dans le secteur privé où les prix sont souvent inabordables (26). Les médicaments génériques font partie des stratégies afin d'améliorer l'accès aux médicaments en raison de leur coût moindre qui les rend plus abordables pour les patients pour une

efficacité similaire (27). Cependant, leur disponibilité est faible, entre 38 et 46% dans le secteur public, et sous optimale à environ 70% dans le secteur privé. Concernant les maladies transmissibles, dans les pays à bas niveaux de revenu, les cibles de l'OMS en termes d'abordabilité et disponibilité pour les médicaments génériques étaient atteintes dans seulement 15,2% et 18,9% dans le secteur privé et public respectivement, et 2,6% et 5,6% pour les médicaments non génériques (28). En Afrique subsaharienne, la disponibilité est également insuffisante pour les médicaments à visée anti infectieuse, comme les antibiotiques et anti paludéens (29,30).

En moyenne, un quart des frais médicaux sont dépensés pour les médicaments, allant de 7,7% dans les pays à hauts revenus jusqu'à 67,6% dans les pays à bas revenus (1). Environ 50 à 90% de ces frais sont à la charge du patient (26), tandis que 100% de ces frais correspondent aux dépenses médicamenteuses chez 41 à 56% des ménages des PBIR (31). L'accès à ces soins peut conduire des individus à dépenser des proportions catastrophiques de leur revenu disponible, et certains ménages peuvent tomber dans la pauvreté. En outre, à cause de ces effets négatifs, certains ménages renoncent aux services de santé et restent en mauvaise santé (9).

Lorsqu'on s'intéresse aux barrières individuelles, les études qualitatives, plus nombreuses, rapportent l'incapacité financière des patients à accéder aux médicaments avec des prix qu'ils décrivent souvent comme non abordables (11,32–34). Concernant le non-achat des médicaments au niveau individuel/ménages, les rares études quantitatives réalisées rapportent plusieurs facteurs associés, le plus constant étant le revenu des ménages ou bien de consommation (18,19,33,35,35–37). Les autres facteurs associés sont inconstamment rapportés : le manque d'assurance (18), le taille du ménage (31), le nombre de maladies non transmissibles (33), le niveau d'éducation, la perception du système de santé publique (19,31). Des inéquités d'accès aux médicaments liées au genre (38,39), à l'ethnie (40) et à la zone géographique (32,35) ont également été décrites.

2. VIH

a. Contexte

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une maladie virale chronique transmissible qui entraine progressivement un état d'immunodépression par diminution des cellules CD4, à l'origine de maladies opportunistes. En 2017, l'OMS estimait à 36,9 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH (dont 1,8 millions nouvellement infectées) et 940 000 décès dus au VIH. L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée avec 70% des personnes vivant avec le VIH, 66% des nouvelles infections

et 71% des décès. Avec une population de 24 millions d'habitants et un taux de prévalence du VIH de 3,7% de la population adulte, la Côte d'Ivoire est le 2e pays le plus affecté par le VIH/SIDA en Afrique de l'Ouest (41). La Côte d'ivoire, pays à Revenu intermédiaire de la tranche inférieure (42), premier exportateur mondial de cacao et de noix de cajou brutes, est considéré comme ayant la plus large économie de l'Union économique et monétaire ouest-africaine. Cependant, près de la moitié de la population vit sous le seuil de pauvreté national (42).

b. Médicaments antirétroviraux

Depuis la mise en place de traitements anti rétroviraux (ARV) en 1986, de grands progrès ont été réalisés notamment pour garantir l'accessibilité à ces médicaments dans les pays à bas et moyen revenu, afin de diminuer la morbi-mortalité liée au VIH, notamment grâce à l'afflux massif de fonds de la communauté internationale pour le VIH, la tuberculose, le paludisme (43). À la fin de l'année 2017, 21,3 milliards de dollars US étaient disponibles pour la lutte contre le SIDA dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et environ 56 % du total des ressources consacrées au VIH dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire en 2017 provenaient de sources nationales (41). En 2017, 59% (21,7 millions) des PVVIH dans le monde avaient accès au traitement ARV. Entre 2009 et 2017, le nombre de personnes sous traitement ARV en Côte d'Ivoire est passé de 72 011 (27%) à 225 839 (46%). Cependant, même avec un accès gratuit aux ARVs, les personnes infectées par le VIH continuent à faire face à des coûts de prise en charge important de la morbidité intercurrente (44,45). Ceci est particulièrement vrai dans la période suivant la mise en route du traitement ARV (46), et persiste ensuite, proportionnellement au chiffre de CD4 (47). De plus, malgré l'accès au ARV, une mortalité importante persiste notamment lors de la 1er année sous ARV avec 8 à 26% de mortalité en Afrique subsaharienne (48), même chez les patients ayant des taux de CD4 élevés (47). La morbi-mortalité des PVVIH traités dans les PRFI est supérieure aux pays à revenu élevé notamment en raison d'un début plus tardif des antirétroviraux à un stade plus avancé de la maladie avec un état d'immunodépression prononcé (49). Cette mortalité s'expliquerait donc en partie par les maladies opportunistes en début de prise en charge, puis chez les patients sous ARV au long cours à l'émergence de maladies chroniques non transmissibles associées (diabète, hypertension, dyslipidémie), dont les prises en charge reposent sur d'autres médicaments essentiels, les médicaments non-anti rétroviraux (50).

a. Médicaments non-anti rétroviraux

En Afrique subsaharienne, en comparaison avec la population générale, les PVVIH ont un risque plus important de développer des infections bactériennes communautaires (51) ainsi que des maladies chroniques intercurrentes associées au VIH comme le diabète, la dyslipidémie et hypertension artérielle (52,53), dont la prévalence en Afrique augmente dans le cadre de la transition épidémiologique. De plus, ces patients sont sujets à des infections opportunistes dont le traitement et la prévention médicamenteuse sont essentiels. Les besoins théoriques en médicament non ARV sont donc majorés chez les PVVIH, chez qui les dépenses de santé sont significativement plus importantes par rapport à la population générale (54,55).

b. Poids financier sur les ménages

Dans plusieurs pays, avant la mise en place du dépistage et traitement gratuit généralisé en 2008 en Côte d'Ivoire, le problème des frais facturés aux usagers avait été décrit comme un obstacle majeur au dépistage du VIH, au traitement des personnes vivant avec le VIH et au maintien des personnes dans le parcours de soins et traitement (9). Une courte chronologie des mesures de santé publique concernant la prise en charge des ARV en Côte d'Ivoire est disponible dans l'annexe 2. Beaucoup de questions et problèmes demeurent concernant les médicaments non ARV chez les PVVIH, dont le coût pèse lourdement sur le budget des ménages. En 2013, il n'existait pas de couverture maladie universelle en Côte d'Ivoire. 69% de la dépense totale de santé en Côte d'Ivoire était financée par les ménages. Seuls 4% de la dépense de santé des ménages passaient par les systèmes de couvertures de risque maladie (assurances, mutuelles), qui concernent pour l'essentiel les travailleurs du secteur formel localisé dans les principales zones urbaines du pays. Le secteur informel représentait 76,5% de l'emploi à Abidjan en 2008.

Le projet MEDHAR (Médicaments hors Antirétroviraux) a émergé en 2011 au niveau local à l'initiative du Réseau Ivoirien des organisations des Personnes vivant avec le VIH (RIP+). Le RIP+ a identifié cette problématique de difficultés à l'accès aux médicaments ARV comme prioritaire en plaidant devant les autorités ivoiriennes et aux partenaires internationaux « Pour une offre de soins de qualité (incluant les traitements) accessibles au plus grand nombre de patients ».

En effet, plusieurs études ont montré que les dépenses de santé liées notamment à l'achat des médicaments chez les patients vivant avec le VIH pèsent lourdement sur le poids financier des ménages, plongeant les familles sous le seuil de pauvreté (54). 75% des dépenses d'un ménage sont

liées au membre vivant avec le VIH (56). Dans l'étude de Beaulière at al. réalisée en 2007 en Côte d'ivoire où les ARV étaient encore payants, la majorité des dépenses de santé étaient liées aux médicaments non ARV, examens médicaux, consultations médicales et hospitalisations, en plus de coût indirect lié à l'impossibilité de travailler normalement. Environ 12% de ces ménages faisaient face à des dépenses de santé dites « catastrophiques » selon la définition de l'OMS (56), dont le VIH est un facteur de risque (57). La morbidité chez les patients sous ARV représentait un poids économique important sur le ménage, même lorsque les patients avaient des CD4 supérieur à 200. Le risque de dépense catastrophique diminuait significativement chez les femmes ainsi qu'avec le temps passé sous ARV, le niveau d'éducation du chef de ménage et avec la taille du ménage (56).

c. L'accès aux médicaments non ARV : une thématique négligée

Il est probable que les PVVVIH de l'Afrique Subsaharienne font face à des difficultés supplémentaires d'accès aux médicaments par rapport à la population générale, de par leur besoin théorique accru en ARV, un fardeau financier majoré sur le ménage, ainsi que des problématiques socio-culturelles spécifiques à la maladie comme la stigmatisation. Les données sur les besoins et prescriptions de médicaments non ARVs en Afrique Subsaharienne chez les PVVIH sont très limitées. Dans la littérature, à notre connaissance il n'existe pas d'étude quantitative explorant les barrières à l'accès aux médicaments non ARV chez les PVVIH dans les PRFI. Par conséquent, en raison notamment du manque de données, il existe des difficultés à quantifier et financer les médicaments non ARVs et à la mise en place de politiques de santé publique efficaces afin d'améliorer l'accès aux soins non ARV chez les PVVIH.

3. HYPOTHESES ET OBJECTIFS

a. Hypothèse de travail

A partir d'une revue initiale de la littérature et une discussion au sein de l'équipe (PAC-CI et IDLIC, annexe 3), les principales hypothèses et questions auxquelles l'étude devait répondre ont été déterminées :

Q1 : Le niveau socio-économique des patients est-il associé à l'achat des médicaments ?

Q2 : Est-ce que cet effet varie en fonction des facteurs suivants : le nombre de médicaments par ordonnance, la présence de prescriptions complémentaires à l'ordonnance, la taille du ménage, la possession d'une assurance, le genre, le niveau d'étude. Est-ce que ces variables sont associées à l'achat des médicaments.

Q2 : Le genre est-il associé à l'achat de l'ordonnance ? Les femmes ont-elles moins accès aux médicaments par rapport aux hommes, à revenu de ménage identique ?

Q3 : Les femmes ont-elles plus de difficultés à acheter totalement rapidement l'ordonnance par rapport aux hommes ? Est-ce que cet effet diffère selon les facteurs suivants : statut marital, statut de chef de ménage ?

Q4 : Est-ce que les caractéristiques cliniques (âge, taux de CD4, délais sous ARV) du patient sont associées à l'achat de l'ordonnance ?

Q6 : Est-ce que les difficultés d'accès aux médicaments s'expliquent principalement par des caractéristiques individuelles ? Ou est-ce que les caractéristiques centres et/ou les prescripteurs ont un rôle important dans l'accès au médicament ?

Q7 : Est-ce qu'un prescripteur ayant tendance à prescrire plus de générique facilite l'achat de l'ordonnance de son patient ? Est-ce que le niveau d'expérience des médecins dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH facilite l'accès aux médicaments ?

Q8 : Comment expliquer l'effet groupe lié au prescripteur ? Est-ce que le type de centre (privé, public ou communautaire) a une influence sur l'accès aux médicaments ? Est-ce que les centres spécialisés dans la prise en charge des PVVIH favorisent l'accès aux médicaments ?

b. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude transversale est d'analyser la relation de facteurs liés aux individus, aux prescripteurs, et aux centres avec l'absence d'achat des médicaments non antirétroviraux en contexte ambulatoire chez les PVVIH en Côte d'Ivoire.

II. METHODES

1. Schéma d'étude

Le projet ANRS 12254 MEDHAR est une étude transversale multicentrique réalisée du 21 juillet 2014 au 09 mars 2015 à Abidjan, Côte d'Ivoire. Cette étude avait pour objectif d'étudier l'accès aux médicaments non antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire. L'étude a été réalisée par l'équipe PAC-CI (annexe 3) en collaboration avec une ONG Ivorienne, le Réseau Ivoirien des organisations des Personnes vivant avec le VIH (RIP+).

2. Source de données

La base de sondage a été constituée à partir de la file active des centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH des 8 districts sanitaires d'Abidjan. Ces 8 districts sanitaires, situés principalement en zone urbaine étaient : les districts sanitaires d'Adjamé-Plateau-Attécoubé, de Yopougon-ouest, de Yopougon-Est, de Cocody-Bingerville, d'Abobo-Est, d'Abobo-ouest, de Treichville-Marcory et de Koumassi-Port-Bouët. Ont été inclus dans cette base de sondage tous les centres de santé ayant une file active d'au moins 100 patients, soit au total 56 centres, dont 29 publics et 27 privés. Ces 56 centres comprenant un nombre total de patients de 41 794. La taille de l'échantillon a été définie en se basant sur la méthodologie OMS pour l'étude de l'utilisation des médicaments dans les services de santé (58). La taille minimale recommandée par l'OMS pour ce type d'étude étant de 600 participants, il a été estimé qu'un échantillon de 1000 participants est largement suffisant pour répondre aux objectifs de cette étude. Toutefois, en raison du taux de réponse de 57% obtenu dans les enquêtes téléphoniques (59), la taille de l'échantillon a été portée à 2000 participants.

Le plan d'échantillonnage consistait en un sondage aléatoire à 2 degrés. Au premier degré, le nombre de centre devant être sélectionné par district a été calculé selon le poids de chaque district en termes de nombre de patients dans la file active. Puis, le nombre de centres public ou privé à sélectionner par district était calculé proportionnellement à la taille de leur file active au sein du district. Les centres de santé ont été sélectionnés par tirage aléatoire simple par secteur (public ou privé) dans chacun des 8 districts sanitaires d'Abidjan. Au total, 20 centres de santé dont 13 du secteur public et 7 du secteur privé ont été sélectionnés.

Au deuxième degré, les patients ont été sélectionnés de façon systématique selon un pas de sondage standardisé dans chacun des centres sélectionnés, le nombre de patients à sélectionner par centre a été calculé selon le poids de la file active des centres dans chaque district. Le nombre total de patients à sélectionner était de 1341 dans le secteur public et 659 dans le secteur privé. Il faut souligner que tout le processus d'acquisition de la base de sondage a été conduit en collaboration avec le PNPEC et le RIP+. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité National d'Ethique et de la Recherche (CENR) de la Côte d'Ivoire.

3. Population d'étude

La population cible correspondait aux sujets adultes vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne et suivis dans un centre de santé.

La population source était constituée par tous les patients vivant avec le VIH et ayant les critères d'éligibilité suivants :

- Hommes et femmes âgés de 18 ans ou plus,
- Vivant avec le VIH,
- Reçus en consultation ambulatoire dans un centre (public ou privé) de prise en charge des personnes infectées par le VIH situé dans un des 8 districts sanitaires de la région d'Abidjan.
- Ayant un problème de santé donnant lieu à une ordonnance médicale autre que la délivrance d'ARV.
- Patient ayant donné leur consentement signé et éclairé.

4. Recueil des données

Après information sur l'étude et consentement écrit signé, le recueil des données s'est déroulé en 2 phases :

Lors de la 1ère phase, à l'inclusion le patient était vu en consultation médicale à J0. Au décours immédiat de la consultation, un entretien en face-à-face était réalisé avec le patient. Lors de cet entretien les données suivantes étaient recueillies par des enquêteurs formés en utilisant des questionnaires standardisés : caractéristiques des ordonnances prescrites le jour même, caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants. Une consultation du dossier permettait également de recueillir des informations sur les caractéristiques cliniques du patient. Une copie des ordonnances

prescrites était systématiquement réalisée en prenant soin de ne pas y faire apparaître les noms et prénoms du patient. Seul l'identifiant du patient dans l'étude était reporté sur la copie de l'ordonnance. Le numéro de téléphone du participant était également recueilli. Un second entretien unique en face-à-face de chaque prescripteur permettait de recueillir les caractéristiques des prescripteurs via un questionnaire standardisé. Les caractéristiques des centres étaient également recueillies via un questionnaire standardisé.

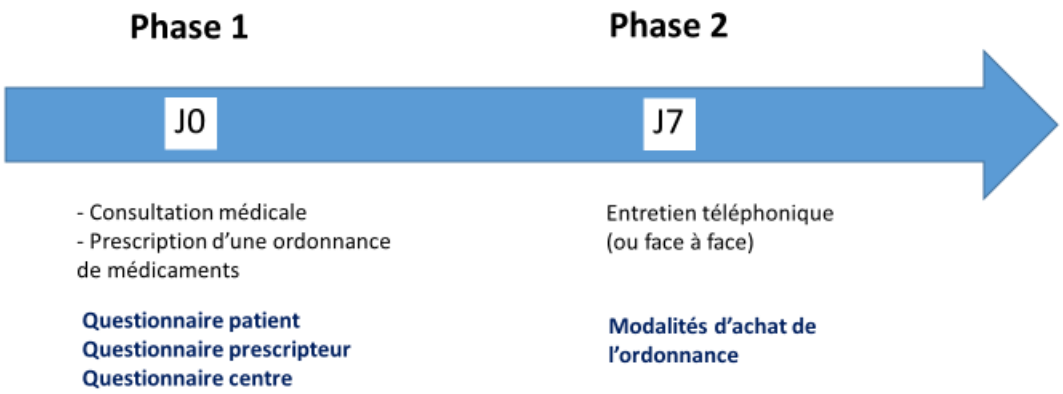


Figure 1. Schéma du recueil des données utilisées dans l'étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

J0 : inclusion dans MEDHAR, J7 : 7e jour ou autre jour déterminé avec le patient.

