

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République Du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako



Faculté de Pharmacie



Année universitaire 2022-2023

N...

Titre de la thèse :

Evaluation du système d'approvisionnement et de gestion des stocks de CTA et de TDR dans les CSCOM de Kati dans le cadre de la prise en charge du paludisme

Présentée et soutenue publiquement le 09 /12 / 2023 devant la Faculté de Pharmacie

Par Mariam SOGODOGO

Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat)

JURY

PRESIDENT	M. Mouctar	DIALLO	Professeur Titulaire
MEMBRES	M. Bakary M	CISSE	Maitre-Assistant
	M. Ismaïla	SIMAGA	Médecin
DIRECTEUR	M. Yaya	KASSOGUE	Maitre de conférences
CO-DIRECTEUR	M. Issa	COULIBALY	Maitre-Assistant

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Au nom d'Allah le Tout Clément, le très Miséricordieux, louange à Allah, qui m'a donné la chance de voir ce jour en bonne santé.

Allah Soub hana Wa t'Allah, chez qui j'ai puisé toute l'énergie, l'inspiration et surtout la base spirituelle nécessaire. C'est de toi que nous venons et c'est à toi que nous implorons l'assistance, sans toi je n'en serai pas là aujourd'hui, je te dédie ce travail et te prie de m'accorder ta grâce durant toute ma carrière. Guide-moi vers le droit chemin. Amen

Bénédictions et salut sur le Prophète Muhammad (Paix et Salut sur Lui), Sceau des Prophètes, pour son message clair.

Je dédie ce travail :

À mon père, Moustapha SOGODOGO

Papa, je ne cesserai de te remercier pour m'avoir appris le sens de l'honneur, du respect, de la dignité, de l'amour du prochain, le bon chemin. Ta confiance en moi, ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force, de bonheur pour affronter les différents obstacles. Les mots me manquent pour t'exprimer tout ce que je ressens au fond de moi. Je prie Dieu, qu'il te donne une longue vie, pleine de santé et de bonheur, que tu puisses profiter de ma réussite.

À mes mères jumelles, Afouchata et Anchata BAMBA

Chères mamans jumelles, vous m'avez donnée tout ce qu'une mère peut offrir de précieux à sa fille, je l'ai reçu, affection, soutiens, conseils, respect de l'autre et que sais-je encore... !

Votre générosité, votre amour pour vos enfants font de vous des mères exemplaires. Vous avez consacré entièrement votre temps à notre éducation, sans jamais vous lasser. Pardonnez-moi s'il m'est arrivée un jour de vous décevoir sans le savoir, si toutes les mamans étaient comme vous, il règnerait sans nul doute la

paix sur cette terre toute entière. Les mots me manquent pour vous remercier, sachez tout simplement que je vous aime très fort.

Voici le moment tant attendu, que Dieu vous accorde une longue et heureuse vie à nos côtés.

À mon mari ; Monsieur Issouf BERTHE

Tu as enduré toutes les souffrances, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais point te remercier comme il se doit. Tu m'as comblée d'amour, d'affection, j'ai toujours pu compter sur toi. Tu faisais tout pour que je ne manque de rien. Merci aussi de m'avoir appris les vraies valeurs de la vie et m'apportée le soutien moral et financier ! Qu'Allah t'accorde une longue vie.

Retrouve ici ma profonde reconnaissance.

À ma fille : Assétou Issouf BERTHE

Ce travail t'appartient. Il est la récompense de ta patience.

À ma grand-mère **Rokia DIARRA** qui n'a jamais cessé de prier, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Que Dieu te donne une longue vie.

À mes parents de la famille Sogodogo, Diallo, Bamba, Cissé, Diamouténé.

À tous les membres de ma belle-famille Berthé.

À mes sœurs, frères, enfants, cousines cousins.

Au Professeur Mouctar DIALLO, de m'avoir accueillie les bras ouverts dans votre unité. Je vous remercie également pour votre humanisme et vos encouragements. Puisse Dieu vous protéger et vous accorder la longévité.

Au Professeur YAYA KASSOGUE, pour vos encouragements, votre soutien et votre sympathie. Je tiens à vous dire que vous m'avez beaucoup appris. Je vous remercie pour tout.

Au Dr Issa COULIBALY, pour votre générosité, votre dévouement et l'attention particulière avec laquelle vous nous avez traités, et les connaissances que vous nous avez transmises, nous n'oublierons jamais. Merci.

Au Dr Ismaïla SIMAGA, pour votre simplicité, votre gentillesse et votre disponibilité, vous m'avez appris à avoir une passion pour la recherche. C'est Dieu qui vous récompensera.

Au Dr Bakary M CISSE, pour votre générosité, votre dévouement et l'attention. vous m'avez appris à avoir une passion pour la recherche. C'est Dieu qui vous récompensera.

À toute l'équipe de la Pharmacie Are Jean Guindo à Sebenicoro

À toute l'équipe de la Pharmacie Dady DIOP de Sikasso

À tous mes camarades de la 13^{ème} promotion du numerus clausus

À tous les membres de la pharmacie du CSRéf de Kati ; et au Médecin chef.

À tous les enseignants et étudiants de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de Bamako.

À tous mes amis

Enfin, mes remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail de thèse.

Hommage aux membres du jury

À notre Maître et Président du jury

Professeur Pr Mouctar DIALLO,

- Titulaire d'un doctorat (PhD) en biologie parasitologie entomologie médicale ;
- Professeur de parasitologie/mycologie à la faculté de pharmacie (FAPH) ;
- Ex Responsable de l'unité Diagnostic parasitaire au Malaria Research and Training Center (MRTC) ;
- Ex Chef de DER de sciences fondamentales à la FAPH ;
- Président de l'association des biologistes techniciens de laboratoire au Mali.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vous nous faites ainsi profiter de votre rigueur scientifique, de vos immenses connaissances et de votre grande expérience.

Nous vous prions de trouver ici, cher maître, l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.

À notre Maître et Juge

Docteur Bakary M CISSE

- Maître Assistant en pharmacie galénique à la faculté de pharmacie de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ;
- Enseignant chercheur au Laboratoire National de la Santé ;
- Secrétaire à l'organisation du collectif des pharmaciens enseignants chercheurs ;
- Membre de la Société Ouest Africaine de pharmacie galénique et industrielle.

Cher maitre,

C'est pour nous un grand honneur de vous voir accepté de juger cette thèse. Ce travail est une occasion pour nous d'apprécier vos qualités humaines. Qu'il nous soit permis de vous remercier et de vous exprimer notre estime et notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Ismaila SIMAGA

- Médecin Dentiste ;
- Spécialiste en Santé Publique Internationale ;
- Spécialiste en santé Communautaire et Epidémiologie ;
- Chargé de cours de Santé Publique à l'EHESP –MALI ;
- Médecin Chef du District Sanitaire de Kati.

Cher Maître,

C'est un privilège que vous nous accordez en acceptant de juger cette thèse, nous en sommes très honorés. Votre apport tout au long de ce travail a considérablement contribué à l'amélioration de la qualité de ce document.

Veillez recevoir cher Maître, l'expression de nos sincères remerciements.

À NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

Dr Issa COULIBALY

- Maître –assistant en gestion à la FAPH
- Titulaire d'un master en management des établissements de santé ; PhD en gestion ;
- Chargé de cours de gestion à la FMOS ;
- Praticien hospitalier au CHU Pr Bocar Sidy SALL de Kati ;
- Chef de service des examens et concours de la FAPH ;
- Enseignant chercheur ;
- Membre du Groupe de Recherche sur le secteur public en Afrique ;
- Membre du laboratoire télémédecine, télé-enseignement de l'UCAD de Dakar ;
- Membre du laboratoire de recherche en GRH/ Stratégie et organisation de l'Université Cheick Anta DIOP de Dakar ;
- Ancien Président de l'Ordre des pharmaciens de Koulikoro.

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques. Votre disponibilité constante et votre amour pour le travail bien fait font de vous un Maître respecté et respectable.

Permettez-nous, cher Maître, de vous adresser l'expression de notre immense gratitude et de nos sincères remerciements

À notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Yaya KASSOGUE

- Enseignant chercheur,
- Professeur en génétique et pathologie moléculaire,
- Ph.D en génétique et pathologie moléculaire,
- Maître de conférences en génétique et pathologie moléculaire à la FMOS,
- Lauréat du prix de thèse pharo en 2009 à Marseille, France.

Cher Maître,

Nous avons été émus par votre disponibilité, votre modestie, votre sens de responsabilité, votre exactitude scientifique, vos qualités humaines et pédagogiques qui font de vous un modèle à suivre. Merci de nous avoir acceptés parmi vos élèves, plus qu'un maître vous avez su être un père. Soyez rassuré, cher Maître de notre entière disponibilité et de notre profonde gratitude.

Sommaire

1	INTRODUCTION	1
2	OBJECTIFS	3
2.1	Objectif général	3
2.2	Objectifs spécifiques.....	3
3	GENERALITES	4
3.1	Généralités sur le paludisme.....	4
3.1.1	Définition du paludisme	4
3.1.2	Historique du paludisme	4
3.1.3	Rappel épidémiologique du paludisme	5
3.1.4	Faciès épidémiologiques du paludisme au Mali.....	5
3.2	Vecteurs du paludisme.....	6
3.3	Agents pathogènes	7
3.4	Cycle de développement du Plasmodium.....	8
3.5	Physiopathologies du paludisme	10
3.6	Généralités sur le test de diagnostic rapide	13
3.6.1	Diagnostic du paludisme	13
3.6.2	Tests de diagnostic rapide ou TDR	13
3.7	Antipaludiques	14
3.7.1	Définition d'un antipaludique.....	14
3.7.2	Classification des antipaludiques	14
3.7.3	Propriétés antipaludiques.....	15
3.7.4	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA).....	15
3.8	Prise en charge du paludisme	16
3.8.1	Paludisme non compliqué.....	16
3.8.2	Paludisme grave [25]	17
3.9	L'artémisinine et ses dérivés.	18
3.10	Approvisionnement.....	32
3.10.1	Chaîne d'approvisionnement.....	32

3.10.2	Approvisionnement en médicament au Mali.....	32
3.10.3	Circuit d'approvisionnement	33
3.10.4	Etablissement d'importation et de vente en gros	34
3.11	Généralités sur le stock.....	34
3.11.1	Définition du stock	34
3.11.2	Avantages et les inconvénients des stocks :	34
3.11.3	La typologie des stocks :	36
3.11.4	Les niveaux de stock.....	36
3.11.5	Les méthodes de valorisation des stocks :	38
3.11.6	Les méthodes de gestion de stock :	39
3.11.7	La méthode ABC :.....	40
3.11.8	Rupture de stock	40
4	Méthodologie	41
4.1	Cadre et lieu d'étude.....	41
4.2	Présentation du cercle de Kati	41
4.3	Type d'étude	44
4.4	Période d'étude	44
4.5	Population d'étude	44
4.6	Critère d'inclusion	44
4.7	Critère de non inclusion.....	45
4.8	Echantillonnage	45
4.9	Taille de l'échantillon.....	45
4.10	Collecte des données.....	45
4.11	Saisie et analyse des données	45
4.12	Considération éthique	45
5	Résultats	46
5.1	Résultats globaux.....	46
5.2	Résultats descriptifs	47
6	Commentaires et Discussion.....	52
7	Conclusion et recommandations.....	55

7.1	Conclusion	55
7.2	Recommandations.....	56
8	REFERENCES	57
9	ANNEXES :.....	60

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des participants selon le sexe	47
Tableau II : Répartition des participants selon leur qualification	47
Tableau III : Répartition des prescripteurs selon leur formation sur la prise en charge du paludisme	48
Tableau IV : Support de prescription des CTA dans les CSCOM de Kati	48
Tableau V : Les moyens de commande utilisés par les DTC des CSCOM de Kati	49
Tableau VI : Disponibilité des CTA à 12 comprimés au dépôt	49
Tableau VII : Disponibilité des CTA à 18 comprimés au dépôt.....	50
Tableau VIII: Emplacement de stockage des TDR dans les CSCOM de Kati ...	50
Tableau IX: Le nombre de participants selon les CSCOM.....	50
Tableau X: Insuffisances liées à la gestion des stocks CTA et TDR au CSCOM de Kati	51

Liste des figures

Figure 1: Cycle de développement du <i>Plasmodium</i> [14]	10
Figure 2: Structure chimique de la luméfantine ou benflumétol et de la Mefloquine.	27
Figure 3: Structure chimique de la pyriméthamine.....	28
Figure 4: Les deux composantes du stock [33].....	37
Figure 5: Carte du district sanitaire de Kati, région de Koulikoro.....	43

Sigle et abréviation

AG	Antigène
ASC	Agent de Santé Communautaire
CMM	Consommation Moyenne Mensuelle
CSCOM	Centre de Santé Communautaire
CSREF	Centre de Santé de Référence
CTA	Combinaison Thérapeutiques avec Artémisinine
DRC	Dépôt Répartiteur de Cercle
DTC	Directeur Technique du Centre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P.f.	Plasmodium falciparum
PIB	Produit Intérieur Brut
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
SDADME	Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels
SIS	Système d'Information Sanitaire
TDR	Test de Diagnostic Rapide

1 INTRODUCTION

Le paludisme ou la malaria, appelée également « fièvre des marais » est une maladie infectieuse causée par un protozoaire appartenant au genre *plasmodium*. Ce parasite est transmis d'une personne malade à une autre par pique infestant d'un moustique du genre anophèles. Il est l'une des principales causes de morbidité et mortalités dans les pays tropicaux et demeure un problème de santé publique malgré plusieurs décennies d'efforts de lutte contre le paludisme. La mortalité spécifiquement liée à cette érythrocytopathie dans la population des enfants de moins de 5 ans est estimée entre 25 et 35% de la mortalité infanto-juvénile globale[1].

Le paludisme est responsable de 34 à 40% des motifs de consultations, surtout dans les centre de santé communautaire (CSCOM), premier niveau de contact des services de santé de la population[2].

En juin 2007, le Mali a introduit des Combinaisons Thérapeutique à base d'Artémisinine (CTA) pour le traitement des accès simples de paludisme suite à la résistance du parasite à la chloroquine. Les autorités maliennes par Décret n°10-628/P-RM du 29 novembre 2010 ont décidé de la gratuite des CTA chez les enfants de moins de 5 ans [3]. Le diagnostic parasitologique du paludisme est un élément fondamental dans la prise en charge adéquate de la maladie. L'utilisation des Tests de Diagnostic Rapide (TDR) constitue un élément essentiel à cette stratégie. Le test, le plus utilisé dans les centres de santé communautaire est le TDR Malaria Ag P.f..

Au Mali, la gratuité des Combinaisons Thérapeutique à base d'Artémisinine (CTA), des Tests de Diagnostic Rapide (TDR) et des kits de traitement du paludisme grave aux femmes enceintes et aux enfants de moins de cinq ans d'une part et la forte subvention chez les adolescents et les adultes venant en consultation curative dans les structures publiques, parapubliques de santé d'autre

part est une stratégie permettant de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme.

Conformément aux directives nationales pour la prise en charge des cas de paludisme au Mali du Programme national de lutte contre le paludisme (juin 2016), les CTA, les kits de prise en charge de paludisme grave et les tests de diagnostic rapide du paludisme doivent être disponibles dans tous les Centres de Santé de Référence (CSREF), Centres de Santé Communautaire (CSCOM), les établissements publics hospitaliers et autres structures habilitées pour la mise en œuvre de la prise en charge gratuite du paludisme.

La gestion et le schéma d'approvisionnement des CTA, des kits de prise en charge du paludisme grave et des tests de diagnostic rapide du paludisme s'intègrent impérativement dans le Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels (SDADME). Ces directives sont valables pour les antipaludiques du circuit

S'il est vrai que des efforts ont été faits pour l'approvisionnement et la gestion des stocks des antipaludiques et les TDR, force est de constater que ces derniers temps les centres de santé font face à ses problèmes. Cette situation provoquerait des ruptures.

Pour mieux comprendre, le problème nous avons initié la présente étude dans les (5) Centres de Santé Communautaire (CSCOM) de Kati.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Evaluer le système d’approvisionnement et de gestion des stocks de CTA et de TDR dans les Centres de Santé Communautaire de la commune urbaine de Kati pour la prise en charge du paludisme en 2023.

2.2 Objectifs spécifiques

- Apprécier les procédures d’achat, des délais de livraison, et de stockage des CTA et TDR au CSCOM de Kati ;
- Décrire la gestion des stocks des CTA et des TDR au CSCOM de Kati ;
- Vérifier la disponibilité des supports des fiches de stocks utilisé pour la gestion de l’approvisionnement et de suivi des achats au CSCOM de Kati ;
- Identifier les insuffisances liées à la gestion des CTA et TDR au CSCOM de Kati.

3 GENERALITES

3.1 Généralités sur le paludisme

3.1.1 Définition du paludisme

Le paludisme est une maladie provoquée par des hématozoaires appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe cinq types de genre *plasmodium* : *plasmodium falciparum*, *plasmodium vivax*, *plasmodium ovale*, *plasmodium malaria* , *plasmodium knowlesi*. Deux espèces parmi les cinq qui infectent l'homme, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, ont un impact majeur en santé publique. *Plasmodium falciparum* provoque une infection aiguë, potentiellement mortelle chez les enfants de moins de cinq ans et des femmes enceintes. C'est le parasite le plus répandu sur le continent Africain [4]

3.1.2 Historique du paludisme

De l'italien pour « mauvais air », le paludisme a probablement influencé dans une large mesure les populations humaines et l'histoire humaine. Les symptômes du paludisme ont été décrits dans les anciens écrits médicaux chinois. En 2700 av. J.-C., plusieurs symptômes caractéristiques de ce que l'on appellerait plus tard le paludisme ont été décrits dans le « Nei Ching ». Le Nei Ching a été édité par l'empereur Huang Ti. Le paludisme est devenu largement reconnu en Grèce au 4ème siècle avant notre ère, et était responsable du déclin de nombreuses populations. Découverte du parasite du paludisme en 1880 [5].

Charles Louis Alphonse Laveran, chirurgien de l'armée française stationnée à Constantine, en Algérie, a été le premier à remarquer des parasites dans le sang d'un patient atteint de paludisme. Cela s'est produit le 6 novembre 1880. Pour sa découverte, Laveran a reçu le prix Nobel en 1907.

3.1.3 Rappel épidémiologique du paludisme

Dans le monde, le paludisme par sa fréquence et sa gravité, demeure encore de nos jours l'un des problèmes de santé publique le plus important dans les pays tropicaux.

Sur une population mondiale d'environ 5,4 milliards, 2,2 milliards d'individus sont exposés à des infections palustres dans 90 pays. L'OMS estime entre 300-500 millions le nombre annuel des cas de paludisme dans le monde et dont plus de 90% en Afrique. En 2000, à la conférence d'Abuja, il a été déclaré que le paludisme est avec l'infection VIH/Sida et la tuberculose une des grandes priorités sanitaires mondiales.

La mortalité due au paludisme est estimée à environ 2 millions par an (un décès toutes les 30 secondes) et 90% surviennent chez les enfants africains [6] [7] .

3.1.4 Faciès épidémiologiques du paludisme au Mali

Au Mali, il existe cinq faciès de transmission du paludisme allant du sud au nord du pays [8]

- **Une zone soudano-guinéenne** à transmission saisonnière longue de six mois au moins. L'indice plasmodique (IP) chez les enfants est supérieur à 80%. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de cinq à six ans ;
- **Une zone sahéenne à transmission** saisonnière courte de trois mois au plus : l'IP se situe entre 50-70% et l'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans ;
- **Une zone de transmission sporadique** voire épidémique correspondant aux régions du Nord et certaines localités de la bande sahéenne : L'IP est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave. Une précaution particulière doit être prise chaque fois que ces populations migrent vers le Sud du pays
- **Des zones de transmission bi ou plurimodale** comprenant le delta intérieur du fleuve Niger, les zones de barrages hydro-électriques ou agricoles et celles

de riziculture : L'IP se situe entre 40-50% et l'anémie reste une complication et une expression clinique importante.

- **Des zones peu propices** à l'impaludation particulièrement les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypo-endémique : l'IP est au plus égal à 10% et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme.

3.2 Vecteurs du paludisme

Les anophèles sont les seuls moustiques capables d'assurer le cycle sporogonique des *Plasmodiums* humains. Cependant, toutes les espèces ne sont pas vectrices et sur les quatre cents espèces décrites actuellement, soixante seulement assurent la transmission du paludisme dans les conditions naturelles.

Il existe des espèces anthropophiles et des espèces zoophiles. Les femelles fécondées doivent effectuer un ou deux repas de sang pour permettre la maturation des œufs qu'elles déposent par individus dans les collections d'eau où ils se transforment en larves puis en nymphes. Les gîtes larvaires sont variables selon les espèces. La durée du cycle allant de l'œuf au stade adulte (Imago) varie entre sept jours à 31°C et vingt jours à 20°C, mais chaque espèce possède une température optimale de développement [9, 10]. Les mâles se nourrissent de sécrétions sucrées des plantes. Les femelles seules sont hématophages, mais ce repas de sang n'est pas indispensable à leur survie. Il ne joue un rôle que dans le développement des ovaires et la viabilité des œufs. La reproduction des anophèles exige du sang, de l'eau et de la chaleur. La femelle ne peut pondre qu'après un repas sanguin sur l'homme ou sur l'animal. En Afrique, les deux principales espèces vectrices sont le complexe *Anophèles gambiae* et *Anophèles funestus*.

Les conditions requises pour qu'un anophèle soit considéré comme vecteur potentiel du paludisme sont : la compatibilité génétique vecteur/ parasite ; une longévité égale, au moins au cycle extrinsèque du parasite et l'anthropophilie.

3.3 Agents pathogènes

Le paludisme est causé par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*.

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales.

Cinq espèces sont incriminées en pathologie humaine :

➤ *Plasmodium falciparum* : est l'espèce la plus fréquemment retrouvée dans le monde. Il développe des résistances aux antipaludiques et est responsable de la majorité des formes cliniques mortelles.

➤ *Plasmodium vivax* : très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est très peu observé en Afrique, essentiellement en Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan Indien (Comores, Madagascar).

➤ *Plasmodium ovale* : il est présent en Afrique intertropicale du centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique). Comme *P. vivax* dont il est très proche, il provoque des accès de fièvre bénigne et il peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce.

➤ *Plasmodium malariae* : il est présent sur les trois continents tropicaux de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours) et, surtout, par sa capacité à entraîner, l'absence de traitement initial, des recrudescences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie).

➤ *Plasmodium knowlesi* : il est présent en Asie du Sud-Est, en zone forestière, étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'Homme et le singe. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne[11].

3.4 Cycle de développement du Plasmodium

Le cycle se déroule successivement en deux phases :

- une phase asexuée chez l'**homme** (l'hôte intermédiaire).
- une phase sexuée chez l'*Anophèles* (l'hôte définitif)

➤ Cycle chez l'homme

Chez l'homme, le cycle est divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

Phase pré-érythrocytaire

Elle débute par inoculation du sporozoïte lors de la piqûre du moustique. En effet, au cours d'un repas sanguin, l'*Anophèles* femelle infectée par le *Plasmodium* inocule des sporozoïtes dans l'hôte humain. Ces sporozoïtes inoculés restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages cutanés mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » (formes multi nucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée. Ce phénomène entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre infectante du moustique, expliquant les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans

l'infection à *P. malariae* malgré l'existence de rechutes tardives, ni pour *P. knowlesi* [12].

Phase sanguine ou érythrocytaire

Elle dure 48 heures chez *P. falciparum*. Cette phase est caractérisée par la pénétration des mérozoïtes dans les érythrocytes où ils se transforment en trophozoïtes puis en schizontes érythrocytaires dont chacun comporte 16 ou 32 noyaux. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux GR et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique de l'infection palustre. La parasitémie s'élève, le patient devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*).

En pratique, on observe que la fièvre tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée. Ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle qui vont rester dans la circulation sanguine pendant 10 à 15 jours [12].

Cycle sporogonique sexué chez le moustique

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâle et femelle qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé ookinète. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste [12].

Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du

moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique du *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae*. Chez le moustique, l'ensemble de ce cycle se déroule de 9 à 40 jours, suivant la température extérieure et les espèces en cause. La durée de vie de l'anophèle est d'environ 30 jours [13].

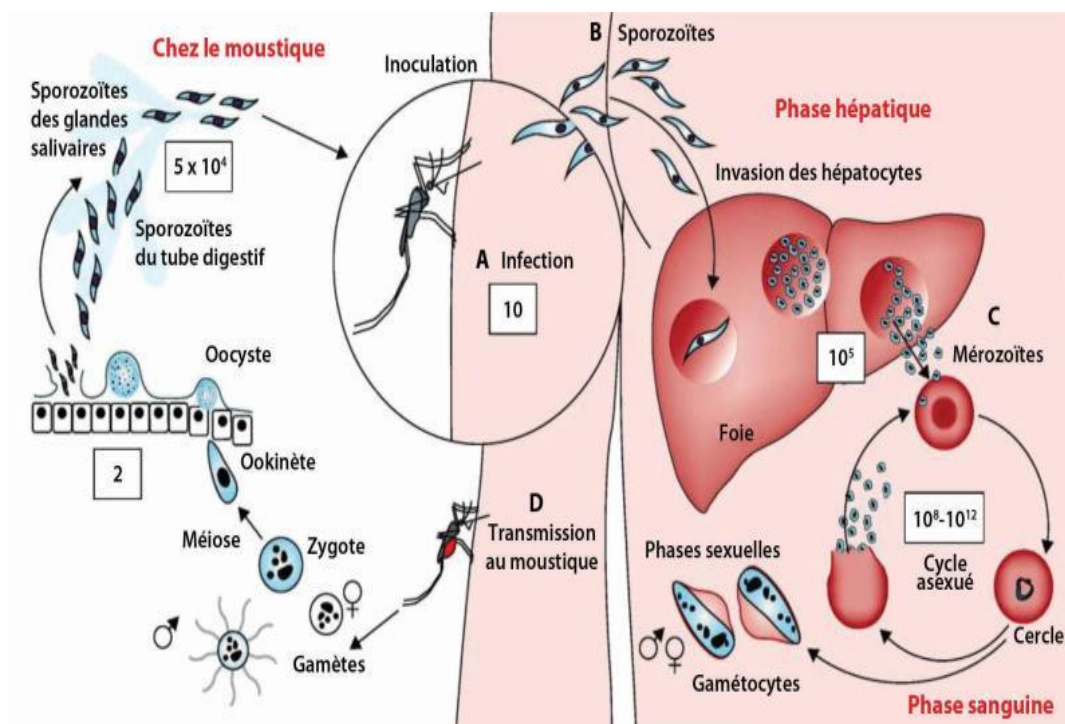


Figure 1: Cycle de développement du *Plasmodium* [14]

3.5 Physiopathologies du paludisme

Paludisme simple

La période d'incubation de la maladie est en moyenne de 10 à 15 jours et varie selon le mode de contamination. Après la pénétration des sporozoïtes (forme infectante du *Plasmodium*) dans l'organisme humain, ils s'installent dans le foie, envahissent les globules rouges entraînant ainsi leur destruction massive. Cette destruction s'accompagne d'une libération de substances pyrogènes.