La 2e phase consistait en un entretien téléphonique à J7 en vue de recueillir les informations portant sur l'achat ou non des ordonnances prescrites ainsi que les raisons des éventuels non-achats des médicaments. Il faut noter qu'en cas de non-réponse au 1er contact J7, des relances téléphoniques étaient effectuées. De plus, les patients avaient également la possibilité de revenir dans les centres à J7 pour la réalisation de l'entretien. Les modalités de l'entretien téléphonique et de relance téléphonique ont donc été définies pour chaque patient lors de la 1ère phase afin de s'adapter au mieux au mode de vie et à la volonté du patient vivant avec le VIH, source de stigmatisation à l'échelle familiale et communautaire (60). Les caractéristiques des centres et des prescripteurs participant à l'étude ont également été collectées à l'aide d'un questionnaire standardisé.

L'enquête a été menée par 20 enquêteurs, soit 1 enquêteur par centre. Afin d'éviter un taux de non-réponse élevé lors de la 2e phase, les enquêteurs ont été recrutés parmi les acteurs du milieu associatif exerçant dans chaque centre sélectionné, afin de bénéficier de la relation de confiance existante entre l'enquêteur et les patients du centre. Ils ont été formés au recueil de données et aux questionnaires de l'étude en collaboration avec le RIP+. Leur travail était supervisé par 5 agents, soit 4 centres par agent. Deux personnes, un pharmacien et un médecin, étaient chargées de la coordination générale

et de la coordination technique de l'étude, sous l'autorité de l'Investigateur Principal. Outre ces deux personnes, un Comité de pilotage a été mis en place pour traiter de l'ensemble des questions relatives à la coordination générale et la coordination technique de l'étude. Sur les 20 centres initialement sélectionnés, un centre n'a pas pu inclure de patient en raison de travaux de rénovation ordonnés par le Ministère de la santé au moment du démarrage de l'étude.

5. Variables étudiées

a. Evènement d'intérêt

L'événement d'intérêt principal est le non-achat total de l'ordonnance, définit comme le non d'achat d'au moins un des médicaments prescrit sur l'ordonnance. Celui-ci a été obtenu à partir de la variable achat de l'ordonnance en regroupant les réponses d'achat « oui en partie » et « non pas de tout », afin d'obtenir une variable binaire non-achat total de l'ordonnance (oui/non).

Dans un second temps, le délai d'achat a été pris en compte dans la variable d'intérêt secondaire. Une variable non-achat total précoce binaire (oui/non) a été créée à partir du délai d'achat d'ordonnance. Le non-achat précoce a été défini comme l'absence d'achat total de l'ordonnance dans les 2 jours qui suivaient le jour de la consultation. Ce délai d'achat de l'ordonnance a été obtenu par la différence de jour entre 2 variables recueillies : la date de prescription de l'ordonnance et la date d'achat total de l'ordonnance. Ce délai de 2 jours a été considéré comme cliniquement pertinent pour des patients pris en charge en ambulatoire, en raison de la nécessité d'une prise en charge relativement précoce de nombreuses pathologies ambulatoires rencontrées chez les PVVIH, notamment le paludisme et les pneumopathies infectieuses (61).

b. Variables explicatives

Les variables explicatives correspondent à des données groupées et forment 3 niveaux : les variables participants, les variables prescripteurs et les variables centres. La sélection des variables explicatives à utiliser a été réalisée à partir des données de la littérature, d'un graphe orienté acyclique (Directed AcyclicGraph, DAG) et de discussions avec l'équipe de recherche de l'étude.

Données participants

Caractéristiques sociodémographiques

Les variables explicatives principales ont été définies de la façon suivante :

- L'âge, en années**,** exprimé pour une augmentation de 10 ans d'âge, qui correspond à 1 écart type dans l'étude.
- Une variable âge binaire (< 50 ans/≥ 50 ans), les sujets de plus de 50 ans ayant un risque de comorbidités plus élevé.
- Le sexe, variable dichotomique (homme/femme).
- Situation matrimoniale (vit avec conjoint / vit sans conjoint).
- Le statut de chef de ménage, variable dichotomique (une autre personne/la personne elle-même). En règle générale en Afrique subsaharienne, ce statut correspond à la personne qui est reconnue ou supposée exercer au sein du ménage l'autorité morale et y détenir le pouvoir de décision, notamment en matière économique (62).
- Le revenu du ménage, regroupé en 4 modalités (0 FCFA/<50 000 FCFA, 50 000 à 100 000 FCFA, >100 000 FCFA, ne sait pas).
- Le revenu du participant, regroupé en 4 modalités (0 FCFA/<50 000 FCFA /50 000 à 100 000 FCFA /> 100 000).
- La variable binaire possession d'une mutuelle (oui / non) où la mutuelle correspond à une assurance publique et/ou privée.
- Le niveau d'étude, regroupé en 3 modalités (scolaire non scolarisé / primaire /secondaire ou plus).
- Le lieu de résidence, regroupé en 5 modalités (Cocody ou Plateau / Abobo ou Adjame ou Attecoube/ Yopougon / Marcory Treichville ou Port Bouet ou Koumassi / autres), correspondant à des groupes de quartiers de tendances socio-économiques distinctes.
- Les professions, regroupées en 5 catégories (Salarié du secteur public ou privé / Commerçants / Artisans ou agriculteurs / Sans emploi dont étudiants / autres). La catégorie autre regroupe les modalités initiales suivantes : chauffeur ou transporteur, employé de maison, autre.

Caractéristiques cliniques

Chez les patients sous ARV, les dates d'initiation des traitements ARV ont été utilisées pour créer une variable quantitative délai passé sous ARV, en mois. A partir de cette variable, 2 catégories ont été définies (<1 an, supérieur à 1 an). Le taux de CD4, exprimé par mm^3 de sang, correspond aux derniers

taux de CD4 mesuré. Le nombre de médicament par patient a été calculé par la somme des médicaments prescrits sur l'ordonnance. La variable nombre de médicament a été regroupée en 4 catégories (1 / 2 / 3 / 4 et plus). Concernant les prescriptions en plus de l'ordonnance au moment de la consultation, 4 variables ont été recueillies sous forme dichotomique (oui/non) ; radiologie (échographie, radio pulmonaire, scanner, etc.), prise de sang pour examens biologiques, consultation spécialiste, autres éléments. Une variable dichotomique (oui / non) correspondant aux prescriptions complémentaires était définie comme la présence d'au moins une prescription complémentaire.

Données Prescripteurs

A partir de la base de données médicament (N=4670), la variable type de médicament (générique/spécialité/autre) a été utilisée pour calculer le taux de médicament générique par prescripteur. Le délai d'expérience dans la prise en charge des patients VIH, exprimé en mois, a été calculé à partir de la date à partir de laquelle le prescripteur travaille dans un centre pour le VIH.

Données Centres

Les centres ont été classés par type (public/privé/communautaire). La spécialisation du centre, variable dichotomique (oui/non) est définie comme la prise en charge de patients exclusivement atteints du VIH. Le personnel du centre, variable dichotomique (oui/non) a été définie comme la présence d'au moins une assistante sociale et un agent communautaire à temps plein dans le centre. Les assistantes sociales peuvent parfois aider à obtenir de l'argent chez les patients démunis, les agents communautaires peuvent avoir un rôle vis-à-vis de l'acceptabilité du médicament. Taille du centre binaire (grand/petit), un grand centre étant défini comme la présence de pharmacie, de laboratoire, de service de radiologie et lits d'hospitalisation au sein du centre. Autrement, il s'agit d'un petit centre.

6. Analyses statistiques

a. Analyses descriptives

L'analyse descriptive des variables d'intérêts a été réalisée séparément par niveau. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients ainsi que les ordonnances prescrites (niveau 1) ont été décrites, de même que les caractéristiques des prescripteurs (niveau 2) et des centres (niveau 3). Les caractéristiques liées à l'achat de l'ordonnance ont également été décrites. Les moyennes et écart-

types ont été décrits pour les variables quantitatives et les fréquences pour les variables qualitatives. La fréquence et le pourcentage de données manquantes ont été rapportés, si nécessaire, pour chaque variable. Lors de la phase 2, 65 patients étaient injoignables. L'analyse a porté sur des données complètes, soit 1827 patients. Dans un premier temps, les sujets inclus dans la population d'étude ont été décrits et comparés aux sujets exclus selon leurs caractéristiques sociodémographiques et cliniques, en spécifiant le nombre et la proportion d'individus concernés. Pour comparer la distribution des caractéristiques entre la population d'étude et les sujets exclus, aucun test statistique n'a été utilisé. La pertinence des différences a alors été jugée selon les différences de pourcentage observées entre les groupes comparés. Les participants ayant répondu « ne sait pas » à la variable explicative revenu du ménage ont été comparés aux participants ayant répondu une autre proposition selon leurs caractéristiques sociodémographiques et cliniques. Aucun test statistique n'a été appliqué. La pertinence des différences a alors été jugée selon les différences de pourcentage observées entre les groupes comparés.

Une analyse descriptive complémentaire a également été réalisée à partir des données médicaments prescrits (n= 4670) de l'étude MEDHAR, selon les modalités décrites ci-dessus. Des groupes de médicaments ont été formés en s'appuyant sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS (21).

b. Analyses explicatives : modèle hiérarchique

Principes

Un modèle multiniveau ou modèle hiérarchique a été utilisé afin de tenir compte du caractère groupé des individus. En effet, les participants de l'étude MEDHAR sont groupés par prescripteur, ces prescripteurs sont eux-mêmes groupés à l'intérieur de centre de santé. Les données forment donc un modèle hiérarchique à 3 niveaux (figure 2).

Le modèle hiérarchique, en prenant compte de la corrélation entre les individus permet une meilleure estimation des paramètres du modèle, particulièrement pour les niveaux supérieurs. Le risque de ne pas modéliser cette dépendance inter individuelle étant d'obtenir des estimateurs biaisés pour la variance, possiblement faire une erreur de type 1 menant à une inférence statistique incorrecte. En effet, le modèle linéaire généralisé suppose que les observations sont indépendantes entre elles. Si ce n'est pas le cas, ne pas tenir compte de cette corrélation intra groupe va conduire à une estimation biaisée de la vraie variance de l'estimateur, avec en général, une sous-estimation de la variance qui risque de faire apparaître des significations à tort. Cette méthode permet également de mesurer l'effet groupe (contexte), à savoir l'effet centre et l'effet prescripteur sur le non-achat total de l'ordonnance.

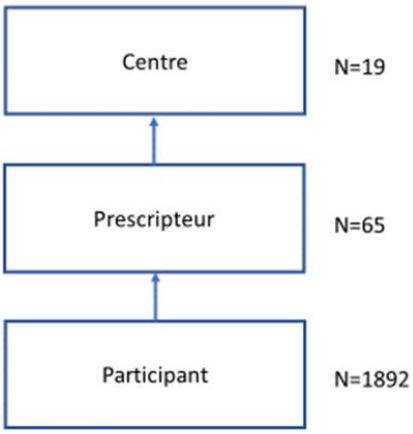


Figure 2. Diagramme de classification du modèle à 3 niveaux, étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

La construction du modèle a débuté par la création d'une variable indicatrice prescripteur et centre indiquant le numéro du prescripteur et centre pour chaque patient respectivement.

Réponse binaire

Dans le cadre d'une réponse corrélée binaire, nous avons utilisé un modèle mixte linéaire généralisé (GLMM pour Generalized Linear Mixed Model) avec régression logistique (régression logistique multiniveaux/hiérarchique).

Modèle Nul

Le 1er modèle réalisé, le modèle nul, aussi appelé modèle d'intercept aléatoire à 3 niveaux correspond à un modèle sans variables explicatives. Ce modèle décompose la variation de la réponse totale entre les différents niveaux. L'écriture du modèle nulle est la suivante :

$$\eta_{ijk} = \beta_0 + v_k + u_{jk} + e_{ijk}$$

$$\eta_{ijk} = \ln\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right)$$

où π_{ijk} correspond à la probabilité de non-achat total de l'ordonnance chez le patient i, de prescripteur j dans le centre k, $\pi_{ijk} = P\left(Y_{ijk} = 1\right)$, où Y_{ijk} est une variable aléatoire définissant une occurrence de réalisation de l'évènement achat total (oui/non) associé à une probabilité P.

β_0 correspond à la réponse moyenne des centres, v_k correspond à l'effet aléatoire du centre k, et u_{jk} correspond à l'effet aléatoire de prescripteur j dans le centre k. c σ_v^2 correspond à la variance résiduelle du niveaux 3, σ_u^2 correspond à la variance résiduelle du niveau 2. Les variances résiduelles σ_v^2 et σ_u^2 sont présumés indépendantes. e_{ijk} erreur résiduelle de niveau 1 qui mesure pour chaque patient la différence entre la valeur observée et la valeur moyenne du groupe prescripteur. La variance des individus σ_e^2 est ici fixé à 3,29 (=$\pi^2/3$) car nous somme dans le cadre d'un modèle logit(63).

De plus : $i = 1, \dots, \mathrm{N}, \quad j = 1, \dots, \mathrm{J}, \quad k = 1, \dots, \mathrm{K}$

Où N correspond au nombre total de participants dans l'échantillon, J le nombre total de prescripteurs dans l'échantillon et K le nombre total de centres dans l'échantillon.

Vérification de la pertinence statistique des niveaux 2 et 3

Afin d'établir si le modèle à 3 niveaux apporte statistiquement plus d'information pour expliquer le non-achat total de l'ordonnance que le modèle à 1 niveau (participant). Un test de rapport de vraisemblance a été réalisé pour comparer ces 2 modèles. Les résultats sont exprimés en termes de p valeur. La même méthode a été utilisée pour comparer la pertinence du modèle à 2 niveaux (participant et prescripteur) par rapport au modèle à 1 niveau (participant), de même que la pertinence du modèle à 3 niveaux par rapport au modèle à 2 niveaux (participant et prescripteur).

Description des paramètres de variance

Les résultats des paramètres de variance seront présentés par 3 approches différentes, afin de déterminer au mieux les effets groupes.

- Coefficient de partition de la variance (VPC)

Les VPCs représentent le pourcentage de la variation de l'évènement d'intérêt principal lié au niveau. Sa formule est donnée dans le tableau 1.

Tableau 1. Coefficient de partition de la variance (VPC) et coefficient de corrélation intra-classe (ICC) du modèle à 3 niveaux, étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Niveau	VPC	ICC
Centre (3)	$\frac{\sigma_v^2}{\sigma_v^2 + \sigma_u^2 + \sigma_e^2}$	$\frac{\sigma_v^2}{\sigma_v^2 + \sigma_u^2 + \sigma_e^2}$
Prescripteur (2)	$\frac{\sigma_u^2}{\sigma_v^2 + \sigma_u^2 + \sigma_e^2}$	$\frac{\sigma_v^2 + \sigma_u^2}{\sigma_v^2 + \sigma_u^2 + \sigma_e^2}$
Participant (1)	$\frac{\sigma_e^2}{\sigma_v^2 + \sigma_u^2 + \sigma_e^2}$	1

Où la variance des individus σ_e^2 *est ici fixée à 3,29 (=pi au carré/3) car nous somme dans le cadre d'un modèle logit*(63).

- Coefficient de corrélation intra-classe (ICC)

Les ICC représentent par niveau le degré de similarité (homogénéité) entre les réponses. Pour le niveau 3, ceci correspond à la corrélation entre 2 patients qui viennent du même centre mais de prescripteurs différents. Pour le niveau 2, ceci correspond à la corrélation entre 2 patients qui viennent du même centre et du même prescripteur.

Ces 2 approches seront réalisées à partir du modèle nul dans un 1er temps, puis dans le modèle final 1. Dans le modèle final, ce paramètre représente l'effet centre et prescripteur non pris en compte par les variables du modèle.

- Représentation graphique de l'effet groupe

Deux Caterpillar plot ont été construits afin de représenter l'effet centre et l'effet prescripteur respectivement sur le logit de la probabilité de non-achat, à partir du modèle nul.

- *Stratégie de modélisation*

Les questions posées à priori dans la section I.3.a ont servi de cadre pour les différentes analyses et modèles réalisés. Le choix des variables explicatives à introduire dans chaque modèle ainsi que des facteurs de confusions potentielles ont été réalisés à partir des données de la littérature, de la construction d'un graphe orienté acyclique (*Directed AcyclicGraph*, DAG) spécifique pour chaque variable d'exposition d'intérêt, ainsi qu'une discussion collégiale de l'équipe de recherche. Des termes

d'interactions ont été recherchés seulement en cas de pertinence selon la littérature et discussion avec l'équipe de recherche, ainsi que pour répondre aux objectifs. Pour chaque facteur de confusion potentielle identifié, un test d'interaction était réalisé au préalable. Tous les facteurs identifiés comme pouvant potentiellement jouer un rôle de confusion dans la relation entre la variable d'intérêt étudié et le non-achat total de l'ordonnance ont été préalablement choisis à partir du contexte, d'une revue de la littérature et selon leur pertinence clinique. Était considéré comme facteur de confusion les facteurs associés à la fois à l'exposition d'intérêt et à l'achat des médicaments. Les variables d'ajustement pouvaient également se trouver sur le chemin causal entre la variable d'exposition d'intérêt et l'évènement d'intérêt en fonction de l'effet recherché.

c. Analyse principale

N= 65 (3,4%) patients avaient des données manquantes pour l'achat de l'ordonnance. L'analyse a porté sur des données complètes, soit 1827 patients. Puis, dans un premier temps, des modèles univariés ont été utilisés pour estimer les rapports de cote (*odds ratio*, OR) de non-achat total de l'ordonnance et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95%) en fonction des différentes variables explicatives d'intérêts.