Par la suite il va se produire un éclatement synchrone des rosaces contenues dans les globules rouges. En absence de traitement ce phénomène se répète toutes les 48 heures (fièvre tierce) pour le *Plasmodium : falciparum, ovale et vivax*, ou toutes les 72 heures (fièvre quarte) pour *Plasmodium malariae*. La libération du pigment malarique (substance pyrogène issue de la dégradation de l'hémoglobine en hémozoïne) dans la circulation sanguine est responsable de la fièvre. La destruction des globules rouges entraîne l'anémie et la libération de l'hémoglobine transformée en bilirubine libre par le foie va faire apparaître le subictère [14].

Paludisme grave et compliqué

Les manifestations de l'infection vont de la maladie totalement asymptomatique à la maladie grave mortelle et plusieurs facteurs influencent la gravité de l'affection, notamment :

- Cytokines : l'une des cytokines produites par l'individu en réaction à l'infection palustre est le Tumor Necrosis Factor (TNF). En cas de paludisme grave, surtout dans les cas mortels, on constate une circulation d'importantes quantités de TNF, responsables de nombreux symptômes, signes et complications caractéristiques de l'accès fébrile grave, notamment :

- le coma,
- l'hypoglycémie,
- l'acidose,
- l'anémie,
- le syndrome de détresse respiratoire [14].

➤ Séquestration

En cas de paludisme à *P. falciparum*, une caractéristique pathologique fréquente est la séquestration des globules rouges contenant des parasites en voie de maturation (schizontes ; trophozoites âgés) au plus profond des capillaires et des veinules. Ce phénomène se présente dans de nombreux organes et tissus différents :

- Le cerveau ;
- Les poumons ;
- Le cœur ;
- La moelle épinière ;
- Les intestins ;
- Le placenta.

Il semble que le mécanisme par lequel la séquestration provoque l'accès grave ne soit pas essentiellement mécanique, car si cela était le cas, des lésions neurologiques persistantes devraient se manifester. On peut donc penser que les parasites séquestrés, connus pour être métaboliquement actifs, consomment des substances vitales telles que le glucose et l'oxygène, qui ne sont alors plus disponibles pour les cellules hôtes, notamment du cerveau. Les parasites peuvent également produire des déchets, tels que du lactate ou des radicaux libres toxiques qui endommagent directement les tissus locaux hôtes. Une autre théorie est que la séquestration favorise la concentration des schizontes dans les tissus vitaux. La rupture de ces schizontes pourrait alors stimuler la diffusion locale de grandes quantités de cytokines, Ce qui pourrait avoir une incidence considérable si le taux de cytokines dans la circulation générale n'est pas particulièrement élevé.

➤ **Pression intracrânienne élevée**

Les enfants atteints du paludisme cérébral manifestent généralement une pression élevée du liquide céphalorachidien aux orifices, ce qui indique une augmentation de la pression au niveau du cerveau et de la colonne vertébrale. Cette pression est parfois due à un accroissement du volume des hématies séquestrées dans le cerveau ou à une dilatation des vaisseaux dans le cerveau en réaction aux cytokines générées localement. Elle peut toutefois intervenir dans la pathogénie ou l'évolution de la maladie, d'une manière que l'on comprend encore mal.

3.6 Généralités sur le test de diagnostic rapide

3.6.1 Diagnostic du paludisme

Etablir le diagnostic uniquement grâce aux signes cliniques est délicat. Il va falloir s'appuyer sur des tests biologiques pour orienter ou non vers un Paludisme. Il est bien évidemment recommandé de diagnostiquer sans retard la maladie pour améliorer la prise en charge et sa surveillance[15].

3.6.2 Tests de diagnostic rapide ou TDR

Les tests de diagnostic rapide du paludisme détectent les antigènes spécifiques des parasites (protéines) présents dans le sang des personnes infectées, et produits par les parasites. Plusieurs tests de diagnostic rapide (TDR) par *immun chromatographie* sont disponibles. Ils sont classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. La plupart, à l'exception de la série Optimal, permet la mise en évidence de l'HRP2 (Histidin Rich Protein 2), spécifique à *P. falciparum* ; certains permettent la mise en évidence de la pLDH (*Plasmodium* lactate déshydrogénase) : *Pf* pour *P. falciparum*, *Pv* pour *P. vivax* ; Pan-cassette commune aux quatre espèces plasmodiales. Les tests rapides antigéniques sont simples d'utilisation, rapides et d'un apport précieux en poste isolé. Cependant, les tests rapides ont des limites [16] :

➤ **Les faux négatifs**

Ils sont dus à une faible parasitémie de l'ordre de 100 parasites par μl de sang, soit 0,002% d'hématies infectées. Or, il est fréquent de mettre en évidence en pathologie d'importation ou chez le voyageur non immun en zone d'endémie sous chimio prophylaxie non ou mal adaptée des parasitémies très faibles. Le résultat des TDR peut donc être faussement négatif. Détection du genre courant pour la protéine[16].

➤ **Les faux positifs**

Ils sont moins bien connus, sont dus à une lecture trop tardive après le dépôt des réactifs, à la présence d'auto anticorps ou de facteur rhumatoïde à des taux élevés. De plus, la persistance dans la circulation de l'HRP2 après disparition des parasites du sang circulant est trouvée jusqu'à 15 jours après négativité des tests microscopiques [16].

3.7 Antipaludiques

3.7.1 Définition d'un antipaludique

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le Plasmodium ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme. Les antipaludiques sont des produits naturels (quinines et dérivés de l'artémisinine) ou de synthèse (tous les autres antipaludiques) [17, 18].

3.7.2 Classification des antipaludiques

Selon la localisation du mode d'action dans le cycle de vie des Plasmodium, les antipaludiques sont principalement divisés en deux grands groupes : les schizonticides et Gamétocytocides.

Les schizonticides

Les schizonticides sont des médicaments qui agissent sur les formes érythrocytaires asexuées, ils préviennent l'accès palustre mais n'empêchent pas sa réapparition, après l'arrêt d'un traitement. La quinolone et dérivés (la chloroquine, la quinine, la méfloquine, la luméfantrine) ; les antifoliques (sulfamides) ; les antifoliniques (pyriméthamine, proguanil) ; l'atovaquone ; la doxycycline ; l'artémisinine et ses dérivés (artémether ; artesunate et dihydroartémisinine). Ces molécules ont une action schizonticide excellente et demeurent, même actuellement, les antipaludiques les plus utilisés[19].

-Les gamétocytocides

Ils sont actifs contre les gamétocytes sanguins et de manière limitée, contre les stades intrahépatocytaires. Ils empêchent le sang d'être infesté par l'anophèle. Ils ont une faible valeur curative. Ce sont les amino-8-quinoléines.

3.7.3 Propriétés antipaludiques

L'Artémisinine et ses dérivés agissent sur toutes les espèces de Plasmodium infectants les humains, les stades asexués de l'infection sont les plus sensibles. En combinaison avec les autres antipaludiques, les dérivés de l'artémisinine sont particulièrement actifs quand les parasites commencent à devenir plus actifs sur le plan métabolique. Ils inhibent aussi le métabolisme des parasites plus, rapidement que les autres antipaludiques. Ils réduisent aussi la cytoadhérence des globules rouges infectés, un déterminant reconnu de la sévérité clinique du Plasmodium. Ils n'interfèrent pas avec le stade hépatique du développement du parasite et donc n'ont pas d'effet prophylactique [20].

3.7.4 Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA)

Définition :

C'est un traitement combiné qui consiste à mettre à profit l'association synergétique ou additive de deux médicaments ou davantage, afin d'améliorer

leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance à chacun des constituants de cette association. Le traitement par combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) consiste dans l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins (ou davantage) dont les modes d'action sont indépendants et dont les cibles biochimiques intra parasitaires sont différentes[21]

Les combinaisons d'antipaludiques se sont considérablement développées depuis une dizaine d'années[22]. Ces combinaisons peuvent se présenter soit sous la forme de combinaisons fixes, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique (comprimés ou gélules) ou encore en coformulation d'administration simultanée de plusieurs médicaments en comprimés ou en gélules distinctes. Les combinaisons de médicaments comportant un dérivé de l'artémisinine (CTA) sont à l'heure actuelle la meilleure arme contre les parasites résistants.

3.8 Prise en charge du paludisme

3.8.1 Paludisme non compliqué

Selon les directives du PNL, tout cas suspect de paludisme doit être systématiquement confirmé par un TDR ou une GE/FM avant la mise en œuvre d'un traitement. Le paludisme simple se traite efficacement par voie orale. Les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) constituent aujourd'hui le traitement recommandé et le plus efficace. Elles permettent de traiter efficacement le paludisme simple en 3 jours [23].

Artéméther + Luméfantrine

— Artésunate + Mefloquine

— Artésunate + Sulfadoxine-pyriméthamine

— **DihydroArtemisinine-Piperaquine (DHA-PQ)**

Il existe une liste d'anti malariques pré qualifié par l'OMS qui identifie ces derniers comme étant sûr, efficace et de qualité. Tous les anti-malariques ne sont pas prés qualifiés par le PNLP .

► **Les raisons du choix des CTA**

- Réduction sensible et rapide de la densité parasitaire
- Disparition rapide des symptômes cliniques
- Action efficace contre *P. falciparum* polychimiorésistant
- Diminution de la durée du traitement
- Diminution de la charge gamétocytaire responsable de la transmission.

3.8.2 Paludisme grave [25]

Le paludisme grave se traite avec :

- ✓ Artésunate injectable (IV ou IM),
- ✓ Artémether injectable IM,
- ✓ Quinine injectable (perfusion ou IM).

Passer à la voie orale par les CTA dès que l'état du patient le permet.

3.9 L'artémisinine et ses dérivés.

➤ Historique

Artemisinine est l'extraite des feuilles de l'armoise annuelle (*Artemisia annua*), une plante de la famille des ambrosiées. On la trouve en abondance dans le sud de la Chine et elle est également cultivée dans certains pays africains. *A. annua* est utilisée depuis des milliers d'années par la médecine traditionnelle chinoise pour traiter la fièvre et le paludisme. Son principe actif, l'artémisinine, a été isolé par des chercheurs chinois, dans les années 1970. Les préparations aqueuses de *A. annua* séchées figurent dans la pharmacopée de la République populaire de Chine pour le traitement de la malaria et de la fièvre.

L'histoire de l'usage médicinal de *A. annua* remonte à la nuit des temps et commence en 340 après J.C. Lorsqu'un scribe taoïste rédige un Manuel de traitements d'urgence donnant la recette d'une infusion à base de cette plante pour combattre la fièvre. Quelques douze siècles plus tard, un médecin naturaliste et pharmacologue, Li Shizen, comprit que ce remède pourrait être utilisé contre les symptômes du paludisme et l'inclut dans un recueil qui fera date dans l'histoire de la médecine chinoise : « Les données générales sur les plantes médicinales ».

L'artémisinine (qinghaosu) est le principe actif isolé d'une herbe commune appelée *A. annua* (armoise amère ordinaire) par des scientifiques chinois. C'est une lactone sesquiterpénique porteuse d'un pont peroxyde. Il est peu soluble dans l'huile et l'eau, mais ses dérivés peuvent être solubles dans l'eau comme la dihydroartémisinine et soluble dans l'huile comme l'artémether et l'artéether. Les dérivés les plus solubles dans l'eau sont l'artésunate de sodium et l'acide arténilique. Ces dérivés sont plus actifs contre les schizontes sanguins que le composé initial et ce sont les antipaludiques les plus rapidement efficaces que l'on connaisse. On les utilise dans le traitement du paludisme non compliqué ou grave. Ils ne semblent pas avoir d'action contre les hypnozoïtes mais on a observé un effet gamétocytocide [24].

L'histoire contemporaine de l'artémisine commence pendant la guerre du Vietnam lorsque l'armée Nord-vietnamienne construit tout un réseau de souterrains. Comme ces tunnels récupéraient toute l'eau de pluie, les moustiques transporteurs du paludisme se reproduisaient dans l'eau stagnante. Le problème prit une telle ampleur, que l'armée nord-vietnamienne a perdu plus de soldats par le paludisme que par les armes. Les Nord-vietnamiens se sont alors tournés vers la Chine pour essayer de trouver une solution.