Des modèles multivariés ont ensuite été utilisés pour estimer les rapports de cote sur le non-achat total de l'ordonnance ajustés sur les facteurs de confusion potentielle et les intervalles de confiance à 95 %, selon la stratégie de modélisation détaillée ci-dessus. La significativité des associations a été déterminée par le test de Wald pour les variables dichotomiques, et par le test du rapport de vraisemblance pour les variables catégorielles à plus de deux modalités.

Modèle principal

Ce modèle portait sur la relation entre le revenu du ménage et l'achat total de l'ordonnance. Le modèle était identique pour la relation entre le nombre de médicaments et l'achat total de l'ordonnance.

Le modèle principal 1 s'écrit de la façon suivante :

$$\eta_{ijk} = \beta_0 + B_1\ \text{REVENU MÉNAGE 1 ijk} + \beta_2\ \text{REVENU MÉNAGE 2 ijk} + \beta_3\ \text{REVENU MÉNAGE 3 ijk} + \beta_4\ \text{PRESCRIPTION COMPLÉMENTAIRE ijk}$$
$$+ \beta_5\ \text{NOMBRE MEDICAMENT 1 ijk} + \beta_6\ \text{NOMBRE MEDICAMENT 2 ijk} + \beta_7\ \text{NOMBRE MEDICAMENT 3 ijk} + \beta_8\ \text{SEXE ijk} +$$
$$\beta_9\ \text{REVENU MÉNAGE 1 ijk x PRESCRIPTION COMPLEMENTAIRE ijk} + \beta_{10}\ \text{REVENU MÉNAGE 2 ijk x PRESCRIPTION COMPÉMENTAIRE ijk} +$$
$$\beta_{11}\ \text{REVENU MÉNAGE 3 ijk x PRESCRIPTION COMPLÉMENTAIRE ijk} + v_k + u_{jk} + e_{ijk}$$

$v_k \sim N(0, \sigma_v^2)$

$u_{jk} \sim N(0, \sigma_u^2)$

$$\eta_{ijk} = \ln\left(\frac{\pi_{ijk}}{1-\pi_{ijk}}\right)$$

Où est le logit de la probabilité de ne pas acheter totalement l'ordonnance. Y_{ijk} est une variable aléatoire définissant une occurrence de réalisation de l'évènement achat total (oui/non) associé à une probabilité P et $y_{ijk} \sim \text{Bernoulli}(\pi_{ijk})$; π_{ijk} correspond à la probabilité de non-achat total de l'ordonnance chez le patient i, de prescripteur j dans le centre k.

v_k est l'intercept aléatoire pour le centre k, u_{jk} et l'intercept aléatoire pour le prescripteur j de centre k. Les variances résiduelles σ_v^2 et σ_u^2 sont présumées indépendantes. e_{ijk} erreur résiduelle de niveau 1 qui mesure pour chaque patient la différence entre la valeur observée et la valeur moyenne du groupe prescripteur. La variance des individus σ_e^2 est ici fixé à 3,29 ($=\pi^2/3$) car nous sommes dans le cadre d'un modèle logit (63).

Justification des facteurs d'ajustement du modèle principal.

Concernant la relation entre le revenu du ménage et le non achat de l'ordonnance : L'ajustement sur le sexe a été réalisé en raison de son potentiel rôle de biais de confusion, en raison du possible rôle de facteur de risque de non accès aux médicaments chez les femmes, bien que la relation soit complexe (38,64). Être une femme est également un facteur de risque de pauvreté dans les PRFI (65). L'ajustement sur le nombre de médicaments a été réalisé car l'effet recherché est celui du revenu du ménage indépendamment du nombre de médicaments prescrits lors de la consultation.

Concernant la relation entre le nombre de médicament et le non-achat de l'ordonnance : le revenu du ménage et sexe étaient considérés comme 2 facteurs de confusion possible. Si le patient est démuni, le prescripteur peut avoir tendance à modifier sa prescription car il sait que le patient n'aura pas les moyens d'acheter les médicaments et ou examens complémentaires. Par ailleurs, les patients démunis ont potentiellement plus de frais médicamenteux dans les PRFI (66). Le revenu est le principal facteur individuel associé au non-accès aux médicaments non ARV dans des populations non VIH. Le sexe peut potentiellement influencer les modalités de prescription du médecin (67,68).

d. Adéquation du modèle

Une vérification de l'hypothèse de linéarité sur le logit pour toutes les variables quantitatives incluses dans le modèle, en utilisant des polynômes fractionnaires.

e. Analyse secondaire

L'ensemble des étapes réalisées lors de l'analyse principale a été réitéré avec comme évènement d'intérêt le non-achat total précoce des médicaments.

f. Analyse de sensibilité

Concernant la variable revenu du ménage, les participants ayant répondu « ne sait pas » ont été comparés à ceux ayant répondu une autre modalité, en termes de caractéristiques socio-démographiques et cliniques. Les moyennes entre les deux échantillons ont été comparées par des tests de Student et les fréquences à l'aide de tests du Chi-2 (avec ou sans correction de Yates). Les tests ont été effectués au risque α de 5%. Les modèles principaux 1, 2 et 3 ont été ensuite réalisés en excluant ces patients ayant répondu « ne sait pas », et comparés aux modèles principaux initiaux en termes de coefficient et intervalle de confiance. A l'issue de ces analyses, le modèle le plus complet a été conservé en cas de modification des estimations cliniquement pertinentes. Si les estimations ne variaient pas vis-à-vis du contexte, le modèle présentant le plus petit critère d'information d'Akaike (Akaike information criterion – AIC) a été conservé.

g. Gestion des données manquantes

Étant donné la relativement faible proportion de données manquantes pour les variables d'intérêts, et la faible proportion de sujets présentant une donnée manquante sur au moins une des variables incluses dans les modèles, les analyses ont été effectuées sur cas complets.

h. Logiciels statistiques utilisés

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel R version 3.6.0 exploité par l'interface RStudio. Les modèles mixtes linéaires généralisés ont été réalisés à l'aide du package « lme ». Les polynômes fractionnaires ont été réalisés à l'aide du package « mfp ».

III. RESULTATS

1. Description de la population d'étude

Parmi les 1892 patients inclus, 65 patients (3,4%) n'ont pas participé à la 2e phase de l'étude. Au total, 1827 (96,6%) patients ont été inclus pour l'analyse principale.

a. Caractéristiques de la population d'étude (niveau 1)

Le tableau 2 présente la description de la population d'étude initiale concernant les variables d'intérêt sélectionnées. La majorité des sujets étaient des femmes (79%) et avaient une moyenne d'âge de 43 ans (±10). 30% des patients n'ont jamais été scolarisés, tandis que seulement 15% étaient salariés. Environ 45% des sujets n'avaient pas de conjoint, et 46% étaient chef de ménage. La grande majorité des patients devaient assumer la totalité des frais de santé car ne possédant pas de mutuelle (90,5%). Le taux de CD4 était supérieur à 200/mm^3 chez 80% des patients tandis que 78% étaient sous ARV depuis au moins 1 an. Une minorité de patients étaient atteints de maladie nécessitant un traitement chronique (environ 12%). L'ordonnance prescrite comprenait au moins 3 médicaments non-ARV pour 44% des patients. Enfin, 30% des patients devaient faire face à des frais complémentaires à l'ordonnance sous forme de prescription complémentaire.

Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques, économiques et cliniques des sujets inclus dans l'étude (Niveau 1, N=1892), MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Caractéristiques	N	n	%*
Age (années)	1892		43 (10)
≤ 50 ans		1437	76
> 50 ans		455	24
Sexe	1892		
Femmes		1495	79,0
Hommes		397	21,0
Situation matrimoniale	1892		
Vit sans conjoint(e)		1046	55,3
Vit avec conjoint(e)		846	44,7
Niveau d'étude	1891		
Non scolarisé		566	29,9
Primaire		531	28,1
Secondaire et plus		794	42,0
Profession	1826		
Salarié secteur public/privé		310	16,4
Commerçant		702	37,1
Artisan/agriculteur		176	9,3
Sans emploi		555	29,3

Autres		149	7,9
Lieu d'habitat	1892		
Cocody / Plateau		129	6,8
Abobo / Adjamé / Attécoubé		589	31,1
Yopougon		547	28,9
Marcory / Treichville / Port Bouet /Koumassi		403	21,3
Autres		224	11,8
Type d'habitat	1892		
Immeuble/Appartement/Villa		1052	55,6
Maison commune/Traditionnelle		840	44,4
Taille du ménage	1892		6,1 (3,6)
≤ 4		707	37,4
5 – 8		774	40,9
≥ 9		411	21,7
Chef de ménage	1892		
Oui		876	46,3
Non		1016	53,7
Revenu mensuel du ménage, FCFA	1892		
<50 000		637	33,7
50 000 -100 000		648	34,2
≥ 100 000		302	16
Revenu mensuel du participant, FCFA	1892		
0		451	23,8
<50 000		889	47,0
50 000 -100 000		347	18,3
≥ 100 000		205	10,8
Mutuelle	1891		
Oui	179		9,5
Non	1712		90,5
Statut VIH	1892		
VIH 1		1767	93,4
VIH 2		60	3,2
VIH 1+2		58	3,1
VIH sans discrimination		7	0,3
Durée de la séropositivité (années)	1640		5,1 (4,1)
Dernier taux de CD4 (/mm3)	1885		423,1(239,2)
≤200		393	20,8
>200 - ≤500		778	41,1
>500		714	37,7
Traitement ARV	1892		
Oui	1700		89,9
Non	192		10,1
Durée sous traitement ARV (années)	1696		4,56 (3,59)
< 1		371	22
>1 - ≤ 5		575	34
>5		750	44
Maladies chroniques	1892		
non		1661	87,8
oui		231	12,2
Prescriptions complémentaires	1892		
0	1329		70
≥1	563		30
Nombre de médicaments non-ARV par ordonnance	1892		
1		440	23,4
2		616	32,5
3		403	21,3
≥4		433	22,8

** Moyenne (écart-type) pour l'âge, taille de ménage, durée de la séropositivité, dernier taux de CD4, durée sous traitement ARV. Pourcentage pour les autres caractéristiques.*

Variables présentant des données manquantes : Niveau d'étude (n= 1), Mutuelle (n=1), Dernier taux de CD4 (n=7), Durée sous traitement ARV(n=196).

b. Comparaison des sujets inclus et non-inclus

Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients non inclus étaient globalement similaires aux patients inclus, sans différence majeure sur le revenu du ménage et le sexe notamment (Annexe 4).

c. Caractéristiques des prescripteurs (niveau 2)

Le tableau 3 présente la description des prescripteurs de l'étude. Les prescripteurs étaient composés de 2/3 d'hommes et avaient une moyenne d'âge de 41 ans (±7,85). Environ 22% d'entre eux étaient spécialistes dont 9% d'infectiologues. Le taux de prescription de générique par prescripteur est de 57% (±16,2) en moyenne avec un écart interquartile de 45,2 à 70%. Environ 70% d'entre eux avaient plus de 4 ans d'expérience dans la prise en charge de PVVIH tandis que la moitié ont reçu une formation dans les 12 derniers mois précédant l'inclusion.

Tableau 3. Caractéristiques des prescripteurs de l'étude (niveau 2, N=65), MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Caractéristiques	**N**	**n**	**%***
Sexe	65		
Homme		43 (67,2)	
Femme		21 (32,8)	
Age	37		41 (7,85)
Emploi	64		
Médecin généraliste		50	79,7
Médecin spécialiste		14	21,9
Infectiologue		6	9,2
Autres spécialités		8	12,3
Taux de génériques prescrits	65		56,75 (16,92)
Expérience (mois)	65		87 (55)
≤ 12 mois		10(14,4)	
12 à 48 mois		11 (16,4)	
≥ 48 mois		45 (69,2)	
Formation	64		
Oui		41	61,1
Non		23	35,9

** Moyenne (écart-type) pour l'âge, taux de génériques prescrits, Expérience. Pourcentage pour les autres caractéristiques.*

Variables présentant des données manquantes: Sexe (n= 1), Age (n = 28), Emploi (n=1), Formation (n=1)

d. Caractéristiques des centres (niveau 3)

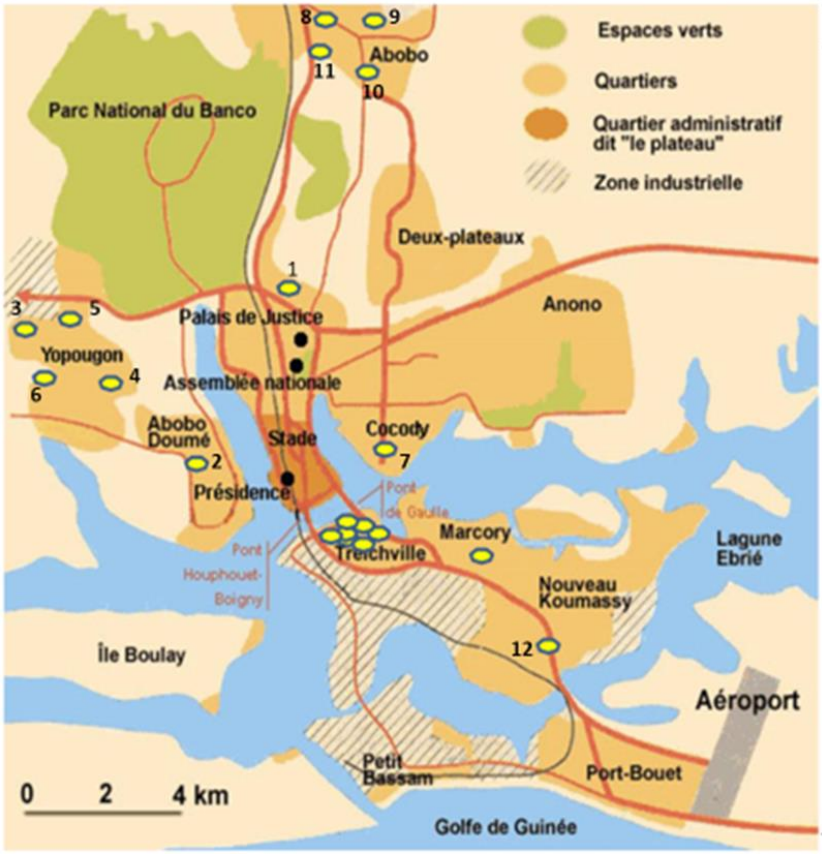
Le tableau 4 présente la description des centres de l'étude. Le nombre de patients par centre s'étendait de 11 à 321 patients. Tous les centres étaient munis d'une pharmacie. Environ 57% (n=11) des centres étaient publics et 21% (n=4) ne prenaient en charge que des PVVIH.

Tableau 4. Caractéristiques des centres de l'étude (niveau 3, N=19), MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Caractéristiques	N	n	%*
Spécialisé dans la prise en charge de PVVIH	19		
Oui		8	42,1
Non		11	57,9
Type de centre	19		
Publique		11	57,9
Privé		5	26,3
Communautaire		3	15,8
Présence d'une pharmacie	19	19	100
Présence d'un service de radiologie	19	9	47,4
Présence d'un laboratoire	19	16	84,2
Présence de lit d'hôpital	19	18	94,7
Hospitalisation		2	10,5
Hôpital de jour		9	47,4
Hôpital de jour et hospitalisation		7	36,8
Taille des centres	19		
Grand		8	42,1
Petit		11	56,9
Nombre de patients ambulatoires au cours du mois précédent	19		1076 (938)
Assistant social et communautaire	19		
oui		13	68,4
non		6	31,6

** Moyenne (écart-type) pour l'âge, pourcentage pour les autres caractéristiques*

Variables présentant des données manquantes: Taille de la file active (na=1), Nombre de patient ambulatoire au cours du mois précédent (na=7).



	N	%	Carte
Hôpital Militaire Abidjan	125	6.6	1
CSU Locodjro	11	0.6	2
FSU-Com Port-Bouet 2 (Yop)	64	3.4	3
CEPREF	321	17.0	4
SMG CHU de Yopougon	113	6.0	5
GBH Bethesda Yopougon	18	1.0	6
Service Neuro CHU Cocody	13	0.7	7
FSU-Com Abobo Avocatier	98	5.2	8
Hôpital Général Abobo Nord	129	6.8	9
Centre El Rapha	146	7.7	10
Hôpital Général Abobo Sud	105	5.5	11
Hope Worldwide CI	115	6.1	
CIRBA	175	9.2	
Espace Confiance	37	2.0	
CAT Treichville	29	1.5	
SDV CHU de Treichville	42	2.2	
SGO CHU de Treichville	29	1.5	
USAC	212	11.2	
Hôpital Général de Koumassi	110	5.8	12
TOTAL PARTICIPANTS	1892	100.0	

Figure 3. Carte d'Abidjan, effectifs(*N*) et localisation(carte) des centres ayant participés à l'étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

e. Caractéristique des motifs de consultation

Les 3 principaux diagnostics médicaux étaient l'anémie, le paludisme et la pneumopathie présents chez respectivement 378 (20%), 353 (18,6%) et 257 (13,5%) des patients.

f. Caractéristique des médicaments prescrits

La moitié (49%) des médicaments prescrits n'étaient pas sur la liste essentielle de l'OMS tandis que 42,4% des médicaments prescrits n'étaient pas des médicaments génériques. Les médicaments anti-infectieux représentaient 32% du total de médicament prescrit (annexe 5).

g. Caractéristiques de l'évènement d'intérêt

L'ordonnance n'a pas été achetée totalement chez 26,1% des patients tandis que 45,3% n'ont pas acheté l'ordonnance du tout ou l'ont fait tardivement, de façon totale ou partielle (Figure 4).