En 1965, des chercheurs militaires chinois avaient inventorié les remèdes traditionnels à base de plantes pour essayer d'en trouver un d'efficace contre la variété de paludisme endémique au Vietnam. Ils ont assez rapidement trouvé l'armoise annuelle, dans une région de Chine peu touchée par cette maladie. Ils ont observé, qu'au premier symptôme de paludisme, les habitants de cette région buvaient une décoction de *A. annua*. Cette plante était utilisée dans le traitement d'une grande variété de maladie en Chine depuis plus de deux millénaires. Généralement administrée sous forme de thé, elle n'avait pas d'effet secondaire visible et semblait très efficace. En 1972, les chercheurs chinois ont isolé de la plante un principe actif, l'artémisinine et ont mis au point un procédé d'extraction simple. Depuis cette découverte initiale, divers semi-synthétiques liposolubles et hydrosolubles de l'artémisinine ont été développés avec une variété de formulations. Ces composés sont efficaces contre le paludisme à *P. falciparum* polychimiorésistant. Ils ont une action thérapeutique plus rapide sur la charge parasitaire et la résolution des symptômes que les autres antipaludiques. Leur demi-vie très courte et leur activité gamétocytocide réduisent la probabilité de développement des résistances vis-à-vis de ces molécules. Utilisés seuls, les dérivés de l'artémisinine guérissent le paludisme à *P. falciparum* en sept jours, mais plusieurs études ont montré que, combinés à certains médicaments de synthèse, ils donnent des taux de guérison satisfaisants en seulement trois jours avec une meilleure compliance au traitement [25].

Ces composés ont des propriétés parasitologiques remarquables *in vivo* en arrêtant rapidement le métabolisme parasitaire.

➤ **Indication thérapeutique**

Antipaludique des formes sévères

Antipaludique : des formes non compliquées, dans ce cas il faut toujours les administrés en combinaison avec un autre schizonticide sanguin efficace afin d'éviter toute recrudescence et de retard la sélection de souches résistantes.

➤ **Propriétés antipaludiques**

L'Artémisinine et ses dérivés agissent sur toutes les espèces de *Plasmodium* infectants les humains, les stades asexués de l'infection sont les plus sensibles. En combinaison avec les autres antipaludiques, les dérivés de l'artémisinine sont particulièrement actifs quand les parasites commencent à devenir plus actifs sur le plan métabolique. Ils inhibent aussi le métabolisme des parasites plus, rapidement que les autres antipaludiques. Ils réduisent aussi la cytoadhérence des globules rouges infectés, un déterminant reconnu de la sévérité clinique du *Plasmodium*. Ils n'interfèrent pas avec le stade hépatique du développement du parasite et donc n'ont pas d'effet prophylactique

➤ **Propriétés pharmacodynamiques**

Contrairement autres antipaludique utilisés, l'artémisinine et ses dérivés sont actifs sur tous les stades de développement intra érythrocytaire et visent également les formes très jeunes les mérozoïtes. Ils ont aussi une action sur les gamétocytes.

➤ **Mécanisme d'action**

Depuis plusieurs décennies l'action antipaludique des artémisinines a été attribuée à leur capacité à générer des radicaux libres et à la présence du groupement peroxyde [25]: L'artésunate, l'artéméther et leur métabolite, la dihydroartémisinine (DHA) exercent leurs effets après leur pénétration dans les érythrocytes infectés, la lipophilie des molécules jouent un rôle important dans le

respect de ce principe, mais le mécanisme détaillé de l'absorption demeure inconnu.

Une fois à l'intérieur du parasite, et probablement catalysé par la présence des ions et de l'hème, le pont peroxyde est ouvert. Un puissant processus oxydatif en résulte quand un corps oxygéné est libéré. Ce processus met en danger la survie des parasites. En surveillant l'état des parasites toutes les heures à l'aide du microscope électronique, il a été observé pendant la première heure suivant l'administration que toutes les membranes du parasite sont progressivement affectées et désintégrées : la vacuole centrale en premier puis la membrane mitochondriale et la membrane nucléaire. A ce moment la survie du parasite n'est plus possible. A part cette action oxydative, une fois le pont peroxyde ouvert, la molécule se conduit aussi comme un radical libre. Les radicaux libres sont capables de « liaisons covalentes » avec les protéines du parasite et de majorer l'action cytotoxique. C'est probablement l'effet combiné des deux mécanismes qui contribue à la destruction rapide des parasites.

Des études *in vitro* résument le mécanisme d'action de cette drogue qui se ferait par l'effet direct sur le métabolisme de *P. falciparum* de la façon suivante[25]:

- Diminution de la synthèse protéique ;
- Diminution du métabolisme des acides nucléiques ;
- Diminution du métabolisme des polyamines ;

D'autres études [25] démontrent une réaction avec l'hémine pour former un pont par l'intermédiaire de son radical peroxyde. Les membranes parasitaires étant riches en hémine ceux-ci expliqueraient la toxicité sélective de cette drogue sur les parasites.

➤ Pharmacocinétique

▶ Métabolisme

Une fois absorbés, les dérivés de l'artémisinine sont convertis premièrement en dihydroartémisinine et en métabolites inactifs par le cytochrome hépatique P450 et d'autres systèmes enzymatiques [25]. L'importance de la conversion en dihydroartémisinine diffère entre les dérivés.

Les études des formulations orales montrent une absorption rapide et sûre dans le traitement du paludisme non compliqué.

Un autre cas de métabolisme se produit par la formation de dérivés oxygénés où un atome oxygène du pont peroxyde disparaît. Ce composé oxygéné n'est pas actif comme antipaludique. Les autres métabolites formés résultent des hydroxylations et des conjugaisons avec l'acide glucuronique par exemple.

▶ Liaison aux protéines

La DHA est surtout liée aux protéines plasmatiques et la liaison se fait principalement aux alpha-1-acide, aux glycoprotéines, l'albumine aussi et aux globules rouges [26]. Pour l'artéméther la liaison aux protéines plasmatiques est voisine de 77%, dans le cas de l'artésunate on assiste plutôt une accumulation dans les érythrocytes impaludés.

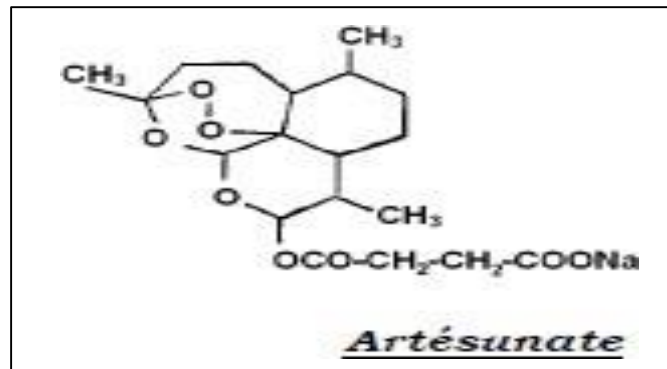
▶ Elimination

Les artémisinines sont éliminées rapidement. Les médicaments et leur métabolite sont complètement excrétés dans les heures qui suivent la prise.

6. Dérivé de l'artémisinine

Dans ce chapitre nous traitons de quelques propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de trois dérivés de l'artémisinine : Artemether ; Artesunate et dihydroartémisinine.

L'artésunate



Les formes galéniques disponibles sont les comprimés dosés à 50mg, 60mg, 100mg et 200mg [12]

□ Efficacité

L'artésunate, un dérivé hémisuccinique hydrosoluble de la dihydroartémisinine, est le composé le plus largement utilisé de cette famille de médicaments. Il est instable en solution neutre et ne peut donc être injecté que sous la forme d'acide artésunique. Il est efficace contre les souches de Plasmodium qui restent à tous les autres antipaludiques utilisés sur le terrain. Il est dénué d'activité hypnozoitocide. Il réduit le taux de portage des gametocytes.

□ Traitement

Une cure de 7 jours présente un avantage thérapeutique sur une cure de 5 jours. Une cure de 3 à 5 jours, dans laquelle l'administration d'artésunate est complétée par la méfloquine, donnée simultanément ou consécutivement donne un taux de guérison de près de 100%.

➤ Paludisme non compliqué

▶ Monothérapie

Dose de charge de 4mg/kg le premier jour, suivie de 2mg/kg une fois par jour pendant 6 jours

► **Combinaison thérapeutique**

4mg/kg une fois par jour pendant 3 jours, plus de la méfloquine (15 à 25 mg de base par kg) en dose unique ou fractionnée le deuxième et/ ou troisième jour. Les combinaisons d'artésunate (en prise orale de 4mg/ kg /jour, sont extrêmement efficace, encore que cette efficacité soit moindre dans les zones où existe déjà une résistance modérée à la Sulfadoxine-Pyriméthamine. D'autre étude ont mis évidence l'efficacité de combinaisons d'amodiaquine à 25mg / kg sur 3 jours et d'artésunate en prise quotidienne de 4mg/kg pendant 3jours.

Paludisme grave

2,4mg/kg en injection intramusculaire, suivis de 1,2mg/kg tous les jours pendant 6jours. Si le malade est en mesure d'avaler, la prise quotidienne du médicament peut se faire par voie orale.

Prophylaxie

Pour l'instant rien ne justifie l'utilisation de l'artésunate à titre prophylactique

Utilisation pendant la grossesse

L'usage de l'artésunate pendant la période d'organogenèse est à déconseiller

Effets indésirables

Selon des études cliniques prospectives portant sur plus de 10.000 malades et selon les résultats de la surveillance de plus de 4.600 malades en Thaïlande après mise sur le marché, il n'y a aucune réaction indésirable grave qui soit attribuable à la prise du médicament

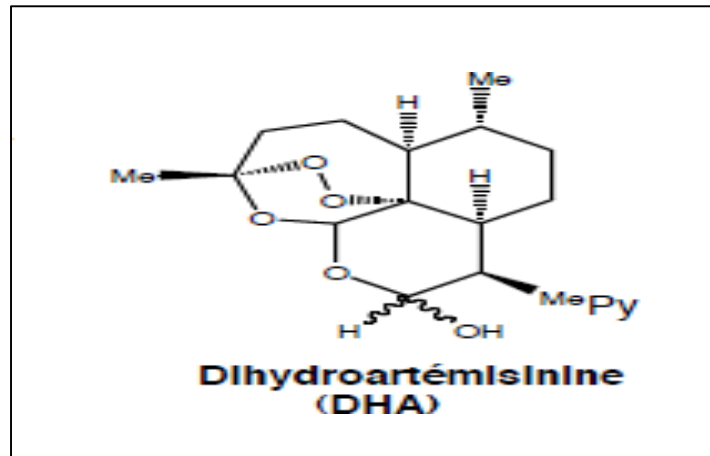
▪ **Contre indications**

Ne pas utiliser ce médicament au cours de la grossesse sans avis médical en particulier pendant les trois premiers mois de la grossesse.

Surdosage

En cas de surdosage un traitement symptomatique doit être entrepris d'urgence en milieu spécialisé.

La dihydroartémisinine.



La DHA à une demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes [25], celle de l'artésunate est d'une heure et pour l'artéméter la demi- vie d'élimination est 2 heures pour la forme orale et de 4 à 11heures pour la forme intraveineuse.

Indications :

Traitement du paludisme non compliqué à *P. falciparum* ; relais du traitement parentéral du paludisme sévère à *P. falciparum*.

Présentation : comprimés coformulés de dihydroartémisinine (DHA) /pipéraqine phosphate(PPQ) ;sous blister pour un traitement individuel complet .

Comprimé à 20mg de DHA/160mg de PPQ boîte de 3 comprimés

Comprimé à 40mg de DHA /320mg de PPQ boîte de 6 comprimés Comprimé à 40mg de DHA/ 320mg de PPQ boîte de 9 comprimés Comprimé à 40mg de DHA/320mg de PPQ boîte 12 comprimés

Posologie et durée de traitement : Enfant de 5 à 25 kg : 2,5 à 10mg /kg par jour de DHA+20 à32mg par jour de PPQ Enfant de plus de 25kg et adulte : 2 à 10mg /kg par jour de DHA+16 à 27mg/kg par jour de PPQ.

□ Traitement à prendre avec un repas ou avec une boisson lactée, pendant trois jours.

► **Utilisation pendant la grossesse**

On peut utiliser la DHA pour le traitement d'un paludisme non compliqué pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse dans les zones où il existe une polychimiorésistance

□ **Effets indésirables**

Ce médicament entraîne peu d'effets secondaires. En outre, plusieurs effets secondaires constatés sont probablement davantage imputables aux symptômes de la malaria qu'au médicament même. Cependant, il convient de mentionner qu'une augmentation passagère des transaminases a été constatée ainsi qu'une baisse passagère du nombre des réticulocytes. Rien ne prouve que cette substance provoque une neurotoxicité lorsqu'elle est administrée à des doses thérapeutiques.

□ **Contre indication**

Les données sont trop limitées pour que l'on puisse recommander de la DHA au cours du premier trimestre de la grossesse ; troubles cardiaques (bradycardie ; troubles du rythme), ne pas associer avec les médicaments allongeant l'intervalle de QT (amiodarone, érythromycine, fluconazole etc.)

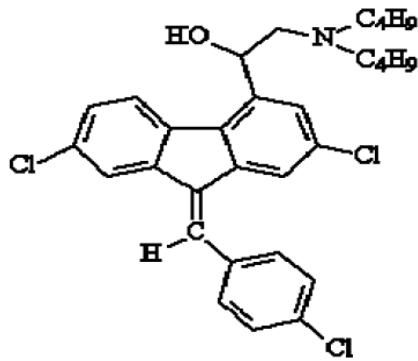
□ **Surdosage**

On n'a pas connaissance de cas de surdosage de la DHA

❖ Quelques molécules associées aux dérivés d'artémisinine

• Benflumétol ou luméfantrine

La luméfantrine est une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine [28].



Benflumétol ou luméfantrine



Méfloquine

Figure 2: Structure chimique de la luméfantrine ou benflumétol et de la Méfloquine.