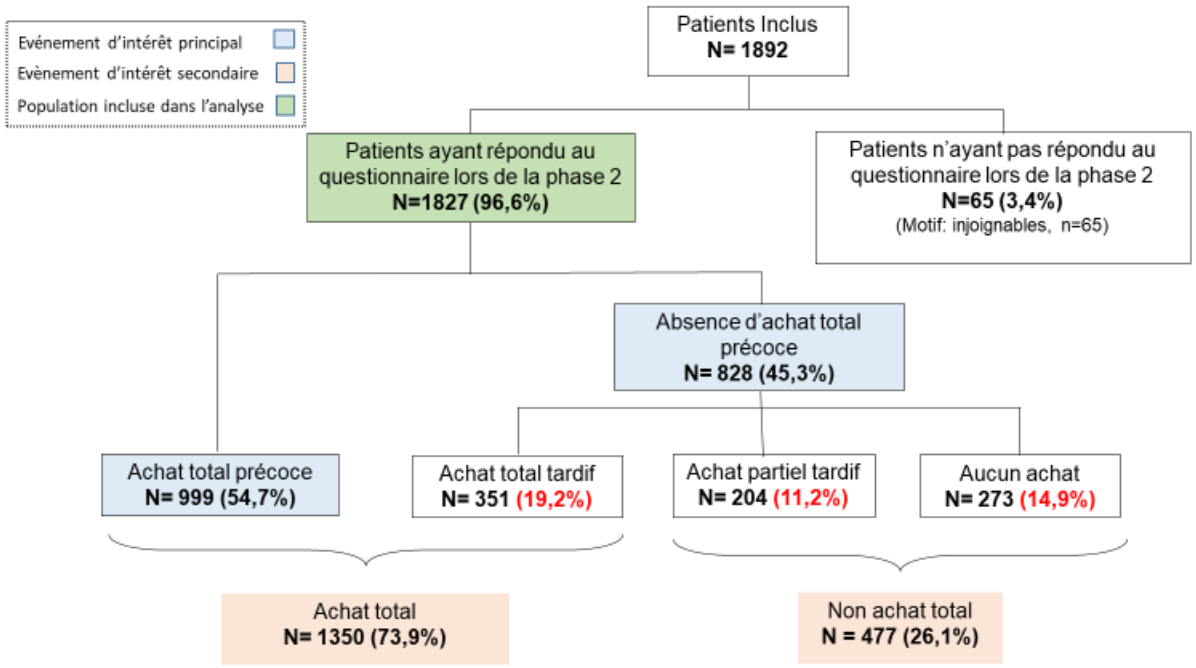


Figure 4. Diagramme d'achat des ordonnances prescrites chez des patients VIH en consultation ambulatoire, étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Parmi les achats, la grande majorité des patients 1280 (82,5%) ont acheté l'ordonnance en officine privée exclusivement, contre 202 (13,0) en pharmacie du centre exclusivement et 70 (4,5) en officine privée et pharmacie du centre. L'achat total était réalisé en une seule fois chez n=1310 (97,2%) contre seulement 38 (2,8%) en plusieurs fois. La principale raison de non-achat total évoquée par les patients était financière (« il n'avait pas assez d'argent ») chez 364 (73,2%) des patients (Annexe 6). La moyenne d'achat total des ordonnances était de 2,8 jours (±5,9).

Parmi les patients ayant totalement acheté leur ordonnance, le délai d'achat était significativement plus élevé (p=0,01) chez les femmes que chez les hommes, avec une moyenne à 2,95 contre 2,14 jours respectivement, en utilisant le test de Student (Figure 5).

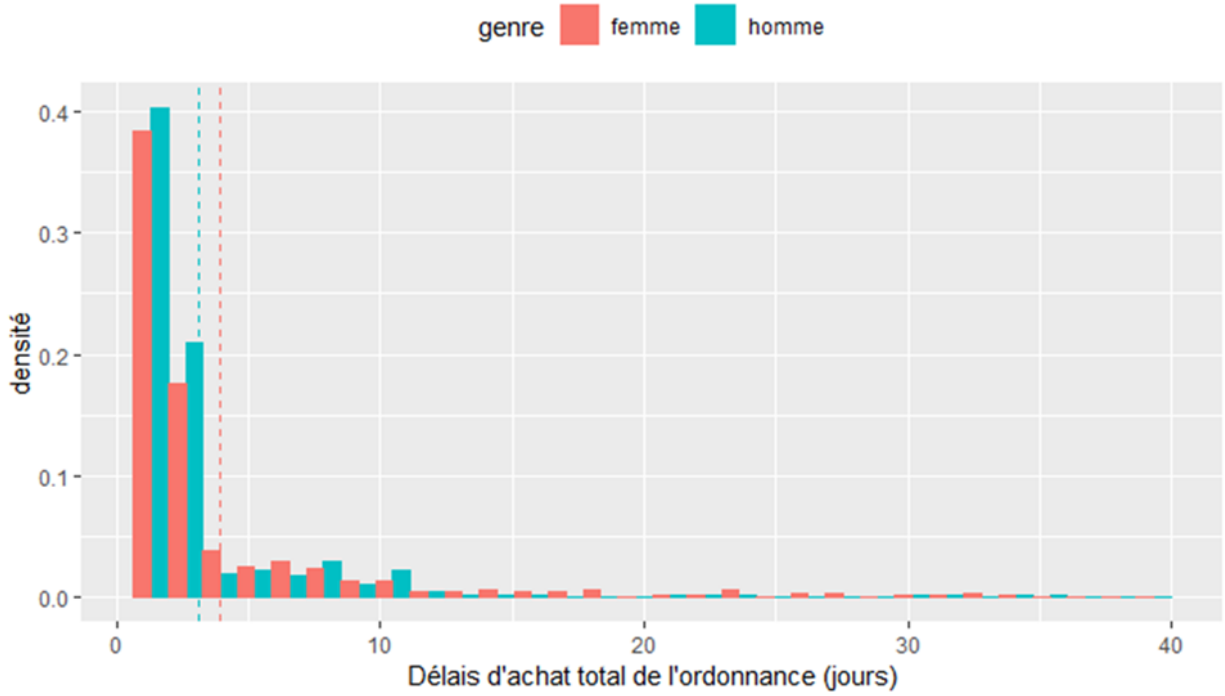


Figure 5. Distribution du délai d'achat total (en jours) de l'ordonnance en fonction du sexe chez les PVVIH en contexte ambulatoire, étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

**Les droites en pointillés représentent les moyennes du délai d'achat chez les hommes (bleu) et chez les femmes (rouge).*

h. Médicaments essentiels

38% des médicaments essentiels prescrits n'ont pas été achetés au bout de 3 jours, et 17% n'ont jamais été achetés. Concernant les antibiotiques des groupes ACCESS et WATCH, respectivement, 40,5% et 37,5% des médicaments n'avaient pas été achetés au bout de 48h, (résultats non montrés).

2. Résultats principaux

i. Effet prescripteur et effet centre

Les paramètres du modèle nul pour l'événement d'intérêt principal et secondaire sont présentés dans l'annexe 7.

Tableau 5. Coefficient de partition de la variance (VPC) et coefficient de corrélation intra-classe (ICC) du modèle à 3 niveaux pour l'achat total et l'achat total précoce de l'ordonnance, étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

	Non achat total		Non achat total précoce	
Niveau	**VPC**	**ICC**	**VPC**	**ICC**
Centre(3)	0 ,10	0,1001	0,058	0,058
Prescripteur(2)	0,075	0,1757	0,046	0,104
Participant(1)	0,825	1	0,895	1

Les VPCs du modèle nul indiquent que 10 % de la variation de l'évènement d'intérêt principal est liée au centre, 7,5 % est liée au prescripteur et 82,5% est liée aux participants. Les résultats sont similaires pour l'évènement d'intérêt secondaire avec 5,8%, 4,6% et 89,5% respectivement.

Les ICC nous indiquent que le degré de similarité (homogénéité) entre les réponses (non-achat précoce) dans le niveau 3 est 0.10. Ceci correspond à la corrélation entre 2 patients qui viennent du même centre mais de prescripteurs différents. Le degré de similarité (homogénéité) entre les réponses (non-achat précoce) dans le niveau 2 est 0.105. Ceci correspond à la corrélation entre 2 patients qui viennent du même centre et du même prescripteur.

Pour conclure, dans notre modèle à 3 niveaux, les variations de proportions de non-achat total de l'ordonnance sont essentiellement liées à des facteurs individuels.

L'effet centre est représenté dans le « caterpillar plot » où les résidus du niveau centre représente l'effet centre sur une échelle logarithmique pour la probabilité d'évènement d'intérêt principal dans le cadre du modèle nul (figure 6). Cinq centres ont une probabilité plus importante de non-achat total et 2 centres ont une probabilité plus petite de non-achat, leur intervalle de confiance ne comprenant pas 0, la log probabilité moyenne de ne pas acheter l'ordonnance totalement.

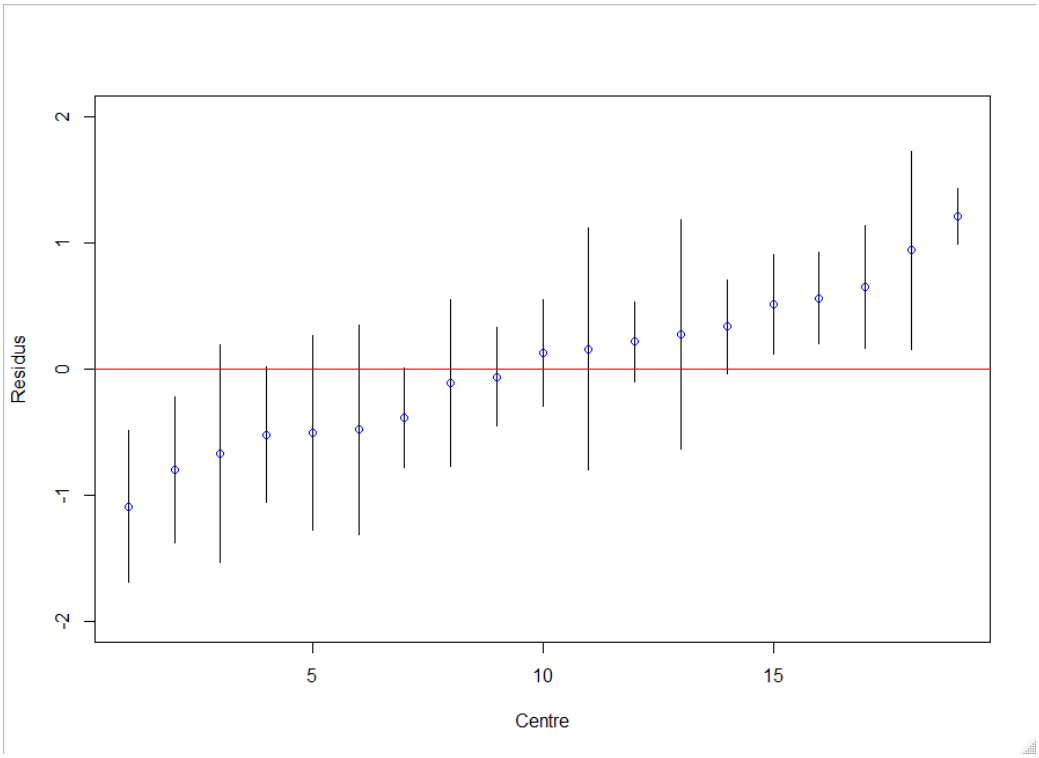


Figure 6. Caterpillar plot représentant les intervalles de confiance à 95% des résidus des centres de la log probabilité de ne pas acheter l'ordonnance totalement, étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

j. Vérification de la pertinence statistique des niveaux 2 et 3

Il existait une différence statistiquement significative entre les modèles à 1 niveau (participant) et 2 niveaux (participant, centre) (p<0,0001), modèle à 1 niveau et 2 niveaux (participant, prescripteur) (p<0,0001), modèle de niveau 2 (participant, prescripteur) et 2 niveaux (participant, centre) (p<0,0001).

k. Modèle univarié

En analyse univariée, les variables suivantes étaient associées à l'absence d'achat total de l'ordonnance : le sexe (p=0,02), le revenu du ménage (p<0,0001), le revenu par participant (p<0,0001), la situation professionnelle (p=0,04), la mutuelle (p=0,01), le nombre de médicaments prescrits (p<0.0001), la prescription complémentaire (p=0,01). La durée sous ARV est proche du seuil de significativité (p<0,06). Les variables suivantes étaient associées à l'absence d'achat précoce : le sexe (p=0,002), le revenu du ménage (p=0,02), le revenu par participant (p<0,0001), la taille du ménage (p=0,036).

Tableau 6. Analyse univariée sur cas complets (n=1827). Modèle mixte linéaire généralisé avec régression logistique, Etude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

		Non achat total		Non achat total précoce	
	N	OR [IC à 95%]	p-valeur	OR [IC à 95%]	p-valeur
Niveau 1					
Age à l'enquête	**1827**		0,50		0,07
Augmentation de 10 ans (linéaire)		0,96 [0,86 -1,08]		0,91 [1,01-0,83]	
Catégoriel			0,62		0,23
≤50 ans		1,00		1,00	
>50 ans		0,93 [0,72 – 1,21]		0,87 [0,69 – 1,09]	
Sexe	**1827**		0,02		0,0002
Hommes (Réf.)		1,00		1,00	
Femmes		1,43 [1,07 -1,91]		1,57 [1,23-2,00]	
Situation matrimoniale	**1827**		0,90		0,13
Conjoint(e) (Réf.)		1,00		1,00	
Sans conjoint(e)		1,01 [0,81 – 1,27]		1,16 [0,96-1,41]	
Statut de Chef de ménage	**1827**		0,35		0,49
La personne elle-même (Réf.)		1,00		1,00	
Une autre personne		1,11 [0,89 – 1,40]		1,07 [0,88-1,30]	
Taille du ménage	**1827**		0,16		0,036
Pour une augmentation d'une personne		0,98 [0,95 – 1,01]		0,97 [0,94 - 0,99]	
Catégoriel			0,32		0,07
0 à 4		1,00		1,00	
5 à 8		1,03 [0,80 – 1,32]		1,01 [0,82 – 1,26]	
≥ 9		0,82 [0,60 – 1,12]		0,77 [0,59 – 1,00]	
Niveau d'étude, n (%)	**1826**		0,04		0,62
Secondaire et plus (Réf)					
Primaire		1,34[1,02 – 1,76]		1,09 [0,86 - 1,38]	
Non scolarisé		1,33[1,01 – 1,75]		1,01 [0,80 – 1,28]	
Lieu d'habitat :	**1827**		0,29		0,95
Cocody et Plateau		1,00			
Abobo Adjamé Attécoubé		1,21 [0,72 – 2,05]		0,84 [0,55 – 1,29]	
Yopougon		1,66 [0,99 – 2,79]		0,88 [0,57 – 1,35]	
Marcory Treichville Port Bouet Koumassi		1,22 [0,71 – 2 ,10]		0,86 [0,55 – 1,34]	
Autres		1,38 [0,79 -2,40]		0,86 [0,54 – 1,37]	
Revenu du ménage	**1827**		<0,0001		0,002
Plus de 100 000FCFA (Réf.)		1,00		1,00	
50 000 à 100 000FCFA		1,86 |1,25 – 2,75]		1,33 [0,98 - 1,80]	
Moins de 50 000FCFA		2,69 [1,79 – 4,02]		1,85 [1,34 - 2,55]	
Ne sait pas		1,83 [1,16 – 2,89]		1,32 [0,92 – 1,90]	
Revenu du participant	**1827**		<0,0001		<0,0001
Plus de 100 000FCFA (Réf.)		1,00			
50 000 à 100 000FCFA		2,05 [1,21 - 3,47]		1,81 [1,23 – 2,68]	
Moins de 50 000FCFA		3,10 [1,92 – 5,02]		2,16 [1,51 – 3,08]	
0 FCFA		2,96 [1,77 – 4,93]		2,58 [1,76 – 3,78]	
Situation professionnelle	**1827**		0,02		0,14
Salarié secteurs publics/privés (Réf.)		1,00		1,00	
Commerçants		1,65 [1,16 – 2,35]		1,28 [0,96 – 1,72]	
Artisan/Agriculteurs		1,06 [0,65 – 1,73]		1,02 [0,68 - 1,53]	
Sans emploi / étudiants		1,53 [1,06 – 2,21]		1,40 [1,03 – 1,90]	
Autres		1,54 [0,93 -2,55]		1,03 [1,09 – 1,90]	<
Mutuelle	**1826**		0 ,01		0,13
Oui (Réf.)		1,00		1,00	