► Mécanisme d'action

Leur mécanisme d'action est très proche de celui de la quinine en se fixant sur des phospholipides de la membrane érythrocytaire, et surtout à la ferriprotoporphyrine IX. Des récepteurs communs à la quinine, et sans doute à la chloroquine, pourraient rendre compte de certains retards d'efficacité de la méfloquine ou de l'halofantrine lorsque ces substances ont été préalablement administrées.

L'halofantrine est préconisée dans le traitement des crises de paludisme aigu, même en zone de chloroquino-résistance. Elle ne peut pas être utilisée en prophylaxie.

Pyriméthamine

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.

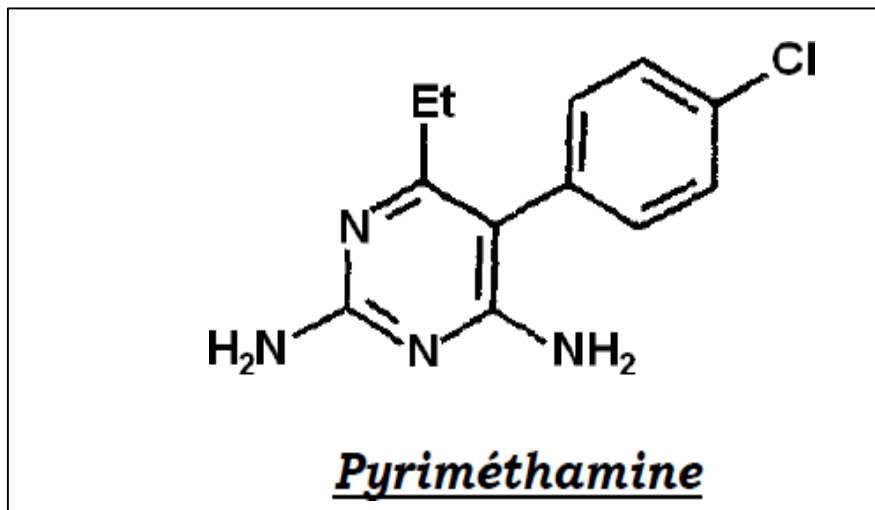


Figure 3: Structure chimique de la pyriméthamine.

► Propriétés pharmacologiques

La pyriméthamine est un schizonticide d'action lente et un sporonticide, mais elle n'agit pas sur les stades intra-hépatiques.

Elle agit comme le proguanil sur la dihydrofolate réductase.

➤ Résistance aux antipaludiques [26]

Un problème de santé publique au niveau mondial.

La résistance aux antipaludiques est un phénomène qui s'aggrave depuis 40 ans selon plusieurs dimensions:

- extension géographique, à partir de l'Amérique du Sud et du Sud-est Asiatique
- augmentation continue du pourcentage de souches résistantes
- augmentation du degré de résistance des souches
- polychimiorésistance: les parasites deviennent résistants à plusieurs antipaludiques. La véritable menace, en termes de santé publique, est apparue au début des années 60 avec la résistance à la chloroquine (Nivaquine), peut-être le

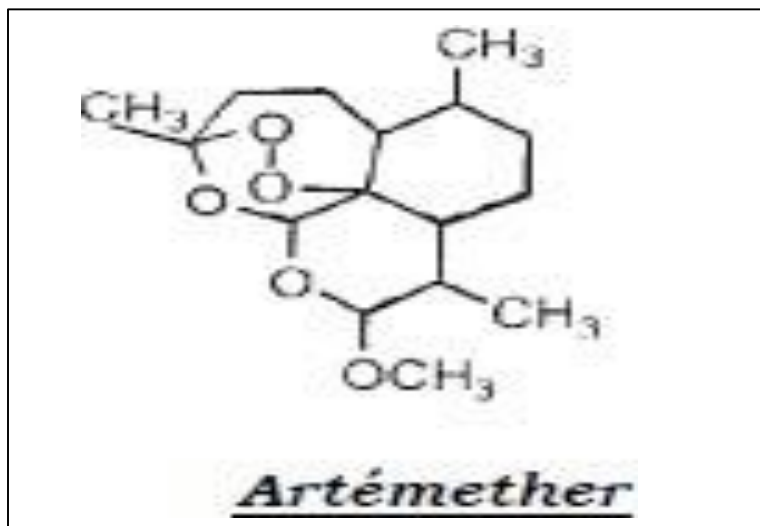
meilleur antipaludique de tous les temps, et indiscutablement le plus utilisé. La résistance à la Nivaquine a pendant près de 20 ans épargné l'Afrique: mais, à partir de son apparition à l'Est de ce continent au début des années 80, elle s'est répandue extrêmement rapidement, l'extrémité occidentale étant atteinte dès 1986.

Face à cette situation, il a fallu avoir recours à d'autres antipaludiques (essentiellement l'association sulfadoxine- pyriméthamine, ou Fansidar) et en découvrir de nouveaux (comme la méfloquine ou Lariam). Cependant, on a vu très rapidement apparaître des souches résistantes à ces médicaments, et, ce qui est encore plus grave, résistantes simultanément à plusieurs médicaments.

Peu d'études, malheureusement, ont été publiées sur l'évolution récente de la résistance aux antipaludiques. Elle apparaît très inégalement répandue selon les pays, et à l'intérieur même des pays: c'est particulièrement vrai en Afrique pour la Nivaquine, le Fansidar et le Lariam. En Asie du Sud-Est, la résistance au Lariam est maintenant telle que l'on se tourne vers une classe de médicaments récemment apparus, les dérivés de l'artémisinine. La résistance aux antipaludiques pose des problèmes complexes de santé publique aux pays où la maladie est endémique, car il leur faut trouver un équilibre entre le souci des individus et celui de la collectivité. Pour l'individu, il faut un traitement efficace, ce qui incite à recourir à des médicaments nouveaux. Mais leur utilisation mal contrôlée provoque l'apparition de résistances, qui mettent en péril la santé de la collectivité. Seules des politiques de santé publique rigoureuses, fondées sur une estimation correcte des chimiorésistances, peuvent enrayer l'extension et l'aggravation de la résistance aux antipaludiques.

➤ **Politique malienne de lutte contre le paludisme[27].**

Le Mali à l'instar d'autres pays africains, a adopté la politique de lutte contre le paludisme par l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine CTA



Traitement recommandé

Si la cure est inférieure à 7jours, il est indiqué de l'associer à la mefloquine ou à un autre schizonticide sanguin efficace.

Paludisme non compliqué

Dose de charge de 4mg / kg de poids corporel le premier jour, suivi de 2mg /kg une fois par jour pendant 6jours.

Combinaison thérapeutique

4mg / kg une fois par jour pendant 3jours plus de la mefloquine (15 ou 25mg base par kg) en dose unique ou fractionnée le deuxième et /ou le troisième jour.

Paludisme grave

Dose de charge d'Artémether 3,2mg /kg par voie intramusculaire le premier jour, suivie par 1,6mg / kg tous les jours pendant au moins 3jours ou jusqu'à ce que le malade soit en mesure de prendre son traitement par voie orale pour achever la cure de 7jours. La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection.

Prophylaxie

Rien ne justifie pour l'instant l'utilisation de l'Artémether à titre prophylactique

Utilisation pendant la grossesse

On peut utiliser l'Artémether pour le traitement d'un paludisme non compliqué pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse dans les zones où il existe une polychimiorésistance

Effets indésirables

Ce médicament entraîne peu d'effets secondaires. En outre, plusieurs effets secondaires constatés sont probablement davantage imputables aux symptômes de la malaria qu'au médicament même. Cependant, il convient de mentionner qu'une augmentation passagère des transaminases a été constatée ainsi qu'une

baisse passagère du nombre des réticulocytes. Rien ne prouve que cette substance provoque une neurotoxicité lorsqu'elle est administrée à des doses thérapeutiques.

☐ **Contre indication**

Les données sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'Artémether au cours du premier trimestre de la grossesse.

☐ **Surdosage**

On n'a pas connaissance de cas de surdosage d'Artémether

3.10 Approvisionnement

Dans le présent guide, on entend par approvisionnement toute organisation, notamment publique ou privée, qui achète des produits pharmaceutiques ou qui participe à leur présélection, leur achat, leur stockage et leur distribution[29].

3.10.1 Chaîne d'approvisionnement

Ensemble des organisations nécessaires pour offrir un produit ou service au marché (Lambert et al. 1998). Plus récemment, Hugos (2011) définit la chaîne d'approvisionnement comme le réseau d'organisations qui collaborent ensemble pour coordonner les activités nécessaires afin de livrer un produit au marché.

Ainsi, la chaîne d'approvisionnement des médicaments, aussi désignée sous le nom de chaîne d'approvisionnement pharmaceutique « *pharmaceutical supply chain* » réfère à la coordination de processus nécessaires pour livrer les médicaments aux consommateurs par l'intermédiaire d'une pharmacie ou à l'hôpital [30].

3.10.2 Approvisionnement en médicament au Mali

La gestion de la chaîne d'approvisionnement désigne « la planification et la coordination de la suite des étapes de production et distribution d'un produit depuis les fournisseurs du producteur jusqu'aux clients de ses clients » (Supply Chain Council Management Professionals, 2012). Selon la politique

pharmaceutique nationale, l’approvisionnement en médicaments se fait à travers le Schéma Directeur d’Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels (SDADME) mis en place à partir de 1995 par le département suite à la dévaluation du franc CFA. Le SDADME décrit les mesures pratiques et fonctionnelles devant permettre la mise en œuvre du volet approvisionnement en médicaments de la politique sectorielle de santé et de population du Mali. L’objectif est d’assurer un approvisionnement correct des populations sur l’ensemble du territoire en fonction de leur pouvoir d’achat[31].

3.10.3 Circuit d’approvisionnement

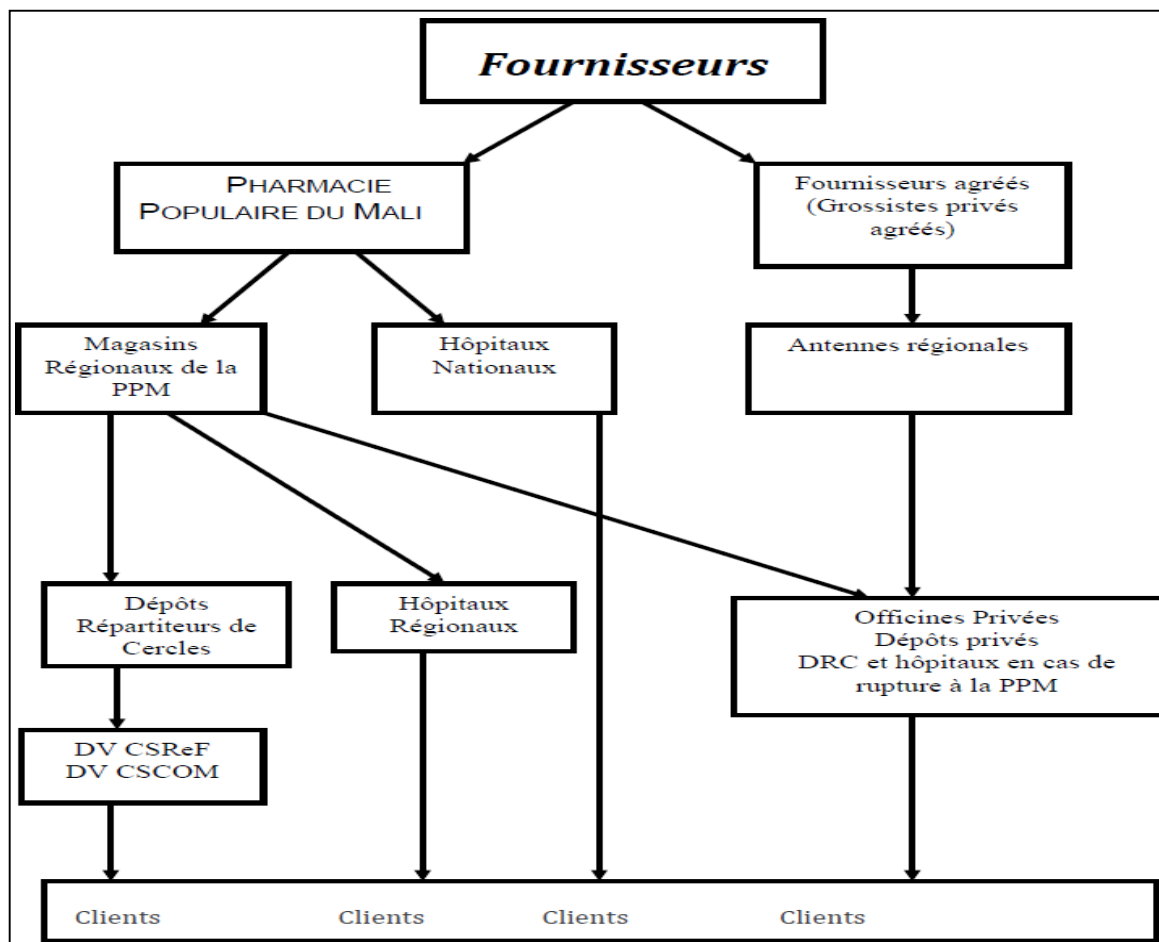


Figure 4 : Circuit d’approvisionnement [32]

3.10.4 Etablissement d'importation et de vente en gros

Les Etablissements d'Importation et des Ventes en Gros des produits pharmaceutiques (EIVG) sont des sociétés autorisées à importer et à vendre en gros, tous les produits pharmaceutiques conformément aux dispositions en vigueur. Les conditions d'importation des produits pharmaceutiques au Mali sont fixées par l'arrêté interministériel N° 91- 2776/MEF-MDRE-MSPAS-PF du 25 Juillet 1991(35). Depuis la libéralisation du secteur pharmaceutique en 1985, le nombre des grossistes privés n'a cessé d'augmenter au Mali. Bien que leur installation ne fût pas facile, ces structures privées ont pour but de renforcer l'accessibilité des populations aux médicaments. Et ceci par l'installation d'un réseau d'importation et de distribution des médicaments à plusieurs circuits.