Non		1,76 [1,13 – 2,75]		1,31 [0,92-1,85]	0,13
Maladie chronique	**1827**		0,34		0,90
Non		1 ,00		1,01 [0,75-1,37]	
Oui (Réf.)		1,18 [0,84 – 1,65]		1,00	
Prophylaxie Cotrimoxazole	**1827**		0,34		0,901
Non		1,00		1,45 [1,18-1,79]	
Oui (Réf.)		0,85 [0,60 – 1,19]		1,00	
Durée sous ARV	**1640**		0,40		0,56
Pour une augmentation de 1 an sous ARV		1,21 [0,78 – 1,86]		1,12 [0,77 – 1,62]	
Catégoriel			0,06		0,23
≤1 an		1,00		1,00	
>1 an		0,74 [0,54 – 1,02]		0,85 [0,65 – 1,11]	
Taux de CD4 à l'enquête	**1820**		0,13		0,45
Pour une augmentation de 150 CD4/mm3				1,02 [0,96 – 1,09]	
Catégoriel			0,64		0,69
>500		1,00		1,00	
>200 et ≤ 500		1,06 [0,83 – 1,36]		1,09 [0,88 – 1,36]	
≤200		0,88 [0,65 – 1,20]		0,97 [0,74 – 1,26]	
Nombre de médicaments prescrits	**1827**		<0,0001		0,35
1		1,00		1,00	
2		1,12 [0,81 – 1,55]		1,07 [0,82 – 1,39]	
3		1,78 [1,27 – 2,49]		1,22 [0,92 – 1,62]	
≥4		2,07 [1,43 – 3,00]		1,30 [0,94 – 1,80]	
Prescriptions complémentaires	**1827**		0,01		0,29
0		1,00			
≥1 (radiographie et/ou biologie et/ou consultation médicale spécialisée et/ou autre)		1,38 [1,06 -1,78]		1,13 [0,90 – 1,14]	
Niveau 2					
Taux de générique	**1818**		0,40		0,92
Pour une augmentation de 15%		1,11 [0,87 – 1,42]		0,99 [0,81 – 1,20]	
Expérience du prescripteur	**1827**		0,96		0,6
Pour une augmentation d'un an		1,00 [0,95 - 1,06]		0,99 [0,95 – 1,03]	
Niveau 3					
Type de centre	**1827**		0,93		0,24
Centre public (Réf.)		1,00		1,00	
Centre privé		0,87 [0,37 – 2,01]		0,97 [0,56 -1,71]	
Communautaire		0,83 [0,26 – 2,70]		1,90 [0,92 – 3,94]	
Centre spécialisé VIH	**1827**		0,49		0,24
Non (Réf.)		1,00		1,00	
Oui		0,77 [0,38 – 1,58]		1,37 [0,81 – 2,34]	
Taille des centres			0,89		0,69
Présence de laboratoire et radiologie et pharmacie et lit d'hospitalisation		1,00			
Absent		1,05 [0,51 – 2,18]		1,12 [1,92 – 0,65]	
Personnel			0,88		0,89
Présence d'une assistante sociale et assistant communautaire à temps plein, (Réf)		1,00			
Absent		1,06 [0,48 – 2,36]		1,04 [0,57 – 1,91]	

I. Modèles multivariés

Le modèle 1 était ajusté pour analyser l'effet du nombre de médicaments et du revenu des ménages tandis que les modèles 2 et 3 analysaient l'effet du sexe.

Tableau 7. Analyse multivariée sur cas complet. Modèle mixte linéaire généralisé avec régression logistique représentant l'effet du revenu et du nombres de médicaments prescrits sur l'achat totale de l'ordonnance (modèle 1). Etude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

	Non achat total (N=1827)		
	Modèle 1		
	OR[1]	IC à 95%	p-valeur[2]
Niveau 1			
Sexe			0,17
Hommes (Réf.)	1,00		
Femmes	1,24	[0,91 – 1,68]	
Nombre de médicaments prescrits			**0,0004**
1 (Réf.)	1,00		
2	1,14	[0,82 – 1,58]	
3	**1,68**	**[1,20 – 2,37]**	
4 et plus	**2,00**	**[1,38 – 2,93]**	
Absence de prescription complémentaire			
Revenu du ménage			
Plus de 100 000FCFA (Réf.)	1,00		
50 000 à 100 000FCFA	1,20	[0,76 – 1,91]	
Moins de 50 000FCFA	**2,03**	**[1,27 – 3,25]**	
Ne sait pas	**1,42**	**[0,82 – 2,43]**	
Présence de prescription complémentaire			
Revenu du ménage			
Plus de 100 000FCFA (Réf.)	1,00		
50 000 à 100 000FCFA	**4,25**	**[1,08 – 16,74]**	
Moins de 50 000FCFA	**4,06**	**[1,03 – 15,94]**	
Ne sait pas	2,52	[0,53 – 12,02]	
Niveau 2			
Aucune variable			
Niveau 3			
Aucune variable			

[1]Odds ratio avec ajustement réalisé sur les variables présentes dans le modèle.

[2]p valeur du test de wald pour le sexe, test du rapport de vraisemblance pour le nombre de médicaments

Dans le modèle 1, un nombre de médicaments prescrits supérieur à 2 augmentait significativement la proportion de non-achat total de l'ordonnance, indépendamment du sexe, du revenu du ménage et des prescriptions complémentaires. Cet effet était d'autant plus fort que le nombre de médicaments augmentait avec des OR à 1,68[1,20 – 2,37] et 2,00[1,38 – 2,93] pour 3 puis 4 médicaments et plus respectivement. L'effet du revenu du ménage variait selon la présence ou l'absence de prescriptions complémentaires à l'ordonnance, indépendamment du sexe et du nombre de médicaments prescrits. Un revenu < à 50 000 FCFA était constamment associé au non-achat total de l'ordonnance avec une majoration de l'effet en présence de prescriptions complémentaires 4,06 [1,03 – 15,94] contre 2,03 [1,27 – 3,25] sans. Un revenu entre 50 000 et 100 000 FCFA n'était pas significativement associé à l'évènement principal en l'absence de prescription complémentaire, mais le devenait en présence de prescription supplémentaire avec une augmentation significative de la proportion de non-achat total de l'ordonnance 4,06 [1,03 – 15,94].

Tableau 8. Analyse multivariée sur cas complet. Modèles mixtes linéaires généralisés avec régression logistique représentant l'effet du sexe sur l'achat totale de l'ordonnance (modèle 2) et sur l'achat total précoce de l'ordonnance (modèle 3). Etude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

	Non achat total (N=1827)			Non achat total précoce (N=1827)		
	Modèle 2[1]			Modèle 3[1]		
	OR	**[IC à 95%]**	**p-valeur[2]**	**OR**	**[IC à 95%]**	**p-valeur[2]**
Sexe			0,20			0,002
Hommes (Réf.)	1,00			1,00		
Femmes	1,22	[0,90 – 1,65]		1,48	[1,15 – 1,90]	

[1]Les modèles 2 et 3 sont ajustés sur le revenu du ménage, le nombre de médicaments et les prescriptions complémentaires

[2] p valeurs du test de wald

Dans le modèle 2, le sexe féminin n'était pas significativement (p=0,2) associée à la proportion de non-achat (OR 1,22 [0,90 – 1,65]), indépendamment du revenu et des examens complémentaires. Tandis que dans le modèle 3, le fait d'être une femme augmentait significativement la proportion de non-achat précoce des médicaments (1,48 [1,15 – 1,90]). Le statut de chef de ménage ou la situation matrimoniale ne modifiait pas significativement l'effet du sexe sur l'achat total et total précoce, de même cet effet n'était pas modifié de façon pertinente après ajustement sur le statut du ménage et la situation matrimoniale (résultats non montrés).

m. Analyses secondaires

Il n'a pas été retrouvé d'autre association avec l'événement d'intérêt principal, les différents modèles et résultats avec ajustement correspondant ne sont pas montrés. La mutuelle n'était pas retrouvée comme facteur protecteur après ajustement sur le revenu des ménages, de même que la taille du foyer et le niveau d'étude. Les caractéristiques cliniques n'étaient pas n'ont plus associées au non-achat de l'ordonnance après ajustement sur le revenu du ménage.

n. Analyses de sensibilité

Les modèles principaux 1, 2 et 3 excluant les patients ayant répondu « ne sait pas » ne différaient pas de façon pertinente par rapport aux modèles principaux initiaux en termes de coefficient, odds ratio et intervalle de confiance des variables d'intérêts (résultats non montrés).

IV. DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

L'accessibilité des médicaments non ARV est globalement très insuffisante chez les PVVIH en ambulatoire, avec 26,1% de non-achat total des ordonnances et 43,1% de non-achat précoce avant le 3e jour suivant la prescription de l'ordonnance. L'achat des ordonnances était réalisé principalement dans les officines privées (82,5%) et 90,5% des patients n'avaient aucune couverture de santé. Dans notre modèle à 3 niveaux, le non-achat total des ordonnances est majoritairement lié à des facteurs individuels qui expliquent 82,5% du non-achat total, contre 10% et 7,5% pour le centre et le prescripteur respectivement**.** Les patients ayant un revenu du ménage inférieur à 50 000 FCFA par mois (soit 34% des patients) étaient fortement associés au non-accès aux médicaments (OR 2,03 IC95%[1,27 – 3,25]) et ceci d'autant plus que des frais complémentaires étaient prescrits (OR 4,06 IC95%[1,03 – 15,94]). Un revenu du ménage situé entre 50 000 et 100 000 FCFA augmentait la proportion de non-achat de façon significative (OR 4,25 IC95%[1,08 – 16,74]) uniquement lorsqu'au moins une prescription complémentaire était délivrée au patient, ce qui n'était pas le cas en l'absence de prescription complémentaire (1,20 IC95%[0,76 – 1,91]). Par rapport aux ordonnances comportant 1 médicament, la présence de 3 médicaments prescrits (OR 1,68 IC95%[1,20 – 2,37]) ou 4 médicaments et plus (OR 2,00,IC95%[1,38 – 2,93]) augmentaient significativement la proportion de non-achat total de l'ordonnance. Le sexe féminin augmentait significativement (p=0,002) la proportion de non-achat précoce avec un OR de 1,48[1,15 – 1,90], après ajustement sur le revenu du ménage, le nombre de médicaments et la prescription d'examens complémentaires. Cette association n'était pas retrouvée avec le non-achat total sans prise en compte du délai d'achat(p=0,2). Parmi les patients ayant acheté totalement leur ordonnance, le délai d'achat des femmes était significativement supérieur par rapport aux hommes, 2,95 contre 2,14 jours respectivement. La mutuelle, la taille du ménage, le niveau de scolarité ainsi que les caractéristiques cliniques des patients n'étaient pas significativement associés à l'achat total des ordonnances. Aucune association liée aux variables centres ou prescripteurs n'a été retrouvée, notamment le type de centre ou taux de générique prescrit.

2. Comparaison avec la littérature

A notre connaissance, cette étude est la première à apporter des preuves directes au niveau individuel du manque d'accès aux médicaments non ARV chez les PVVIH dans les pays du Sud. Ces données viennent renforcer les preuves indirectes existantes sur le manque de disponibilité et d'abordabilité

des médicaments non ARV dans les structures de santé publique et privée des PRFI (29,30,69–72). Bien qu'insuffisantes, plusieurs études quantitatives apportent des preuves directes de l'absence d'achat des médicaments en population non VIH, notamment via la méthode d'enquête de l'OMS (17). Cette méthode consiste, après échantillonnage complexe des ménages, à interroger directement au domicile le plus jeune membre du ménage ayant eu une maladie aigue récemment ainsi que le membre le plus âgé ayant une maladie chronique. Le questionnaire standardisé est administré avec notamment recueil d'information sur les médicaments prescrits, et vérification de la présence du médicament au domicile du patient par les enquêteurs. Bien qu'utile notamment pour améliorer la comparabilité des résultats, cette méthode présente d'importantes limites, notamment l'absence d'information directe sur la prescription du médicament et pertinence de celui-ci. De plus cette méthode ne parait pas réalisable chez les PVVIH pour des raisons éthiques, de confidentialité vis-à-vis du statut VIH du membre (60). Enfin, les patients VIH qui n'ont pas dévoilé leur statut à tous les membres de leur famille ne seront pas pris en compte, entrainant un biais de sélection chez des patients qui pourraient à priori être moins soutenus par leur entourage pour faire face à leur problème de santé, sous estimant ainsi les difficultés d'accès aux médicaments.

Notre étude souligne l'importance des facteurs économiques dans l'accès aux médicaments ARV chez les PVVIH. Le revenu moyen en côte d'ivoire est de 83 305 FCFA par mois. Dans notre étude les patients ayant un revenu du ménage inférieur à 50 000 FCFA par mois (soit 34% des patients) étaient fortement associés au non-accès aux médicaments (2,03 [1,27 – 3,25]) et ceci d'autant plus que des frais complémentaires étaient prescrits (4,06 [1,03 – 15,94]).

Dans la littérature, les bas niveaux de revenu des ménages ou de consommation des biens sont associés à l'absence d'accès à des médicaments spécifiques traitant les maladies chroniques, le diabète, l'hypertension et l'asthme (18,19,32,35,66,71,72). Cette association est également décrite pour l'accès au traitement de pathologie aigue infectieuse en population générale (19,20). Par ailleurs, une étude récente réalisée au Kenya sur 639 individus montre que parmi les patients capables d'acheter les médicaments pour leur maladie chronique, les patients pauvres ont des frais de médicaments plus élevés (66). De plus, notre étude est réalisée sur les patients VIH dont les dépenses de santé moyenne sont plus élevées qu'en population générale (55). Les patients VIH doivent employer des stratégies pour faire face au coût des médicaments, en partie retrouvées dans notre étude : emprunter de l'argent, vendre des biens, acheter une dose incomplète, faire un travail supplémentaire, restreindre l'éducation scolaire des enfants, ou bien simplement ne pas acheter du tout leur médicament comme environ 15% des patients de notre étude (annexe 6). Ces stratégies ont pour conséquence de détériorer la santé des patients, diminuer leur productivité et revenus, et d'augmenter la pauvreté (73). L'étude multicentrique prospective PURE a recruté 153 996 patients âgés entre 35 et 70 ans à partir de 628 communautés rurales et urbaines dans des pays à bas, moyen

et haut revenu. Cette étude évaluait le lien entre les mesures indirectes (disponibilité, abordabilité) et l'utilisation à échelle individuelle des médicaments préventifs secondaires à visée cardiovasculaires chez des patients aux antécédents cardiovasculaires. Dans cette étude, l'absence de disponibilité des médicaments anti-hypertenseurs dans les pharmacies augmentait la probabilité de non-contrôle de la tension artérielle des patients (OR 2,06 (1,69–2,50)) (72). De plus, les patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire avaient significativement moins de probabilité d'utiliser au moins un anti-hypertenseur si moins de 4 anti-hypertenseurs étaient disponibles en pharmacie ou moins de 3 médicaments étaient financièrement abordables (72). Cependant l'étude ne comportait pas de PVVIH.

L'étude MEDHAR souligne également le rôle majeur des prescriptions dispensées aux patients par les soignants, prescriptions influençant l'impact de leur manque de revenu sur l'accès au médicament. A notre connaissance, aucune étude n'a rapporté de preuve directe d'un lien entre la polyprescription médicamenteuse ainsi que la prescription complémentaire à l'ordonnance avec l'accès aux médicaments prescrits et objectivé lors d'une consultation médicale dans les PRFI. Une ordonnance contenant plus de 3 médicaments augmentait également la probabilité de non-achat total de l'ordonnance, avec une probabilité encore plus élevée à 4 médicaments ou plus. Bien que le mécanisme reste flou, Leelakanok at al. ont montré que la polyprescription augmente le risque de mortalité de façon significative et linéaire, de plus elle expose au risque d'interaction médicamenteuse avec les ARV des PVVIH (74,75). De plus, selon l'OMS, seulement 30 à 40% des prescriptions médicales respectent les recommandations nationales dans les pays en voie de développement (76). Ceci d'autant plus que dans l'étude MEDHAR 49% des médicaments prescrits n'étaient pas sur la liste essentielle de l'OMS, 38% des médicaments essentiels prescrits n'ont pas été achetés au bout de 3 jours, et 17% n'ont jamais été achetés. L'étude MEDHAR montre que des patients avec un niveau de revenu de ménage intermédiaire de 50 000 à 100 000 FCFA augmentent leur probabilité de non-achat du médicament seulement lorsqu'au moins un examen complémentaire et/ou consultation spécialisée est prescrite en supplément de l'ordonnance. Ces données renforcent la nécessité pour les médecins de rationaliser les prescriptions médicales, défendu par la commission du Lancet sur les médicaments essentiels et la couverture médicale universelle, afin d'améliorer l'accès aux médicaments essentiels dans les PRFI (16).

Dans notre étude l'assurance n'a pas été retrouvée comme facteur protecteur, notamment chez les populations à bas niveau de revenu des ménages. L'efficacité des assurances dépend de leur niveau de couverture (77), en moyenne à 65% et inférieur à 100% pour 75% des patients assurés de notre étude. Par conséquent, les patients doivent payer une partie importante des médicaments malgré l'assurance, notamment ambulatoire, comme retrouvé dans la littérature (56,31,78). Dans l'étude de Beaulière at al., la possession d'une mutuelle ne protégeait pas les patients du risque de dépense catastrophique des ménages chez des PVVIH.

Le rôle du sexe dans l'accès aux médicaments est complexe mais ne semble pas être associé à l'accès aux prescriptions de médicament dans la littérature (38,64), mais les résultats sont contradictoires concernant l'achat du médicament (18). Notre étude suggère que parmi les PVVIH, les femmes ont plus de difficultés à obtenir rapidement les médicaments que les hommes. Être une femme augmentait significativement le risque de non-achat précoce de l'ordonnance (p<0,002), ajusté sur le revenu du ménage, le nombre de médicaments et examens complémentaires prescrits. Cette association disparaissant lorsque le délai d'achat n'était pas pris en compte. 56,9% des patients n'avaient toujours pas acheté totalement leurs médicaments au bout de 3 jours, avec un délai d'achat significativement supérieur à celui des hommes de presque 1 jour de plus en moyenne. Les études publiées précédemment sur les médicaments non ARV n'étaient pas réalisées chez des PVVIH, dont la dimension du genre dans l'accès aux soins est spécifique en Afrique Subsaharienne. En effet, les femmes ont un avantage dans l'accès aux soins lié à leur responsabilité maternelle dans la naissance et la survie de l'enfant. Cette responsabilité maternelle et l'habitude de fréquenter les services de santé pour les soins prénatales et aux enfants amènent les femmes à accepter plus facilement les conditions de la prise en charge sur les lieux de traitement vivant avec le VIH (79). Cependant, bien que valorisé dans les lieux de traitement de l'infection, le vécu de leur traitement reste largement tributaire de l'adhésion des hommes aux conditions thérapeutiques. La majoration du délai d'obtention des médicaments non ARV chez les femmes pourrait ainsi être expliquée par leur dépendance financière et statutaire au sein du foyer, le temps d'obtenir l'argent et/ou l'autorisation d'acheter les médicaments. Ce retard d'achat peut entrainer un retard de traitement d'infection aiguë à l'origine d'une augmentation de la morbimortalité (61). Dans notre étude, parmi les antipaludéens plus d'un tiers des patients n'avaient toujours pas acheté leur médicament le 3^{e} jour après la prescription. Enfin, en Côte d'Ivoire les inégalités de genre sont particulièrement marquées, le pays est classé 152^{e} sur 155 pays par les nations unies et 43^{e} sur 56 pays africain par la Banque de développement africaine.

Dans l'étude de Beaulière at al., le temps passé sous ARV était associé à des dépenses catastrophiques de santé (56). Plusieurs équipes ont également rapporté un accès aux médicamentx dépendant de l'état clinique en population non VIH (20,36). Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé d'association entre les caractéristiques cliniques de la maladie VIH (taux de CD4, temps passé sous ARV) et l'achat des médicaments. Etant en contexte ambulatoire, les motifs de consultation étaient globalement peu graves et homogènes chez les patients de l'étude MEDHAR avec très peu d'affection opportuniste dans les diagnostics médicaux recueillis.

Dans notre étude, les patients ont acheté 83% des ordonnances en officine privée exclusivement. Cette tendance a été décrite dans la littérature où le marché de la santé privée est largement privilégié par les patients (80,81), en particulier chez les patients pauvres en Afrique subsaharienne. Ceci s'explique

notamment par une moindre disponibilité des médicaments dans les officines publiques par rapport au privé, contraignant les patients à s'approvisionner dans le secteur privé où les prix sont plus élevés (33,82). Les médicaments moins chers sont également perçus comme de moins bonne qualité pour certains patients (83) et médecins (84), expliquant en partie la méfiance envers le secteur public et les médicaments génériques (1). Wagner at al. ont montré qu'une bonne opinion du service public favorise l'accès au médicament et diminue les dépenses de santé catastrophiques (31). Les PRFI où le système de santé est dominé par le secteur privé, les patients pauvres ont plus de difficultés à accéder aux soins, qui sont généralement de moins bonne qualité (81). Notre étude n'a pas retrouvé de différence significative dans l'accès aux médicaments non ARV entre les hôpitaux publics et privés. Notre étude a été réalisée en milieu urbain, où la disponibilité des médicaments est plus élevée qu'en milieu rural (32,72).

3. Forces de l'étude

Cette étude répond à une problématique lourde d'inéquité de l'accès aux médicaments en Afrique subsaharienne, identifiée et initiée par le milieu communautaire et associatif local pour les PVVIH à Abidjan. Cette problématique, pourtant inscrite dans les objectifs des nations unies, est très largement négligée notamment l'accès aux médicaments non ARV chez les PVVIH où la recherche est absente. Le manque de données scientifiques sur le sujet freine l'élaboration de mesures de santé publique par les différents acteurs visant à pallier ce problème. De plus, l'accès aux médicaments est très souvent réduit à des mesures indirectes au niveau supérieur, à l'échelle des Etats, notamment la disponibilité et l'abordabilité des médicaments dont la définition n'est pas consensuelle et ne traduit pas nécessairement correctement la réalité au niveau individuel. Les protocoles et méthodes de recherche en cours sur les barrières de l'accès aux médicaments à l'échelle individuelle, des ménages ou des communautés ne prennent pas en comptent certaines populations vulnérables dont les PVVIH, notamment la méthode d'enquête de l'OMS. Ce besoin de recherche au niveau individuel chez les populations vulnérables a été réaffirmé récemment par la commission du Lancet sur les médicaments essentiels (16). Cette recherche est d'autant plus importante que les PVVIH se distinguent de la population générale, avec un impact majeur de la prise en charge des PVVIH sur les ménages, un besoin théorique accru en médicaments non ARV lié à la maladie, ainsi que des difficultés dépendant du contexte culturel, notamment la stigmatisation. Dans ce contexte, notre étude apporte des preuves directes du manque d'accès aux médicaments non ARV essentiels ainsi que des déterminants associés

chez les PVVIH en milieu ambulatoire. L'étude répond donc à des besoins locaux et internationaux de recherche au niveau individuelle chez une population vulnérable.

L'étude MEDHAR comprend très peu de données manquantes, avec un taux de réponse téléphonique très élevé en phase 2 à 96,6%, supérieur à ce qui est habituellement reporté. Ceci peut s'expliquer par le protocole mis en place, notamment la possibilité de rappels téléphoniques en cas non-réponse initiale (85) ainsi que des modalités d'entretien définies au préalable avec la collaboration du patient. De plus, le recrutement des enquêteurs parmi le personnel des centres et issus du milieu communautaire, ayant déjà établi une relation de confiance avec les PVVIH et leur environnement familial a pu favoriser le taux de réponse élevé.

Contrairement aux études publiées jusqu'à présent, cette étude aborde la question de l'ensemble des médicaments non ARV pour un patient - les ARV étant fournis gratuitement - à la fois visant des maladies infectieuses aiguës comme des maladies non transmissibles et chroniques, sur le plan préventif, curatif et symptomatique. Un autre point fort est la prise en compte du caractère précoce ou non de l'achat du médicament ainsi que la description des délais d'achat permettant d'apporter des données directes de manque d'équité en terme d'accès précoce des femmes aux médicaments non ARV.

4. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude transversale qui ne permet pas d'étudier dans le temps plusieurs déterminants d'intérêt notamment : l'impact du non-achat des ordonnances prescrites sur la santé des patients, l'effet de la répétition de consultation, prescriptions, hospitalisations sur l'accès au médicament, l'impact des dépenses d'achat des médicaments non ARV sur les ménages. Le recueil du coût de l'ordonnance n'était pas prévu de façon suffisamment standardisée, entrainant une impossibilité de décrire et analyser l'effet du coût des ordonnances sur l'accès aux médicaments en raison d'un trop grand nombre de données manquantes. Le recueil de l'évènement principal était déclaratif. Ceci a pu entrainer un biais de mémorisation concernant les modalités d'achat du médicament, comme la date exacte d'achat. Les patients présentant des capacités cognitives diminuées ont pu se tromper dans leur déclaration d'autant plus que 13 à 18 % des PVVIH présentent des troubles cognitifs symptomatiques (86). Un biais d'information différentiel par omission volontaire ne peut également pas être exclu. Certains patients ont pu vouloir cacher leur incapacité à acheter l'ordonnance du médecin en raison de leur situation précaire ou manque

d'adhérence au traitement prescrit. Ceci aurait pour conséquence de surestimer l'achat des médicaments, et donc potentiellement diminuer l'effet de la précarité sur l'accès au médicament. Plusieurs études basées sur la méthode d'enquête OMS, après échantillonnage complexe des ménages, vérifient directement via un enquêteur la présence du médicament au domicile du ménage. Cette méthode permet d'éviter un éventuel biais de déclaration, mais elle n'est pas réalisable chez les PVVIH pour des raisons éthiques, de confidentialité vis-à-vis du statut VIH du membre (60). Bien que les sujets exclus présentaient des caractéristiques comparables aux sujets inclus, on ne peut exclure un possible biais de sélection, les non répondants pouvant potentiellement être moins adhérents aux soins d'une façon globale.

Nous n'avons pas réussi à expliquer d'où provenait l'effet centre et l'effet prescripteur, 10 et 7,5% respectivement. L'effet centre pourrait s'expliquer par une différence de disponibilité des médicaments inter centre. Le manque d'information objective concernant la disponibilité des médicaments prescrits et leurs prix dans les pharmacies intra-hospitalières et privées au moment de l'enquête est un facteur limitant, notamment à l'interprétation de l'achat de la grande majorité des ordonnances en officine privée. La mesure de la disponibilité des médicaments en pharmacie via la méthode de l'OMS/HAI n'a jamais été évaluée en Côte d'Ivoire. Des ruptures de disponibilités de médicaments dans certaines pharmacies ne peuvent pas être exclues, comme décrit pour certains médicaments non ARV dans les centres prenant en charge les PVVIH au Malawi (87). Dans notre analyse, l'effet du statut économique était considéré comme identique quel que soit le centre. On peut imaginer que la pharmacie hospitalière de certains centres comprenait plus de médicaments disponibles à bas coût que d'autres pharmacies, notamment génériques, pouvant ainsi modifier l'effet du revenu du ménage sur l'achat des médicaments. Wagner at al. retrouvaient une association entre la qualité des infrastructures publiques et l'accès aux médicaments (31). Aucune interaction n'a été retrouvée dans notre étude entre le revenu des ménages et le type de centre. Concernant les prescripteurs, la très grande variabilité du nombre de patients et donc de médicaments prescrits par prescripteur rendait le taux de prescription de générique par prescripteur peu fiable. De plus, au niveau des prescripteurs, la relation médecin malade est difficile à capter de façon standardisée, or elle est capitale dans l'acceptation du traitement, notamment chez les PVVIH. Le rôle de l'éducation du patient par le médecin est également fondamental pour l'adhérence du patient (88). Enfin, certains médecins peuvent avoir des habitudes de prescription différentes pouvant influencer la disponibilité ou l'abordabilité du médicament. Une analyse plus poussée avec introduction d'une pente aléatoire aurait pu permettre d'étudier plus précisément cet effet centre et prescripteur. La dimension de la qualité des médicaments n'a pas été prise en compte dans notre étude car difficilement réalisable, or les médicaments de qualité suboptimale sont fréquents en Afrique subsaharienne (16). Dans notre étude, très peu de patients (n=4) ayant déclaré acheter leur médicament dans une chaine

d'approvisionnement parallèle. Dans une étude transversale réalisée à Abidjan, 72% des sujets (N=300) déclaraient consommer des médicaments de la rue car les médicaments sont moins chers, dont la moitié des consommateurs (58 %) avaient un revenu mensuel de moins de 50 000 FCFA (89). Il est possible que l'utilisation d'une voie d'approvisionnement parallèle moins chère et de moins bonne qualité ait été sous rapportée dans notre étude.

L'analyse de l'effet du sexe sur le délai d'achat total de l'ordonnance ajusté sur le revenu du ménage n'a pas pu aboutir en raison d'une inadéquation du modèle linéaire. Un modèle plus complexe pourrait potentiellement permettre de caractériser au mieux cette relation.

On ne peut pas non plus exclure un biais de sélection lié au caractère ambulatoire de l'étude. Le coût de la consultation, en moyenne 1756 FCFA dans l'étude, peut être un frein à venir consulter en cas de problème de santé chez des patient pauvres. Les patients les moins capables de dépenser de l'argent pour leur santé sont potentiellement sous représentés dans l'étude, conduisant à une sous-estimation de l'effet du revenu sur l'achat des médicaments. Il est également possible que l'on ait sélectionné des patients plus adhérents au système de soins et donc venant consulter en ambulatoire. L'absence d'adhérence déclarée était assez faible dans l'étude (n=20). Une analyse complémentaire de la relation entre les médicaments prescrits et l'accès aux médicaments permettra d'affiner les conclusions de cette étude. Enfin, les patients exclus car injoignables peuvent correspondre également à des patients moins adhérents à l'origine d'un possible biais de sélection, mais les caractéristiques des patients inclus et exclus étaient globalement comparables.

5. Perspectives

Les systèmes de santé des PRFI ont été largement organisés pour faire face aux fardeaux des maladies transmissibles, notamment le VIH. Les pays d'Afrique subsaharienne sont actuellement confrontés à une transition démographique et épidémiologique, et doivent faire face au poids important restant des maladies infectieuses ainsi qu'à l'émergence des maladies chroniques non transmissibles. Ceci explique la notion de double fardeau évoqué par certains auteurs (90). Le problème de l'accès aux anti-infectieux ne doit cependant pas être négligé, notamment en raison du problème grandissant d'émergence d'antibiorésistance en Afrique subsaharienne, favorisé par le non-respect des prises et les mauvaises pratiques de prescription (91). L'accès aux ARV, traitement de fond des patients VIH, n'est plus vraiment un problème en milieu urbain. Cependant notre étude montre que l'inéquité dans l'accès aux autres médicaments est un problème majeur répondant aux besoins identifiés par le milieu

associatif communautaire. Ceci conforte la nécessité d'une prise en charge financière des médicaments essentiels dans cette population fragile. Notre étude apporte des données directes sur le rôle des modalités de prescriptions sur l'achat des médicaments, qui doit inciter à une meilleure maitrise des prescriptions au niveau des PRFI d'Afrique Subsaharienne. L'expertise acquise par les centres de prise en charge du VIH au cours de ces vingt dernières années, en collaboration avec le tissu communautaire local, peut servir de modèle pour faire face à ces problématiques plus larges (92,93), en termes de prise en charge préventive et curative mais aussi pour le domaine de la recherche. La comparaison de données directes au niveau individuel avec les données indirectes serait intéressante pour renforcer la connaissance et améliorer les mesures de santé publique, d'autant plus que la méthode OMS/HAI n'a jamais été réalisée en Côte d'Ivoire. L'étude MEDHAR devrait inciter les différents acteurs de la recherche à réaliser une étude prospective multicentrique d'accès aux médicaments non ARV chez les PVVIH en s'appuyant sur les structures précédemment décrites.

V. CONCLUSION

L'étude MEDHAR apporte des preuves directes du manque d'accès aux médicaments non ARV chez une population vulnérable, les patients vivant avec le VIH. Ce manque d'accès au médicament non ARV est associé à la présence de plus de 2 médicaments sur l'ordonnance, un revenu des ménages bas et ceci d'autant plus en présence de prescriptions complémentaires. Une inéquité de genre existe également, puisque les femmes ont une probabilité significativement plus importante de ne pas acheter précocement leurs médicaments non ARV. Des mesures de santé publique visant à prendre en charge financièrement ces médicaments et rationaliser les prescriptions médicamenteuses devraient être mises en place afin d'atteindre les objectifs d'accès aux médicaments essentiels de l'OMS. A l'heure de la transition épidémiologique, la recherche future devrait s'appuyer sur l'expertise des structures mises en place dans le cadre du VIH en collaboration étroite avec le milieu communautaire et associatif.

VI. REFERENCES

1. The world medicines situation 2011[en ligne]. WHO ; 2011[cité le 05 juin 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/en/

2. WHO | Essential medicines [Internet]. WHO. [cited 2019 Jun 10]. Available from: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/

3. Peters DH, Garg A, Bloom G, Walker DG, Brieger WR, Rahman MH. Poverty and access to health care in developing countries. Ann N Y Acad Sci. 2008;1136:161–71.

4. Bigdeli M, Jacobs B, Tomson G, Laing R, Ghaffar A, Dujardin B, et al. Access to medicines from a health system perspective. Health Policy Plan. 2013 Oct;28(7):692–704.

5. Bradley R. Comment—Defining health insurance affordability: Unobserved heterogeneity matters. Journal of Health Economics. 2008 Jul 1;27(4):1129–40.

6. Stone ME, Burke T, Stone M, Burke T, Ralston L. The Residual Income Approach to Housing Affordability: The Theory and the Practice. 2011.

7. Niëns LM, Van de Poel E, Cameron A, Ewen M, Laing R, Brouwer WBF. Practical measurement of affordability: an application to medicines. Bull World Health Organ. 2012 Mar 1;90(3):219–27.

8. Organization WH, International HA. METHODE OMS/HAI - Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. Medir precios, disponibilidad, asequibilidad y componentes de los precios de los medicamentos [Internet]. 2008 [cited 2019 May 30]; Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/70013

9. La distribution des paiements de santé et des dépenses catastrophiques : la méthodologie. WHO ; 2005[cité le 05 juin 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/contracting/dp_fr_05_02-distribution-paiements.pdf

10. Patel A, Gauld R, Norris P, Rades T. 'This body does not want free medicines': South African consumer perceptions of drug quality. Health Policy Plan. 2010 Jan;25(1):61–9.

11. Chuma J, Okungu V, Molyneux C. Barriers to prompt and effective malaria treatment among the poorest population in Kenya. Malar J. 2010 May 27;9:144.

12. Kiwanuka SN, Ekirapa EK, Peterson S, Okui O, Rahman MH, Peters D, et al. Access to and utilisation of health services for the poor in Uganda: a systematic review of available evidence. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008 Nov;102(11):1067–74.