Exemple : LABOREX MALI, UBIPHARM MALI, CAMED, AFRICALAB, AFRIMED, PHARMA PLUS

3.11 Généralités sur le stock

3.11.1 Définition du stock

Un stock est essentiellement une quantité variable d'un produit augmentée par les entrées, et diminuée par les sorties.

- Les entrées peuvent être des achats ou des fabrications ;
- Les sorties peuvent être des ventes ou des livraisons à l'atelier.

Si les entrées sont égales aux sorties pas de stock

Si les entrées sont supérieures aux sorties surstock

Si les entrées sont inférieures aux sorties rupture de stock. [33]

3.11.2 Avantages et les inconvénients des stocks :

Le stock a des avantages et des inconvénients.

Les avantages

Le stock possède plusieurs atouts parmi lesquels on peut citer :

- La précaution contre la pénurie ou les hausses des prix ;
- La spéculation : Opération consistant à acheter un bien en vue de réaliser un bénéfice de sa revente ultérieure ou de son exploitation ;
- La réduction du délai de mise à la disponibilité ;
- L'augmentation du taux de service par diminution du risque de rupture ;
- La garantie de la continuité des activités et il permet à l'entreprise de fonctionner sans à-coups;
- L'assurance de la consommation régulière d'un produit bien que sa production soit irrégulière. [34]

Les inconvénients :

Le stock malgré ces avantages a également des inconvénients.

Il s'agit de :

- L'alourdissement de la relation des capitaux de l'entreprise d'où la baisse de rentabilité ;
- Le risque de détérioration ;
- Le risque de désuétude ;
- Les dépenses de fonctionnement des magasins ;
- Le caractère périssable de certains produits est un facteur de risque non négligeable [34].

NB :

Un stock a beaucoup d'inconvénients mais si nous les comparons à ses avantages, on trouve qu'il est utile et rend service.

3.11.3 La typologie des stocks :

On peut trouver des stocks à différents stades du processus de production ou de commercialisation.

➤ Le stock de marchandises

Il représente le stock des produits acquis par l'entreprise. Il est destiné à être revendu ou consommé au premier usage sans l'incorporer aux produits fabriqués [35].

➤ Le stock des produits en cours

Ce sont des produits en cours de formation ou de transformation en fin de période.

C'est l'ensemble des produits entrés dans le processus de fabrication et qui sont en cours de transformation (il est dans la machine) [35].

➤ Le stock de produits semis finis

C'est le stock des produits créés par l'entreprise, qui ont atteints un stade déterminé de fabrication, mais destinés à suivre une nouvelle phase de production [33].

➤ Le stock de produits finis

Il regroupe le stock des produits créés par l'entreprise afin de les vendre.

3.11.4 Les niveaux de stock

Il existe plusieurs niveaux de stock dans le jargon professionnel, ils constituent essentiellement le stock moyen et le stock d'alerte [33].

➤ Le stock moyen

Le stock reste moyen si l'activité de l'entreprise est régulière. Le SM se compose de deux éléments, le stock de protection appelé aussi stock de sécurité et le stock actif ou stock tourne [35].

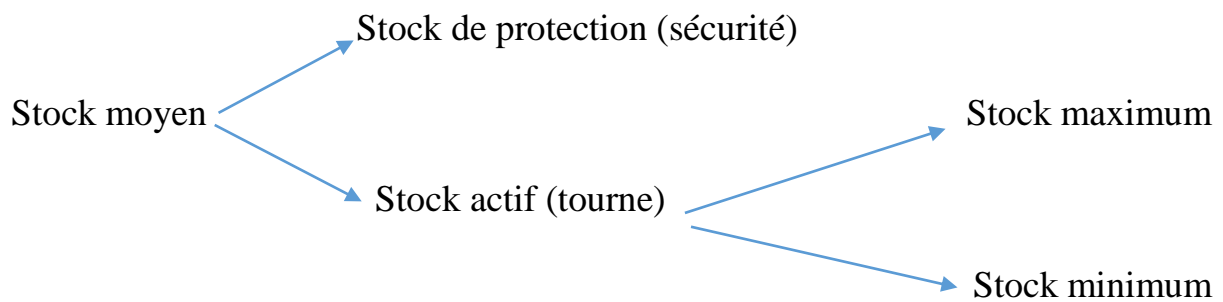


Figure 4: Les deux composantes du stock [33].

➤ **Le stock de protection ou stock de sécurité**

C'est le niveau de stock que s'accorde l'entreprise pendant un temps pour éviter des ruptures de stock dues à une augmentation des ventes (commande exceptionnelle) ou pour faire face à un retard de livraison [35].

➤ **Le stock actif ou stock tourne**

Il correspond à la quantité de produits qui entre en stock, il évolue entre un maximum (le jour de la livraison) et un minimum correspondant au stock de protection [33].

➤ **Le stock minimum**

C'est le niveau de stock pour couvrir la consommation de matière pendant le délai de livraison, il permet de poursuivre une activité normale pendant le délai de réapprovisionnement (entre la date de commande et la date de livraison) [35].

➤ **Stock d'alerte**

C'est la quantité qui détermine le déclenchement de la commande, il permet de limiter le risque de ruptures de stock et facilite la passation des commandes, le stock d'alerte joue le rôle de seuil d'alerte et remplace avantageusement le stock de production [35].

➤ **Mode de calcul [33]:**

Le calcul se fait à travers la formule suivante :

$$\text{STOCK MINIMUM} = \text{STOCK D'ALERTE} - \text{STOCK DE SECURITE}$$

Remarque :

La quantité de produit ou de matière à commander correspond à la différence entre le stock minimum et le stock de sécurité [33].

Si le stock restant = stock de sécurité  lancer la commande.

Pour le stock initial, le pharmacien peut collaborer avec les médecins et les confrères pour estimer les besoins.

Pour les réapprovisionnements courants, il peut se baser sur les consommations antérieures et les prévisions en fonction des pathologies saisonnières [35].

➤ **La consommation moyenne mensuelle (CMM):**

C'est le paramètre le plus important pour l'estimation des besoins en médicaments [36].

3.11.5 Les méthodes de valorisation des stocks :

Les mouvements du stock sont constatés par des entrées et sorties de stock.

- Les entrées en stock sont constatées lors de la livraison après achat ou lors de la fabrication de l'article.

- Les sorties du stock sont constatées lors de la livraison après-vente ou lors de la livraison pour consommation des articles.

Plusieurs méthodes permettent de valoriser les sorties.

➤ **Méthode de cout moyen pondéré (CUMP)**

Cette méthode d'analyse consiste à évaluer les entrées non seulement en quantité mais aussi en valeur.

➤ **Méthode du CUMP en fin de période**

Il s'agit de la méthode classique. Les sorties sont évaluées au cout moyen pondéré des entrées, stock initial inclus.

➤ **Méthode du CUMP après chaque entrée**

Toutes les sorties suivant l'entrée sont valorisées avec le CUMP à chaque entrée jusqu'à la prochaine entrée.

➤ **Méthode FIFO (first in, first out)**

Cette méthode signifie que les produits entrés en premier sont ceux qui sortent en premier du stock. Les produits qui sont entrés en dernier sont donc les produits qui restent dans le stock. Elle est recommandée pour les produits qui ne peuvent pas faire l'objet d'une longue conservation.

➤ **Méthode LIFO (last in, first out) [36]:**

La méthode « last in, first out » signifie que les produits qui sont entrés en premier dans le stock sont les produits qui sortent en dernier du stock. Les produits qui restent donc dans le stock sont les produits entrés en premier. Cette méthode est utilisée pour les produits qui prennent de la valeur avec le temps.

Toutes ces méthodes confirment qu'un stock nul en quantité doit être nul en valeur.

3.11.6 Les méthodes de gestion de stock :

Une organisation fonctionnelle et une gestion rigoureuse de la pharmacie à travers la mise en place de procédures et d'outils de gestion.

La méthode des 20/80 et la méthode ABC sont les deux méthodes utilisées essentiellement dans la gestion de stock [36].

La gestion : c'est allouer des ressources pour atteindre un but [37].

Cette méthode permet de vérifier que 20 % des articles permettent de réaliser 80 % du CA de l'entreprise. De ce fait, ces articles devront faire l'objet d'un suivi

très attentif. Les autres articles qui permettent de réaliser les 20 % restant du CA seront suivis de manière plus souple [38].

3.11.7 La méthode ABC :

La méthode ABC permet de mettre en évidence trois catégories d'articles :

- Catégorie A : 10 à 20 % des articles permettent de réaliser 70 à 80 % du CA de l'entreprise ;
- Catégorie B : 20 à 30 % des articles permettent de réaliser 10 à 20 % du CA ;
- Catégorie C : 50 à 60 % des articles permettent de réaliser 5 à 10% du CA.

La méthode ABC permet à l'entreprise d'obtenir des coûts plus précis, de rendre visible des activités cachées et de donner un modèle de fonctionnement pertinent et cohérent.

On peut l'utiliser de façon rétrospective ou prospective sur une période limitée.

C'est un outil performant permettant de piloter les démarches d'amélioration continue de la qualité, pour faciliter les changements de stratégie et de comportement dans l'entreprise [39].

3.11.8 Rupture de stock

On parle de rupture de stock lorsque le médicament est indisponible chez le fabricant, tandis que la rupture d'approvisionnement correspond à une rupture dans la chaîne d'approvisionnement/de distribution des médicaments, rendant momentanément impossible leur délivrance aux patients.

4 Méthodologie

4.1 Cadre et lieu d'étude

Cette étude s'est effectuée au Mali, dans la région de Koulikoro et plus précisément dans les centres de santé communautaire de la commune urbaine de Kati.

4.2 Présentation du cercle de Kati

Kati est une commune du Mali, située dans le nord-ouest de l'agglomération de Bamako, à 15 km du centre de la capitale malienne s'étire sur plus de 8km dans la vallée encaissée des rivières Farako et Dialakoroni avec une superficie de 90.000 Km² avec une population près de 1 106 814 habitants dont 554 633 femmes et 552 181 hommes en 2020. Kati fait partie de la région de Koulikoro.

Il est limité :

Au Nord par les cercles de kolokani et de koulikoro ;

Au Sud par les cercles kangaba et de Yanfolila ;

À l'Est par le cercle de Doila et

À l'Ouest par le cercle de Kita et la République de Guinée-Conakry.

Le cercle de Kati est composé de 37 sous-communes ou « communes » qui entourent la capitale de Bamako : Baguinéda-Camp, Bancoumana, Bossofala, Bougoula, Daban, Dialakoraba, Dialakorodji, Diédougou, Diogare, Dogodouman, Dombila, Doubabougou, Faraba, Kalabankoro, Kalifabougou, Kambila, Kati, Kourouba, Mandé, Moribabougou, Mountougoula, N'Gabacoro, N'Gouraba, N'Tjiba, Niagadina, Nioumamakana, Ouélessébougou, Safo, Sanankoro, Djitoumou, Sanankoroba, Sangarébourgou, Siby, Sobra, Tiakadougou-Dialakoro, Tiélé, et Yélékébourgou. La ville abrite aussi une cité-garnison, l'un des plus grands camps militaires du Mali.

Le Prytanée militaire de Kati a été remis sur pied en octobre 1981. Situé dans le camp militaire Soundiata-Keïta, c'est un établissement dispensant aux élèves un enseignement fondamental et secondaire couplé à une formation militaire. En 2007, il accueille 320 élèves, maliens et africains. Il a succédé à l'école des enfants de troupe de Kati et à l'École militaire interarme. Créée en 1923 par les colonisateurs français et renommé École militaire préparatoire africaine, l'École des enfants de troupe de Kati accueille les enfants des militaires africains qui s'engagent ensuite dans le régiment des tirailleurs sénégalais (RTS). Dissoute en 1960 lors de l'indépendance du Mali, elle est remplacée par l'École militaire inter arme, transférée en 1980 à Koulikoro.

La commune urbaine de Kati dispose d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU) (Hôpital du District depuis 2018), d'un Centre de santé de référence (CSRéf), une infirmerie de garnison, de cinq Centre de santé communautaire (CSCOM), deux dispensaires catholiques et treize officines de pharmacie. Les transports sont quasi inexistant à Kati. Quelques Sautrama (mini-bus malien) relie la ville à Bamako. Les cultures maraîchères sont développées dans la région. Un important marché au bétail a lieu chaque semaine dans la commune voisine de Kambila.

Kati est située sur la ligne du chemin de fer Dakar-Niger reliant Bamako à Dakar via Kayes, et sur la route Bamako-Kolokani et Kati-Négéla kita. La population est majoritairement musulmane. La communauté catholique est bien implantée avec la présence d'une mission catholique.