13. Ensor T, Cooper S. Overcoming barriers to health service access: influencing the demand side. Health Policy Plan. 2004 Mar;19(2):69–79.

14. Ruxin J, Paluzzi JE, Wilson PA, Tozan Y im, Kruk M, Teklehaimanot A. Emerging consensus in HIV/AIDS, malaria, tuberculosis, and access to essential medicines. Lancet. 2005 Feb 12;365(9459):618–21.

15. Bigdeli M, Jacobs B, Tomson G, Laing R, Ghaffar A, Dujardin B, et al. Access to medicines from a health system perspective. Health Policy Plan. 2013 Oct;28(7):692–704.

16. Veronika J Wirtz, Hans V Hogerzeil, Andrew L Gray, Maryam Bigdeli, Cornelis P de Joncheere, Margaret A Ewen et al. Essential medicines for universal health coverage. Lancet commissions. Jan 09, 2016. 387(10014): 188-198.

17. household_manual_february_2008.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/coordination/household_manual_february_2008.pdf

18. Vialle-Valentin CE, Serumaga B, Wagner AK, Ross-Degnan D. Evidence on access to medicines for chronic diseases from household surveys in five low- and middle-income countries. Health Policy Plan. 2015 Oct;30(8):1044–52.

19. Emmerick ICM, Luiza VL, Camacho LAB, Vialle-Valentin C, Ross-Degnan D. Barriers in household access to medicines for chronic conditions in three Latin American countries. Int J Equity Health. 2015 Oct 31;14:115.

20. Vialle-Valentin CE, Lecates RF, Zhang F, Desta AT, Ross-Degnan D. Predictors of antibiotic use in African communities: evidence from medicines household surveys in five countries. Trop Med Int Health. 2012 Feb;17(2):211–22.

21. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List[en ligne]. WHO ; 2017[cité le 05 juin 2019]. Disponible sur : https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.

22. Seuba X. A human rights approach to the WHO Model List of Essential Medicines. Bull World Health Organ. 2006 May;84(5):405–7; discussion 408-411.

23. Objectifs du Millénaire pour le développement - WHO [Internet]. [cited 2019 Jun 2]. Available from: https://www.un.org/fr/millenniumgoals/

24. Bigdeli M, Shroff ZC, Godin I, Ghaffar A. Health systems research on access to medicines: unpacking challenges in implementing policies in the face of the epidemiological transition. BMJ Glob Health. 2017;2(Suppl 3):e000941.

25. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020[en ligne]. WHO ; 2013[cité le 05 juin 2019]. Disponible sur : [https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/

26. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. Lancet. 2009 Jan 17;373(9659):240–9.

27. Cameron A, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Laing RO. Switching from Originator Brand Medicines to Generic Equivalents in Selected Developing Countries: How Much Could Be Saved? Value in Health. 2012 Jul 1;15(5):664–73.

28. Ewen M, Zweekhorst M, Regeer B, Laing R. Baseline assessment of WHO's target for both availability and affordability of essential medicines to treat non-communicable diseases. PLoS ONE. 2017;12(2):e0171284.

29. Gutema G, Engidawork E. Affordability of commonly prescribed antibiotics in a large tertiary teaching hospital in Ethiopia: a challenge for the national drug policy objective. BMC Res Notes. 2018 Dec 27;11(1):925.

30. Khuluza F, Heide L. Availability and affordability of antimalarial and antibiotic medicines in Malawi. PLoS ONE. 2017;12(4):e0175399.

31. Wagner AK, Graves AJ, Reiss SK, LeCates R, Zhang F, Ross-Degnan D. Access to care and medicines, burden of health care expenditures, and risk protection: Results from the World Health Survey. Health Policy. 2011 May 1;100(2):151–8.

32. Christiani Y, Dhippayom T, Chaiyakunapruk N. Assessing evidence of inequalities in access to medication for diabetic populations in low- and middle-income countries: a systematic review. Glob Health Action. 2016;9:32505.

33. Syed N, Rockers PC, Vian T, Onyango M, Laing RO, Wirtz VJ. Access to Antihypertensive Medicines at the Household Level: A Study From 8 Counties of Kenya. Glob Heart. 2018;13(4):247-253.e5.

34. Onyango MA, Vian T, Hirsch I, Salvi DD, Laing R, Rockers PC, et al. Perceptions of Kenyan adults on access to medicines for non-communicable diseases: A qualitative study. PLoS ONE. 2018;13(8):e0201917.

35. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. The Lancet. 2011 Oct 1;378(9798):1231–43.

36. Deng P, Yu J, Zhou N, Hu M. Access to medicines for acute illness and antibiotic use in residents: A medicines household survey in Sichuan Province, western China. PLoS ONE. 2018;13(8):e0201349.

37. Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, Guerrero R, Villalpando S, Ridaura RL, et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. Bull World Health Organ. 2011 Mar 1;89(3):172–83.

38. Stephens P, Ross-Degnan D, Wagner AK. Does access to medicines differ by gender? Evidence from 15 low and middle income countries. Health Policy. 2013 Apr 1;110(1):60–6.

39. Rilkoff H, Tukahebwa EM, Fleming FM, Leslie J, Cole DC. Exploring gender dimensions of treatment programmes for neglected tropical diseases in Uganda. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(7):e2312.

40. Gillies TD, Tomlin AM, Dovey SM, Tilyard MW. Ethnic disparities in asthma treatment and outcomes in children aged under 15 years in New Zealand: analysis of national databases. Prim Care Respir J. 2013 Sep;22(3):312–8.

41. Global HIV & AIDS statistics — 2018 fact sheet[en ligne]. UNAIDS ; 2017[cité le 05 juin 2019]. Disponible sur : https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet

42. Ivory coast - world bank [Internet]. World Bank. [cited 2019 Jun 1]. Available from: http://www.worldbank.org/en/country/cotedivoire/overview

43. Ventelou B, Moatti J-P, Videau Y, Kazatchkine M. 'Time is costly': modelling the macroeconomic impact of scaling-up antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa. AIDS. 2008 Jan 2;22(1):107–13.

44. Eholié S-P, Aoussi FE, Ouattara IS, Bissagnéné E, Anglaret X. HIV treatment and care in resource-constrained environments: challenges for the next decade. J Int AIDS Soc. 2012 Aug 22;15(2):17334.

45. Moon S, Van Leemput L, Durier N, Jambert E, Dahmane A, Jie Y, et al. Out-of-pocket costs of AIDS care in China: are free antiretroviral drugs enough? AIDS Care. 2008 Sep;20(8):984–94.

46. Nombela N, Kouadio B, Toure S, Seyler C, Flori Y-A, Anglaret X. Nonantiretroviral drug consumption by CD4 cell count in HIV-infected adults: a 5-year cohort study in Côte d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Feb 1;41(2):225–31.

47. Gabillard D, Lewden C, Ndoye I, Moh R, Segeral O, Tonwe-Gold B, et al. Mortality, AIDS-morbidity, and loss to follow-up by current CD4 cell count among HIV-1-infected adults receiving antiretroviral therapy in Africa and Asia: data from the ANRS 12222 collaboration. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Apr 15;62(5):555–61.

48. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. AIDS. 2008 Oct 1;22(15):1897–908.

49. Brinkhof MWG, Boulle A, Weigel R, Messou E, Mathers C, Orrell C, et al. Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. PLoS Med. 2009 Apr 28;6(4):e1000066.

50. Weissberg D, Mubiru F, Kambugu A, Fehr J, Kiragga A, von Braun A, et al. Ten years of antiretroviral therapy: Incidences, patterns and risk factors of opportunistic infections in an urban Ugandan cohort. PLoS ONE. 2018;13(11):e0206796.

51. Anglaret X, Eholie SP. Severe bacterial infections: overlooked opportunistic diseases. Lancet HIV. 2017;4(3):e94–5.

52. Mathabire Rücker SC, Tayea A, Bitilinyu-Bangoh J, Bermúdez-Aza EH, Salumu L, Quiles IA, et al. High rates of hypertension, diabetes, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and cardiovascular disease risk factors in HIV-infected patients in Malawi. AIDS. 2018 Jan 14;32(2):253–60.

53. Achwoka D, Waruru A, Chen T-H, Masamaro K, Ngugi E, Kimani M, et al. Noncommunicable disease burden among HIV patients in care: a national retrospective longitudinal analysis of HIV-treatment outcomes in Kenya, 2003-2013. BMC Public Health. 2019 Apr 3;19(1):372.

54. Sharma V, Krishnaswamy D, Mulay S. Consumption patterns and levels among households with HIV positive members and economic impoverishment due to medical spending in Pune city, India. AIDS Care. 2015;27(7):916–20.

55. Lopera MM, Einarson TR, Iván Bula J. Out-of-pocket expenditures and coping strategies for people living with HIV: Bogotá, Colombia, 2009. AIDS Care. 2011 Dec;23(12):1602–8.

56. Beaulière A, Touré S, Alexandre P-K, Koné K, Pouhé A, Kouadio B, et al. The financial burden of morbidity in HIV-infected adults on antiretroviral therapy in Côte d'Ivoire. PLoS ONE. 2010 Jun 18;5(6):e11213.

57. Njagi P, Arsenijevic J, Groot W. Understanding variations in catastrophic health expenditure, its underlying determinants and impoverishment in Sub-Saharan African countries: a scoping review. Syst Rev. 2018 11;7(1):136.

58. Comment étudier l'utilisation des médicaments dans les services de santé - Quelques indicateurs de l'utilisation des médicaments - Série de recherche, No. 07: Chapitre 3: Plan de l'étude et taille de l'échantillon [Internet]. [cited 2019 May 21]. Available from: http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2974f/4.html

59. Canada A de la santé publique du. ARCHIVÉ - L'ENVOI DE LETTRES DE PRÉSENTATION AVANT UNE ENQUÊTE TÉLÉPHONIQUE PEUT AUGMENTER LE TAUX DE PARTICIPATION [Internet]. aem. 2004 [cited 2019 May 21]. Available from: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2004-30/envoi-lettres-presentation-avant-enquete-telephonique-peut-augmenter-taux-participation.html

60. Asghari S, Hurd J, Marshall Z, Maybank A, Hesselbarth L, Hurley O, et al. Challenges with access to healthcare from the perspective of patients living with HIV: a scoping review & framework synthesis. AIDS Care. 2018 Aug;30(8):963–72.

61. CMIT. E.PILLY. 26e édition 2018. Paris : ALINEA PLUS ; 2018.

62. Chef de ménage [Internet]. [cited 2019 Jun 6]. Available from: http://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_7/b_fdi_03_05/010010586.pdf

63. Leckie G. Module 11: Three-Level Multilevel Models - Concepts. 2013.

64. Wagner AK, Graves AJ, Fan Z, Walker S, Zhang F, Ross-Degnan D. Need for and access to health care and medicines: are there gender inequities? PLoS ONE. 2013;8(3):e57228.

65. Poverty [Internet]. WHO | Regional Office for Africa. 2019 [cited 2019 Apr 4]. Available from: https://www.afro.who.int/health-topics/poverty

66. Rockers PC, Laing RO, Wirtz VJ. Equity in access to non-communicable disease medicines: a cross-sectional study in Kenya. BMJ Glob Health. 2018;3(3):e000828.

67. Smith DRM, Dolk FCK, Smieszek T, Robotham JV, Pouwels KB. Understanding the gender gap in antibiotic prescribing: a cross-sectional analysis of English primary care. BMJ Open. 2018 22;8(2):e020203.

68. Hohmann AA. Gender bias in psychotropic drug prescribing in primary care. Med Care. 1989 May;27(5):478–90.

69. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. Lancet. 2009 Jan 17;373(9659):240–9.

70. Ewen M, Zweekhorst M, Regeer B, Laing R. Baseline assessment of WHO's target for both availability and affordability of essential medicines to treat non-communicable diseases. PLoS ONE. 2017;12(2):e0171284.

71. Attaei MW, Khatib R, McKee M, Lear S, Dagenais G, Igumbor EU, et al. Availability and affordability of blood pressure-lowering medicines and the effect on blood pressure control in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. Lancet Public Health. 2017;2(9):e411–9.

72. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):61–9.

73. Russell S. Illuminating cases: understanding the economic burden of illness through case study household research. Health Policy Plan. 2005 Sep;20(5):277–89.

74. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. Drugs Aging. 2013 Aug;30(8):613–28.

75. Halloran MO, Kehoe B, Bagkeris E, Mallon P, Post FA, Vera J, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in older and younger people living with HIV: the POPPY study. Antivir Ther (Lond). 2019 Jan 31;

76. WHO | Rational use of medicines [Internet]. [cited 2019 Jun 14]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/

77. Lu CY, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Pearson S-A. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: a critical review of the literature - 2001-2007. BMC Health Serv Res. 2008 Apr 7;8:75.

78. Yip W, Hsiao WC. Non-evidence-based policy: how effective is China's new cooperative medical scheme in reducing medical impoverishment? Soc Sci Med. 2009 Jan;68(2):201–9.

79. B.Bila. Les femmes à l'épreuve du VIH dans les pays du Sud. Paris : ANRS - collection science sociales et sida ; 2011.chapitre 3, Différence de recours au traitement des personnes vivant avec le VIH et valeurs liée au genre au Burkina Faso : p31-42.

80. Maïga FI, Haddad S, Fournier P, Gauvin L. Public and private sector responses to essential drugs policies: a multilevel analysis of drug prescription and selling practices in Mali. Soc Sci Med. 2003 Sep;57(5):937–48.

81. Mackintosh M, Channon A, Karan A, Selvaraj S, Cavagnero E, Zhao H. What is the private sector? Understanding private provision in the health systems of low-income and middle-income countries. The Lancet. 2016 Aug 6;388(10044):596–605.

82. Ushie BA, Ugal DB, Ingwu JA. Overdependence on For-Profit Pharmacies: A Descriptive Survey of User Evaluation of Medicines Availability in Public Hospitals in Selected Nigerian States. PLoS ONE. 2016;11(11):e0165707.

83. Patel A, Gauld R, Norris P, Rades T. Quality of generic medicines in South Africa: perceptions versus reality - a qualitative study. BMC Health Serv Res. 2012 Sep 3;12:297.

84. Gebresillassie BM, Belachew SA, Tefera YG, Abebe TB, Mekuria AB, Haile KT, et al. Evaluating patients', physicians' and pharmacy professionals' perception and concern regarding generic medicines in Gondar town, northwest Ethiopia: A multi-stakeholder, cross-sectional survey. PLoS One [Internet]. 2018 Nov 7 [cited 2019 Apr 30];13(11). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221256/

85. Christensen AI, Ekholm O, Kristensen PL, Larsen FB, Vinding AL, Glümer C, et al. The effect of multiple reminders on response patterns in a Danish health survey. Eur J Public Health. 2015 Feb;25(1):156–61.

86. Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, et al. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. Neurology. 2016 Jan 26;86(4):334–40.

87. Pfaff C, Scott V, Hoffman R, Mwagomba B. You can treat my HIV - But can you treat my blood pressure? Availability of integrated HIV and non-communicable disease care in northern Malawi. Afr J Prim Health Care Fam Med. 2017 Feb 15;9(1):e1–8.

88. Mani H. Patient education is crucial for the access to essential medicine. The Lancet. 2015 Jan 17;385(9964):230.

89. Angbo-Effi KO, Kouassi DP, Yao GHA, Douba A, Secki R, Kadjo A. Facteurs déterminant la consommation des médicaments de la rue en milieu urbain. Santé Publique. 2011;23(6):455.

90. Angkurawaranon C, Nitsch D, Larke N, Rehman AM, Smeeth L, Addo J. Ecological Study of HIV Infection and Hypertension in Sub-Saharan Africa: Is There a Double Burden of Disease? PLoS ONE. 2016;11(11):e0166375.

91. Hwang AY, Gums JG. The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale. Bioorg Med Chem. 2016 15;24(24):6440–5.

92. Nugent R, Barnabas RV, Golovaty I, Osetinsky B, Roberts DA, Bisson C, et al. Costs and cost-effectiveness of HIV/noncommunicable disease integration in Africa: from theory to practice. AIDS. 2018 Jul 1;32 Suppl 1:S83–92.

93. Duffy M, Ojikutu B, Andrian S, Sohng E, Minior T, Hirschhorn LR. Non-communicable diseases and HIV care and treatment: models of integrated service delivery. Trop Med Int Health. 2017;22(8):926–37.

VII. ANNEXES

Annexe 1

Tableau A1. Cinq dimensions de l'accès aux médicaments (3)

Dimension	Définition	Moyen de mesure (exemple)
Disponibilité	Présence des médicaments requis dans les pharmacies privées ou publique	Ratio du type de médicament en stock au moment de l'inspection sur le type de médicaments qui devrait être disponible (souvent exprimé en pourcentage)
Capacité financière (abordabilité) (Accessibilité financière)	Capacité du patient à payer le médicament	-Pourcentage de revenu du ménage ou de biens dépensés pour les médicaments. -Ratio prix/revenu
Accessibilité géographique	Capacité du patient à accéder aux médicaments	-Temps de transport nécessaire pour accéder à l'infrastructure médicale -Proportion de patient qui n'a pas pu accéder à l'infrastructure médicale le mois passé
Acceptabilité	L'utilisation des médicaments, incluant une prescription appropriée par le prescripteur, ainsi que l'adhérence du patient au médicament	-Proportion de prescription du médicament selon les recommandations locales -Proportion de patients adhérent au traitement l'année passée
Qualité	Respecter les critères de fabrication et de qualité du médicament définit par les standards nationaux	Proportion de médicament qui échoue au test de qualité.