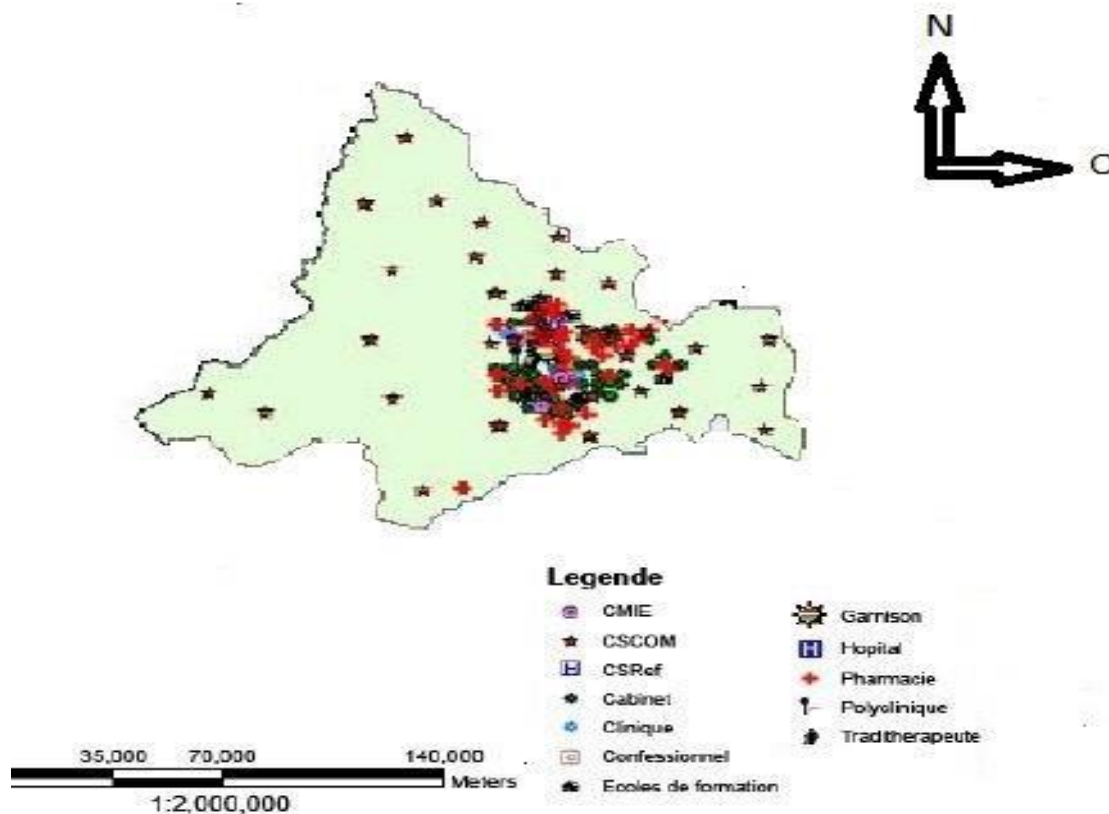


Figure 5: Carte du district sanitaire de Kati, région de Koulikoro

Présentation des Centres de Santé Communautaires de Kati

➤ Centre de Santé Communautaire de sanafanra

Situé à l'entrée de la commune urbaine de Kati près du marché. Le CSCOM de sanafanra fait face au camp militaire. C'est un établissement de soins de premier niveau.

➤ Centre de Santé Communautaire de Koko II

Situé au bord du goudron ; c'est un établissement de soins de premier niveau de la pyramide sanitaire très propre et rénové.

➤ Centre de Santé Communautaire de koko I

Situé à l'intérieur dans le quartier près Etat civil (Mairie). Le CSCOM est non loin d'une mission catholique.

➤ **Centre de Santé Communautaire de Malibougou**

Communément appelé CSCOM Adam Ba Konaré. Situé non loin d'un terrain sportif et d'une école fondamentale.

➤ **Centre de Santé Communautaire de Farada**

Situé derrière le poste de Kati et à quelque mètre du goudron. C'est un établissement de soins de premier niveau pour ces populations. Tous ces CSCOM présentent d'un laboratoire, des salles de consultation, un dépôt de vente, un magasin, salle d'accouchement.

4.3 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive analytique qui visait à évaluer le système d'approvisionnement et de gestion des stocks de CTA et des TDR dans les centres de santé communautaire de la commune urbaine de Kati pour la prise en charge du paludisme.

4.4 Période d'étude

L'étude s'est déroulée du mois de Mars 2023 au mois de Décembre 2023 soit une période de 9 mois dans cinq (5) Centres de Santé Communautaire (CSCOM) de la commune urbaine Kati.

4.5 Population d'étude

L'étude porte sur l'ensemble du personnel concerné et consentant au niveau des centres de santé communautaire durant notre période d'étude.

4.6 Critère d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude :

- Des personnes impliquées dans la gestion du stock et de l'approvisionnement des CTA et TDR ayant accepté de participer à l'étude.

4.7 Critère de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- Des personnes non impliquées,
- Des personnes non répondants.

4.8 Echantillonnage

Nous avons choisi de façon raisonnée l'ensemble du personnel concerné par la gestion du stock et de l'approvisionnement des CTA et des TDR des CSCOM de la commune urbaine de Kati pour mener cette étude.

4.9 Taille de l'échantillon

Notre étude a concerné de 5 participants par structure de santé au niveau des cinq CSCOM de la ville, soit un total de 25 participants.

4.10 Collecte des données

Une fiche de collecte de données a été réalisée sur MICROSOFT WORD 2013. Ces fiches ont été renseignées à l'aide des informations recueillies auprès des participants.

4.11 Saisie et analyse des données

Les données ont été saisies les logiciels Word, Excel 2010 et analysées avec le logiciel SPSS version 25.0

4.12 Considération éthique

Le consentement éclairé oral des enquêtés a été demandé pour leur inclusion dans l'étude. Il a été expliqué à tous les participants les intérêts de l'étude, ainsi leur participation a été libre et volontaire. La confidentialité a été assurée pour toutes les informations qui ont été recueillies au cours de l'étude.

5 Résultats

5.1 Résultats globaux

Au total, 20 personnels ont participé à notre étude dont la majorité était des sages-femmes soit 30%. Nous avons enrôlé 15 femmes et 5 hommes avec un sexe ratio de 3,0 en faveur du sexe féminin. La plus part des commandes était effectuée à partir une fiche de commande (75%) et toutes les commandes ont été livrées rapidement (100%). Nous avons observé des ruptures de stocks avec les CTA à 12 comprimés et celles à 18 comprimés.

Nous avons observé la disponibilité des CTA à 24 comprimés au niveau des dépôts et celle des TDR également.

Tous les CTA étaient stockés dans les dépôts de vente des CSCOM. La majorité des TDR étaient stockés dans le laboratoire des CSCOM.

Nous avons observé un manque de personnel dans certains CSCOM.

5.2 Résultats descriptifs

Tableau I : Répartition des participants selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Masculin	5	25,0
Féminin	15	75,0
Total	20	100,0

Le sexe féminin était majoritaire avec 75% soit un sexe ratio de 3,0 en faveur du sexe féminin.

Tableau II : Répartition des participants selon leur qualification

Participants	Fréquence	Pourcentage(%)
Médecin	4	20,0
sage-femme	6	30,0
Infirmier	5	25,0
Assistant médical	1	5,0
Autres	4	20,0
Total	20	100,0

Les sages-femmes étaient majoritaires avec 30% suivies des infirmiers (25%)

Tableau III : Répartition des prescripteurs selon leur formation sur la prise en charge du paludisme

Formations	Fréquence	Pourcentage(%)
Formation initiale	7	35,0
Formation continue	9	45,0
Pas de formation	4	20,0
Total	20	100,0

Près de la moitié des prescripteurs étaient une formation continue soit 45%

Tableau IV : Support de prescription des CTA dans les CSCOM de Kati

Type de support	Fréquence	Pourcentage (%)
Ordonnancier avec souche	15	75,0
Ordonnancier sans souche	5	25,0
Total	20	100,0

La plupart des prescripteurs utilisaient des ordonnanciers avec souche pour la prescription des CTA (75%).

Tableau V : Les moyens de commande utilisés par les DTC des CSCOM de Kati

Moyen de commande	Fréquence	Pourcentage(%)
Fiche de commande	15	75,0
Appel téléphonique	5	25,0
Total	20	100,0

La fiche de commande était la plus utilisée par les DTC soit 75 %.

Tableau VI : Disponibilité des CTA à 12 comprimés au dépôt

Disponibilité	Fréquence	Pourcentage(%)
OUI	17	85,0
NON	3	15,0
Total	20	100,0

La majorité des participants soit 85% ont déclaré la disponibilité des CTA à 12 comprimés au dépôt.

Tableau VII : Disponibilité des CTA à 18 comprimés au dépôt

Disponibilité	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	11	55,0
Non	9	45,0
Total	20	100,0

Plus de la moitié des participants soit 55% ont déclaré la disponibilité des CTA à 18 comprimés au dépôt.

Tableau VIII: Emplacement de stockage des TDR dans les CSCOM de Kati

Emplacement	Fréquence	Pourcentage(%)
Dépôt de vente	0	0,0
Laboratoire	13	65,0
Bureau du DTC	7	35,0
Total	20	100,0

La majorité des TDR était stockés dans le laboratoire des CSCOM (65%)

Tableau IX: Le nombre de participants selon les CSCOM

CSCOM	Fréquence	Pourcentage(%)
Sanafanra	4	2,0
Malibougou	3	15,0
Koko plateau I	3	15,0
Koko Plateau II	5	25,0
Farada	5	25,0
TOTAL	20	100,0

Tableau X: Insuffisances liées à la gestion des stocks CTA et TDR au CSCOM de Kati

insuffisances	Fréquence	Pourcentage(%)
Rapport mensuel de gestion des stocks de CTA et TDR	8	40,0
Ordonnance avec souche ou duplicata	1	5,0
Bulletin d'analyse	1	5,0
Registre de commande des CTA et TDR	1	5,0
Remplissage des fiches de stock de CTA et TDR	5	25,0
Température de conservation	15	75,0

La température de conservation était l'insuffisance liée à la gestion des stocks CTA et TDR la plus évoquée avec 75,0%

6 Commentaires et Discussion

Notre étude, de type transversal descriptif analytique a porté sur l'ensemble du personnel concerné par la gestion du stock et de l'approvisionnement des CTA et des TDR des CSCOM de la ville de Kati. Elle a mis en exergue 20 personnels qui ont accepté d'y prendre part.

Nous avons observé que la plus forte prescription a été faite par des sages-femmes avec 30% dans cette étude ; ce taux est inférieur à celui de DIABATE F. qui a trouvé que 49,1% des prescripteurs étaient les sages-femmes dans les CSCOM et CSREF de Sikasso en 2021.

Nous avons constaté que 45% des prescripteurs avaient reçu une formation sur le nouveau protocole de prise en charge du paludisme. Nos résultats sont inférieurs à ceux de DIABATE F. en 2021 qui a trouvé que 84,7% des prescripteurs avaient reçu une formation sur la prise en charge du paludisme dans les CSCOM et CSREF de Sikasso ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que la région de Sikasso est une région fortement endémique du paludisme d'où la formation soutenue des personnels de santé sur la prise en charge du paludisme.

Les ordonnanciers du service avec souche ont été utilisés dans la majorité de la prescription avec 75% des cas. Ce qui démontre que les prescripteurs ont respecté la réglementation définie par les autorités sanitaires quant à la conformité des ordonnanciers. Ce résultat est supérieur à celui de l'étude faite par DEMBELE M. en 2020 sur l'évaluation de la gratuite des antipaludiques dans les centres de santé publics de Kati dont 64% de la prescription étaient faites sur ordonnanciers avec souche.

Gestion des commandes

La fiche de commande était la plus utilisée par les DTC soit 75 %. Ce moyen de commande peut mettre en retard la validation de la commande et la livraison des médicaments commandés. Les médicaments commandés par les différents

CSCOM étaient tous livrés en moins de 24 heures. Nous avons observé une rapidité de commande au niveau du dépôt répartiteur du cercle. Ce temps de livraison pourrait être réduit par l'utilisation des moyens plus modernes comme le système Extranet.

Disponibilité des CTA et TDR

Les CTA à 6 comprimés et ceux à 24 comprimés étaient présent dans tous les CSCOM au cours de cette étude. Par contre les CTA à 12 comprimés et ceux à 18 comprimés étaient en rupture dans certains CSCOM. Cette rupture de stock peut pousser les agents de la pharmacie à déconditionner les CTA avant leur dispensation.

Le délai de livraison des commandes des CTA et des TDR a été 24 heures dans tous les cas.

Durant notre enquête, tous les CTA étaient stockés dans les dépôts de vente.

Toutes les ruptures de stocks des CTA ont été observées de juin à décembre, ce qui correspond aux périodes de pic du paludisme. Cette rupture peut être due à l'utilisation massive des CTA au cours de cette période.

Le TDR était disponible dans les structures sanitaires enquêtées. Ce résultat est similaire à celui de DEMBELE M. sur l'évaluation de la gratuite des antipaludiques dans les centres de santé publics de Kati. Ces résultats satisfaisants pourraient être dus au respect de l'objectif que veut la politique nationale de lutte contre le paludisme qui vise à assurer la confirmation biologique (TDR, microscopie) de 100% des cas suspects de paludisme vus dans les formations sanitaires publiques, parapubliques, confessionnelles, communautaires, privées.