Annexe 2

Années	Mesures de santé publique
1997	**10e Conférence Internationale sur le Sida et les MST en Afrique (CISMA) à Abidjan** Engagement pour l'accès aux ARV
1998	**Initiative pilote ARV** à Abidjan dans 7 centres accrédités
1999	**Fonds de solidarité thérapeutique internationale (FSTI)** , mise sous ARV de 500 PVVIH du milieu associatif
2001	**Phase d'extension** Intégration des activités de prise en charge du VIH dans les services de santé
2004	**Passage à l'échelle** Développement d'un plan de passage à l'échelle et d'un paquet minimum d'activité pour les activités de prise en charge du VIH
2008	**Arrêté ministériel pour la gratuité des ARV**
2010	**Offre de service VIH dans chaque région sanitaire**
2017	**Mise en place du « Tester &Traiter »**

Figure A1. Chronologie des principales mesures de santé publique concernant la prise en charge des PVVIH en Cote d'Ivoire.

Annexe 3

Le programme PAC-CI :

Le programme « Pac-ci/site ANRS de Côte d'Ivoire » a été ouvert en 1995, puis formalisé en 1996 par convention entre le Ministère ivoirien de la Santé, le Ministère ivoirien de l'Economie et des Finances, le Ministère français de la Coopération et l'ANRS. Cette convention fondatrice fixait deux objectifs : la formation du personnel de santé à la recherche médicale sur le VIH/SIDA la mise en œuvre de recherches médicales sur le VIH/SIDA dont les résultats devraient rapidement être utiles aux personnes affectées par la maladie. Favoriser le développement de la recherche biomédicale relative à la recherche sur le VIH et autres maladies infectieuses en Afrique sub-saharienne, de favoriser les échanges entre universitaires, chercheurs et le cas échéant, membre du personnel technique et administratif, de promouvoir les échanges d'étudiants. PAC-CI abrite le seul laboratoire international Associé (LIA) de l'Inserm basé en Afrique sub-Saharienne.

Equipe IDLIC - Maladies infectieuses dans les pays à ressources limitées (Infectious diseases in lower-income countries) :

Equipe de recherche multidisciplinaire basé à Bordeaux, au sein du Centre de recherche INSERM U1219 (Bordeaux Population Health). L'objectif principale de l'équipe de recherche IDLIC est d'apporté des données cliniques et épidémiologiques, essentiellement sur les maladies infectieuses, au niveau individuel et populationnel, et concevoir et évaluer des interventions innovantes visant à améliorer l'état de santé des populations des pays à bas niveau de revenu. PAC-CI et IDLIC travaillent conjointement sur de nombreux projet au sein du Laboratoire International Associé.

Annexe 4

Tableau A2. Comparaison des caractéristiques socio démographiques et cliniques entre les patients inclus et exclus, étude MEDHAR.

Caractéristiques	Sujet inclus (n=1827)			Sujet non inclus (n=65)		
	N	Effectif (%)	Moyenne* (Écart type)	N	Effectif (%)	Moyenne* (Écart type)
Age (années)	1827		42,9 (10,2)	65		41,8 (12,3)
Sexe	1827			65		
Femmes		1440 (78,8)			55 (84,6)	
Hommes		387 (21,2)			10 (15,4)	
Situation matrimoniale	1827			65		
Vit sans conjoint(e)		1004 (55)			42 (64,6)	
Vit avec conjoint(e)		823 (45)			23 (35,4)	
Niveau d'étude	1826			65		
Non scolarisé		772 (42,3)			30 (46,2)	
Primaire		518 (28,4)			13 (20,0)	
Secondaire et plus		536 (29,4)			22 (33,8)	
Profession	1827			65		
Salarié secteur public/privé		303 (16,6)			7 (10,8)	
Commerçant		682 (37,3)			20 (30,8)	
Artisan/agriculteur		167 (9,1)			9 (13,8)	
Sans emploi		529 (29,0)			26 (40)	
Autres		146 (8,0)			3 (4,6)	
Lieu d'habitat	1827			65		
Cocody / Plateau		128 (7,0)			1 (1,5)	
Abobo / Adjamé / Attécoubé		572 (31,3)			17 (26,2)	
Yopougon		532 (29,1)			15 (23,1)	
Marcory / Treichville / Port Bouet / Koumassi		387 (21,2)			16 (24,6)	
Autres		208 (11,4)			16 (24,6)	
Type d'habitat						
Immeuble/Appartement/Villa						
Maison commune/Traditionnelle						
Taille du ménage	1827		6,1 (3,6)	65		4,8 (3,6)
Chef de ménage	1827			65		
Oui		851 (46,6)			25 (38,5)	
Non		976 (53,4)			40 (61,5)	
Revenu mensuel du ménage, FCFA	1827			65		
<50 000		608 (33,3)			29 (44,6)	
50 000 -100 000		624 (34,3)			21 (32,3)	
≥ 100 000		296 (16,2)			6 (9,2)	
Ne sait pas		296 (16,2)			9 (13,8)	
Mutuelle	1826			65		
Oui		1650 (90,4)			62 (95,4)	
Non		176 (9,6)			3 (4,6)	
Dernier taux de CD4 (/mm3)	1827		422(239)	65		439 (234)
≤200						
>200 - ≤500						
>500						
Durée sous traitement ARV (années)	1827		4,5 (3,6)	65		4,7 (3,6)
Prescriptions complémentaires	1827			65		
0		1280 (70,1)			49 (75,4)	
≥1		547 (29,9)			16 (24,6)	
Nombre de médicaments par ordonnance	1827		2,5 (1,2)	65		2,5 (1,3)

Annexe 5

Médicaments prescrits, n= 4670

ANTI-INFECTIEUX, n=1505 (32%)

- **Antibactériens systémiques: 541 (11%)**
- **Antipaludiques: 355 (7%)**
- **Antihelminthiques: 339 (7%)**
- **Antifongiques systémiques: 72 (2%)**
- **Antiviraux systémiques: 14 (<1%)**
- **Autres: 184 (4%)**

NON ANTI-INFECTIEUX, n=3165 (68%)

- **Antalgiques** (paracétamol)**: 452** (10%)
- **Anti anémiants** (fer +/- folates):**450 (10%)**
- **AINS** (ketoprofen, diclofenac): **199** (4%)
- **Anti histaminiques** (cetirizine): **170** (3%)
- **Vitamines** (vitamine C, B1, B6): **146** (3%)
- **Anti ulcéreux** (omeprazole, ezoméprazole, ranitidine): **136** (3%)
- **Anti émétiques** (dompéridone):**76** (2%)
- **Anti HTA** (amlodipine, captopril): **64** (1%)
- **Anti diarrhéiques** (lopéramide): **62** (1%)
- **Autres médicaments symptomatiques** (Calcium)**: 861** (18%)
- **Divers**: **449** (10%)(Tanakan, extraits naturels, Stimulant de l'appétit…)

Figure A2. Médicaments prescrits(n=4670), étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

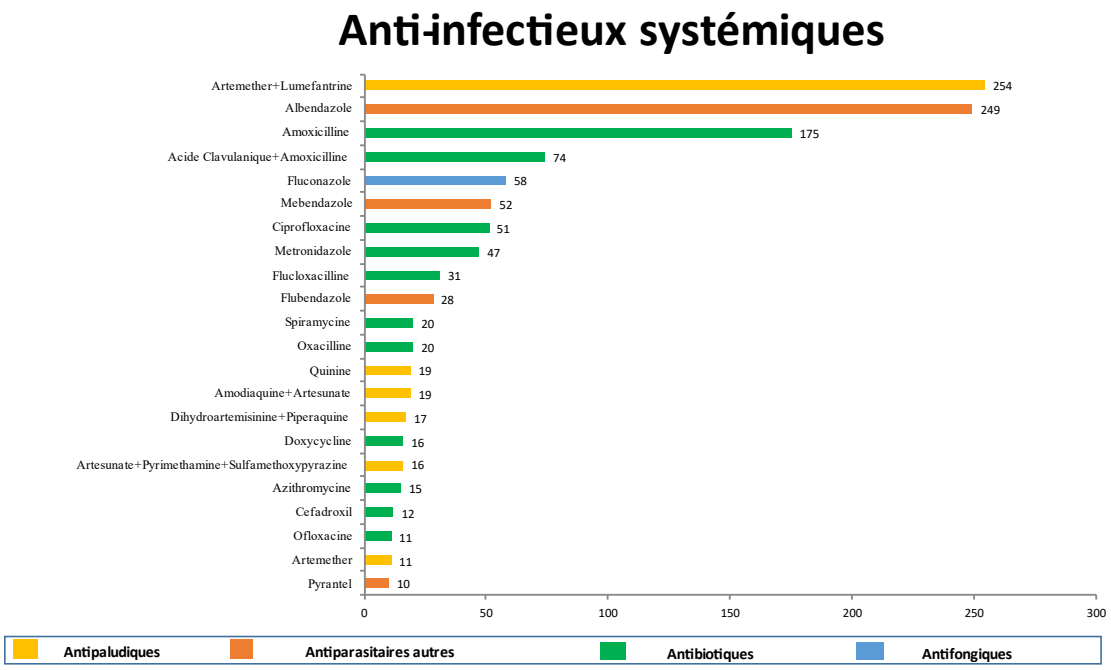


Figure A3. Médicaments anti-infectieux systémiques(n=1205), étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

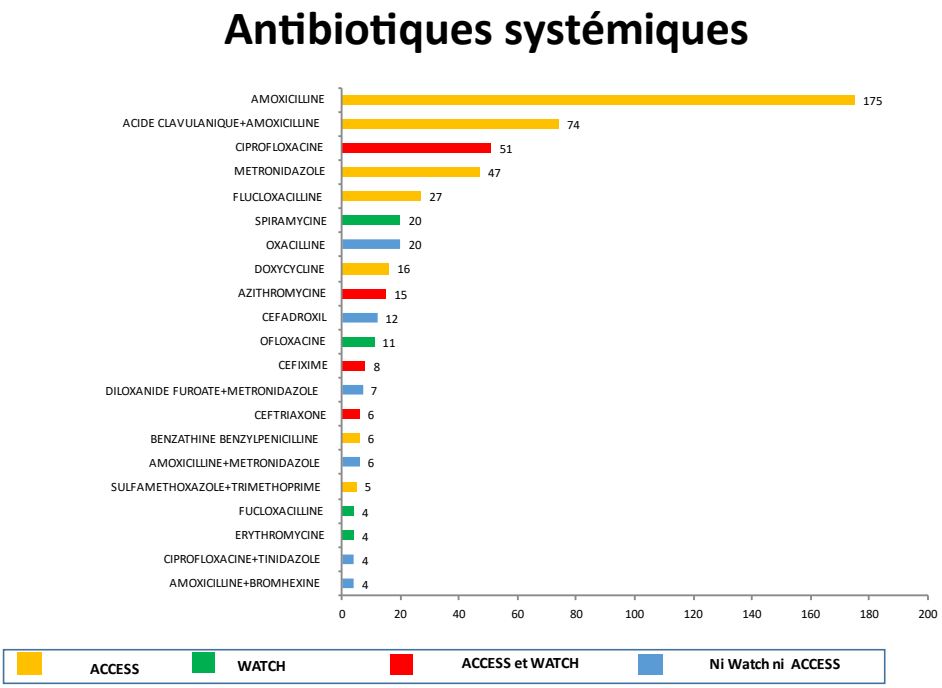


Figure A4. Médicaments antibiotiques systémiques(n=541), étude MEDHAR, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2013 – 2014.

Anti-infectieux du groupe ACCESS: Antibiotiques de 1er ou 2e intention pour le traitement empirique des syndromes infectieux les plus fréquents. D'après l'OMS (EML, 20th Edition) ces médicaments du groupe ACCESS devrait être largement disponible, à un cout abordable, et de formulation adéquate et qualité assurée. L'objectif de ce groupe ACCESS est d'améliorer l'accès à ces médicaments ainsi que leur efficacité clinique.

Anti-infectieux du groupe WATCH : Antibiotiques à haut potentiel de résistance dont l'utilisation en 1ère et 2e intention doit se limiter à un nombre restreint de syndrome ou de groupe de patients. Groupe définit comme un groupe clé devant faire l'objet d'un monitorage et programme pour rationaliser son utilisation, au niveau local et national.

Annexe 6

Tableau A3. Description des raisons d'achat partiel ou non achat des médicaments

	N	*%*
Il/elle les a jugés inutiles	20	4,0
Il/elle les a jugés dangereux	1	0,2
Médicaments non disponibles à la pharmacie du centre	21	4,2
Médicaments non disponibles à la pharmacie privée	20	4,0
Il/elle a guéri rapidement avant d'avoir besoin du traitement	18	3,6
il/elle n'avait pas assez d'argent	364	73,2
Don de médicaments par une ONG	7	1,4
Autre	43	8,7
Quelqu'un de l'entourage lui a dit qu'ils étaient inutiles-PARENTS	1	0,2
Quelqu'un de l'entourage lui a dit qu'ils étaient inutiles-AUTRE	2	0,4
TOTAL PARTICIPANTS	497	100,0

Tableau A4. Descriptif des possibilités de trouver l'argent

	N	*%*
Son argent personnel	734	53,0
Argent de ménage	250	18,1
Argent de la famille de provenance extérieur au ménage	216	15,6
Argent des amis extérieur au ménage	68	4,9
MUGEFCI	17	1,2
Assurance privée	29	2,1
Don de médicaments par une ONG	64	4,6
Autre	7	0,5
TOTAL PARTICIPANTS	1385	100,0

* 20 données manquantes

Annexe 7

Tableau A5. Paramètre du modèle nul pour l'événement d'intérêt principal

Paramètres	Estimation	Ecart type
β_0	-1,2903	
σ_v^2	0,4008	0,5481
σ_u^2	0,3004	0,6331
Log-likelihood	-976,4	
Deviance	1952,7	
AIC	1958,7	

Tableau A6. Paramètre du modèle nul pour l'événement d'intérêt secondaire

Paramètres	Estimation	Ecart type
β_0	-0.2143	
σ_v^2	0.2146	0.4632
σ_u^2	0.1706	0.4130
Log-likelihood	-1221.4	
Deviance	2442.8	
AIC	2448.8	

Le serment d'Hippocrate

(texte modifié par l'Ordre des médecins en 2012)

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : L'accès universel aux médicaments essentiels fait partie des objectifs millénaires du développement. Cependant, il existe très peu de données sur l'accès aux médicaments non antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH en Afrique Subsaharienne. L'objectif principal était d'analyser la relation de facteurs liés aux individus, aux prescripteurs, et aux centres avec l'absence d'achat des médicaments non antirétroviraux en contexte ambulatoire chez les PVVIH en Côte d'Ivoire.

METHODE : L'étude MEDHAR est une étude transversale multicentrique réalisée à Abidjan, Côte d'Ivoire. Les principaux critères d'éligibilités étaient : adulte vivant avec le VIH, vu en consultation dans un centre de prise en charge du VIH, donnant lieu à une ordonnance autre que des antirétroviraux. Un modèle multiniveau avec régression logistique a été effectué sur 1827 patients avec comme niveau les patients, les prescripteurs et les centres. L'événement d'intérêt principal était le non-achat total de l'ordonnance.

RESULTATS : L'absence d'achat total de l'ordonnance était significativement associé à la présence de 3 médicaments sur l'ordonnance (OR 1,68, IC95%= [1,20 – 2,37]), un revenu des ménages bas (<50 000FCFA)(OR 2,03 IC95%=[1,27 – 3,25]) et ceci d'autant plus en présence prescriptions complémentaires. Une inéquité de genre existe également, puisque les femmes ont une probabilité significativement plus importante de ne pas acheter précocement leurs médicaments non ARV.

CONCLUSION : Des mesures de santé publique visant à prendre en charge financièrement ces médicaments et rationaliser les prescriptions médicales devraient être mises en place afin d'atteindre les objectifs d'accès aux médicaments essentiels de l'OMS.

MOTS-CLEFS : VIH, accès, non-antirétroviraux, Afrique, médicament essentiel

ABSRACT

TITLE : Determinants of access to non-antiretroviral medicine in HIV patients living in Ivory Coast.

BACKGROUND: Universal access to essential medicines is part of the Millennium Development Goals. However, regarding the access to non-antiretroviral medicine in HIV patients in Subsaharian Africa, data are lacking. The main purpose is analyzing the relationship between individual factors as well as prescribers and centers with non-purchasing non antiretroviral medicines in HIV patients in Ivory Coast.

METHODS: A cross sectional multicenter study (MEDHAR) was performed in Abidjan, Ivory Coast. Eligibility criteria included: HIV patient, seen during a medical consultation in an HIV care giving center, with at least one non antiretroviral medicine prescribed. Multilevel modelling was with logistic regression was performed with 3 levels: patient, prescriber, center. The principal oucome was not fully purchasing the prescribed medicines.

RESULTS: Not fully purchasing the prescription was significantly associated with the prescription of 3 medicines (OR 1,68, IC95%= [1,20 – 2,37]), a low household income (<50 000FCFA) (OR 2,03 IC95%=[1,27 – 3,25]), especially as complementary prescription occurred(OR 4,06 IC95%=[1,03 – 15,94]). Gender inequity was present since women bought their prescribed medicines significantly later than men.

CONCLUSION: Public health measures should be implemented to guaranty affordability and rationalize prescription of non-antiretroviral medicines in order to reach the goal of essential medicine universal access.

KEYWORDS: HIV, access, non-antiretroviral, Africa, essential medicine

DISCIPLINE : Médecine Interne

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES – Université de Bordeaux