Les limites et contraintes de notre étude

Notre recherche allant du mois de Mars 2023 à Décembre 2023, période incluant des moments de faible et haute transmission du paludisme en milieu urbain, avait pour objectif d'évaluer du système d'approvisionnement et de gestion des stocks de CTA et de TDR dans les CSCOM de Kati dans le cadre de la prise en charge du paludisme. Notre recherche a porté sur 20 personnels concernés par la gestion du stock et de l'approvisionnement des CTA et des TDR des CSCOM de la ville de Kati. Nous avons été confrontés au cours de cette étude à un certain nombre de difficultés notamment le manque de compréhension de certains prescripteurs.

7 Conclusion et recommandations

7.1 Conclusion

Au terme de notre étude transversale descriptive analytique qui a porté sur l'ensemble du personnel concerné par la gestion du stock et de l'approvisionnement des CTA et des TDR des CSCOM de la ville de Kati, nous pouvons conclure que tous les CSCOM utilisaient le registre comme support de gestion. La plupart des commandes étaient faites par les fiches commandes et leurs livraisons étaient rapides.

Les ruptures des stocks ont été observées de juin à décembre et ces ruptures concernaient les CTA à 16 comprimés et à 18 comprimés. Nous avons observé la disponibilité des CTA à 24 comprimés au niveau des dépôts et celle des TDR également.

Tous les CTA étaient stockés dans les dépôts de vente des CSCOM. La majorité des TDR étaient stockés dans le laboratoire des CSCOM.

Nous avons observé un manque de personnel dans certains CSCOM.

La température de conservation était l'insuffisance liée à la gestion a plus évoquée.

7.2 Recommandations

Au terme de notre étude, nous pouvons formuler les recommandations suivantes

Aux autorités nationales et sanitaires

- Veiller au réapprovisionnement constant du stock en kits pour paludisme en quantité proportionnelle aux besoins
- Renforcer les activités de sensibilisation et de communication sur le respect des moyens de préventions contre le paludisme auprès des populations. .

Aux médecins et prestataires de soins

- Respecter les protocoles élaborés par le PNLP pour une meilleure prise en charge.
- Assurer la gratuité de la prise en charge des cas de paludismes chez les enfants de 3 à 59 mois tel que recommandé par les politiques nationales.
- Sensibiliser les parents sur les avantages de l'utilisation des moyens de prévention contre le paludisme chez les enfants.

8 REFERENCES

1. KAYENTAO K. Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou. 1997(Thèse).
2. Ministère de la santé et du développement social: Politique nationale de lutte contre le paludisme au Mali, juillet 2006.
3. Coulibaly C, F.S., Sangho H ; Keïta A S, Touré K, Keïta H D., Prise en charge des cas de paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans et perception des mères dans un service de pédiatrie à Bamako. Mali Medical. 2012 ; N°3.
4. Nakeesathit S, S.N., Pukrittayakamee S, Dondorp A, Nosten F, White NJ, et al. , Limited Polymorphism of the Kelch Propeller Domain in Plasmodium malariae and P. ovale Isolates from Thailand. Antimicrob Agents Chemother. juill 2016;60(7):4055-62.
5. CDC - Malaria - About Malaria - History [Internet]. [cité 5 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/malaria/about/history/> .
6. DA., W., Pathophysiologie du paludisme grave Cahier de santé 1993. (3)
7. Marsh K, F.D., Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V. , , Indicators of threatening malaria in Africa children N. Engl. J. Med. 1993, 332, 1399-1404.
8. OMS., Rapport sur le paludisme dans le monde 2016. . 2017.
9. GOMES M., E.F.E., ABAQUIN J., REALON C. et SALAZAR N.P. , Symptomatic: Identification of malaria in the home and in the primary health care clinic. .
10. NGUYEN V. Séquençage du génome d'anophèles gambiae et de Plasmodium falciparum, Med Dig. 2002, 28 (9) : 36-39
11. ANOFEL. Paludisme. 2014; Available from: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf> (consulte le 22/02/2023).
12. Doumbo O et al : Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain. La ville de Bamako au Mali. Ecol. Hum, 1989. (Consulté le 10/06/2023)
13. Bricaire, F., . , [Infectious diseases transmitted by animal bites]. Rev Med Interne, . 1993. 14(5): p. 313-6.
14. TRAORE AMINATA CAMARA. Incidence du paludisme et variation spatiale des incidences paludométriques dans le district de Bamako. Thèse en médecine, MALI ; 2014 ; 94 pages
15. GENTILINI M. Médecine tropicale. Paris : Médecine sciences publications, 2012.
16. DEMBELE M. Evaluation de la gratuité des antipaludiques dans les centres de santé publics de Kati. Thèse de Pharmacie ; . Bamako 2020 ; N°98.

17. BOUCHAUD O, L.B.J., REGNIERB, SAIMOT G, VILDE JL, YENI P. , Paludisme : dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1ère édition. Paris : Flammarion Medecine-Sciences, . 1995 ; 506 p.. .
18. Longworth ,D. L. Drug-resistant malaria in childhood travelers. Antimicrobial resistant in pediatrics 1995 ; 42 : 649-664. .
19. COULIBALY BF. Prescription et disponibilité des CTA au csref au centre Catholique de Kati Thèse de Pharmacie 2008 ; page 31 ; n 08 P : 61.
20. DOUMBIA, M.M., ANALYSE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DISPENSATION DES COMBINAISONS TERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE (CTA DANS 6 OFFICINES DU DISTRICT DE BAMAKO).
21. GREENWOOD BM, B.K., WHITTY CJM,, TARGET GAT Malaria Lancet. 2005; 305:1487-98
22. SY O. Etude de quelques aspects épidémiologiques et environnementaux du paludisme au Sénégal Université Cheikh Anta Diop de Dakar - DEA Sciences biologiques et médicales Dans la catégorie: Biologie et Médecine 2006.
23. paludisme, P.n.d.l.c.l., p. directives nationales de prise en charge des cas de paludisme au mali. pnlp mali; . 2020.
24. OMS. L'utilisation des antipaludiques. Rapport d'une consultation informelle de l'OMS.
25. UBERTINE NN. Evaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance clinique et biologique de l'Arsucam®, de l'Artequin® et du Coartem® dans le traitement du paludisme non compliqué de l'enfant à Libreville. Thèse de médecine, Bamako 2006.
26. http://www.cite-sciences.fr/outremer/outremer/recherches/recherches_4_p.htm visité le 12 Novembre 2011.
27. Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril 2001 ? Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques.
28. <http://www.esculape.com/medicament/coartem.html>.
29. Programme national de lutte contre le paludisme. Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2018-2022. Novembre 2018.
30. Romero Torres A. Stratégies technologiques pour améliorer la gestion des médicaments dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique et le circuit hospitalier: le cas des codes-barres et du RFID [PhD Thesis]. École Polytechnique de Montréal; 2012.
31. Roumanatou M. Evaluation de la disponibilité et de commercialisation après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des établissements d'importations et de vente en gros des médicaments de Bamako [these de pharmacie]. [Bamako-Mali]: Université des Sciences Technique de Bamako(USTTB); 2008.
32. PDDSS_2014-2023.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: http://www.sante.gov.ml/docs/PDDSS_2014-2023.pdf

33. SAADA L., (2013). La problématique de la rupture de stock des médicaments dans les structures de santé publique : déterminants et impacts sur la prise patients. Master en science économique, université d'Abderrahmane Mira, Bejaia (Algérie). .
34. PHILIPPE L et al., (2014). Rupture de stock et d'approvisionnement, France, revue de presse.
35. RABILLER P : Comment maîtriser la gestion des approvisionnements et des stocks de médicaments. (L'article intégral est paru dans Gestions Hospitalières n°357 de juin-juillet1996).
36. MARC G. : procédures d'inventaire et de valorisation des stocks. Parue dans CANEGE en 2003.France
37. MANUEL M., (2016). L'indisponibilité des médicaments sur le marché en France : enjeux et obligations pour les laboratoires pharmaceutiques exploitantes. Thèse de doctorat en pharmacie, université de Bordeaux (France).
38. ANALYSE STRUCTURELLE D'UN PORTEFEUILLE CLIENTS : Méthode 20/80 et ABC. Fiche outil, France page 1. .
39. LAURENT RAVIGNON, PIERRE-LAURENT BESCOS+MARCJOALLAND+SERGE LE BOURGOIS+ANDRE MALEJAC « la méthode ABC/ABM, édition d'organisation 1998. .

9 ANNEXES :

FICHE D'ENQUETE

Evaluation du système d'approvisionnement et de gestion des stocks de CTA et de TDR dans les CSCOM de Kati dans le cadre de la prise en charge du paludisme.

QUESTIONNAIRE

I. Identification :

Numéro d'identification

Date de l'enquête

Lieu de l'enquête

Qualification du prestataire:

1=Médecin []

2=Sage-femme []

3=Infirmier []

4=Interne en fonction []

5= Assistant médical

6=Autres

Connaissance du prescripteur sur la prise en charge du palu conformément au PNLP/...../

1. Ayant reçu une formation initiale ;

2. ayant reçu une formation continue ;

3. aucun

Type de support:

1=ordonnancier du service sans souche []

2=ordonnancier du service avec souche []

3=ordonnancier délégué []

4=feuille blanche []

5=Autre à préciser

II. Type de diagnostic

1-Diagnostic clinique []

2-TDR []

3-Goutte épaisse []

4-autres bilan associés

III. Diagnostic retenu :

1-Paludisme simple []

2-Paludisme simple + autre pathologie []

3-Paludisme grave []

4-Paludisme grave + autre pathologie []

Autre pathologie à préciser

A. DISPONIBILITES DES CTA

Identification de la structure :.....

1. Les CTA sont-elles disponibles (CTA PL/6 ; CTA PL/12 ; CTA PL/24) dans votre structure

Oui [] Non []

Si non, nombre de jour de rupture de CTA ?

.....

2. Les TDR ont-ils été disponibles dans votre structure du 1er janvier 2023 à ce jour ?
(Observation) Oui [] Non []

Si non, nombre de jour de rupture TDR

3. Livraison gratuite / / 1. Oui 2. Non

4. Les moments du pic observés/ / 1. Janvier à juin 2. Juin à décembre

B/ les dépôts de dispensations :

1. Identification du dépôt

2.

Les types CTA disponibles en permanence au dépôt

1-.....

2-.....

3-.....

4-.....

3. Les DRC répondent ils rapidement aux commandes des dépôts de vente ?

a. Oui..... ; b Non.....

4. Quelle est la durée du délai de livraison :

1. 24..... ;

2. 48..... ;

3. 72..... ;

4. semaine.....

5. Comment se fait la distribution gratuite des antipaludiques ?

1-Sur ordonnance / / 2-sans ordonnance / /

6. Observez-vous des ruptures de stocks

1-Oui / / 2- Non / /

7. Ces ruptures sont observées sur quels produits :.....

8. De combien de temps dure ces ruptures : /...../

a. 1mois b. 2mois c. 3mois d. 6mois e. 1année f. 2ans

9. A quelle période de l'année les ruptures surviennent ? /./

1-Janvier-juin/ / 2- juin-décembre/ /

10. Les difficultés observées dans l'acquisition des stocks d'antipaludiques /...../

1-Oui/ / 2-Non / /

11. Quelles sont ces difficultés ? /...../

1-Financière / / 2-administrative/ / 3-autres à préciser/ /

12. Voulez-vous de la PNLP actuelle ?

1-Oui / / 2-Non /

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SOGODOGO

Prénom : Mariam

Téléphone : (+223) 73067167

Email : mariamsogodogo6445à@gmail.com

Pays d'origine : MALI

Titre de la thèse : Evaluation du système d'approvisionnement et de gestion des stocks de CTA et de TDR dans les CSCOM de Kati dans le cadre de la prise en charge du paludisme.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive analytique qui s'est déroulée du mois de Mars 2023 au mois de Décembre 2023 soit une période de 9 mois dans cinq (5) CSCOM de Kati.

Résultats : Au total, 20 personnels ont participé à cette étude dont la majorité était des sages-femmes soit 30%. Nous avons enrôlé 15 femmes et 5 hommes avec un sexe ratio de 3,0 en faveur du sexe féminin. La plupart des commandes était effectuée par une fiche de commande (75%) et toutes les commandes ont été livrées rapidement (100%). Toutes les ruptures ont été faites de juin à Décembre (100%). Les ruptures des stocks ont été observées de juin à décembre et ces ruptures concernaient les CTA à 16 comprimés et à 18 comprimés.

Mots clés : approvisionnement, CTA, TDR, CSCOM, Kati

Last name: SOGODOGO

First name: Mariam

Phone: (+223) 73067167

Email: mariamsogodogo6445à@gmail.com

Country of origin: MALI

Thesis title: Evaluation of the supply and stock management system for ACTs and RDTs in the CSCOMs of Kati in the context of malaria management.

Methodology: This was a descriptive-analytical cross-sectional study that took place from March 2023 to May 2023, a period of 3 months, in five (5) CSCOMs in Kati.

Results: A total of 20 staff participated in this study, the majority of whom were midwives (30%). We enrolled 15 women and 5 men, with a sex ratio of 3.0 in favor of women. Most orders were placed using an order form (75%), and all orders were delivered promptly (100%). All stock-outs occurred between June and December (100%). Stock-outs were observed from June to December, and these concerned 16-tablet and 18-tablet CTAs.

Key words: supply, CTA, TDR, CSCOM, Kati

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirais à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure!