

IMPACT ENVIRONNEMENTAL ET SOCIO-ÉCONOMIQUE DE L'ARTESUNATE INJECTABLE UTILISÉ DANS LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME GRAVE DANS LA VILLE PROVINCE DE KINSHASA, RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO

Par

Pr. Dr. MANA KIALENGILA Didi. PhD.

*Vice-Doyen chargé de l'Enseignement de la Faculté des sciences pharmaceutiques
Spécialiste en analyse des médicaments*

*Consultant au Ministère de la santé dans le cadre du groupe de travail technique pour le
suivi post marketing des médicaments*

Ive KITENGE et EBUNDA MBONZELE

Chercheurs à la Faculté des sciences pharmaceutiques

RÉSUMÉ

Une étude transversale a été menée entre les mois de Juin et Décembre 2021 dans la ville Kinshasa sur impact environnemental et socio-économique de l'utilisation de l'Artesunate injectable dans la lutte contre le paludisme grave. A cet effet, 50 officines tenues par des pharmaciens ont été pris au hasard pour participer à l'étude. L'étude a révélé l'existence de 21 spécialités fabriquées en plusieurs dosages dont la disponibilité globale est de 40,3 %, le prix moyen variant de 1,3 à 4,7 dollars, coût peu abordable à la majorité de la population Congolaise qui vit en dessous du seuil de la pauvreté (2,15 \$/jour), la cure variant de 3 à 9 flacons. L'Artesunate injectable étant conditionné en combi pack c'est-à-dire l'emballage secondaire contient 3 produits différents (Artesunate poudre, bicarbonate de sodium et chlorure de sodium solutions), il a été remarqué une absence totale des informations clés (numéro de lot, date de fabrication et date d'expiration) sur l'emballage secondaire en ce qui concerne les solutions de bicarbonate et de chlorure de sodium. Outre cela, la date de péremption de l'Artesunate poudre est toujours atteinte alors les autres produits du combi pack sont en cours de validité. Ces résultats démontrent l'inexistence d'un système d'assurance qualité des médicaments. Le ministère de la santé publique est appelé à prendre des mesures adéquates pour assurer l'accessibilité et la qualité de ce produit indispensable à la lutte contre le paludisme grave.

Mots-clés : *Impact, environnemental, socioéconomique, artesunate injectable, paludisme grave, combipack, disponibilité et Kinshasa.*

SUMMARY

A cross-sectional study was conducted from June to December 2021 in the city of Kinshasa on the environmental and socio-economic impact of the use of injectable Artesunate in the fight against severe malaria. To this end, 50 pharmacies run by pharmacists were randomly selected to participate in the study. The study revealed the existence of 21 specialties manufactured in several dosages, the overall availability of which is 40.3%, the average price varying from 1.3 to 4.7 dollars, an unaffordable cost for the majority of the Congolese population who lives below the poverty line (\$2.15/day), the cure varying from 3 to 9 vials. Since injectable Artesunate is packaged in a combi pack, i.e. the secondary packaging contains 3 different products (Artesunate powder, sodium bicarbonate and sodium chloride solutions), a total absence of key information (batch number, manufacturing date and expiry date) was noticed on secondary packaging for sodium bicarbonate and sodium chloride solutions. Besides that, the expiry date of the Artesunate powder is still reached so the other products of the combi pack are valid. These results demonstrate the non-existence of a drug quality assurance system. The Ministry of Public Health is called upon to take adequate measures to ensure the accessibility and quality of this essential product in the fight against severe malaria.

Keywords: Impact, environmental, socioeconomic, injectable artesunate, severe malaria, combipack, availability and Kinshasa.

1. INTRODUCTION

Le paludisme est la première endémie tropicale mondiale. Elle est due à des parasites du genre *Plasmodium* dont le principal agent infectieux, *Plasmodium falciparum* est le plus redoutable ^(1,2). Il fait partie d'une des premières causes de mortalité dans les pays en développement et y constitue un problème majeur de la santé publique ^(3,4).

¹ Kouassi Akissi, évaluation pharmaco-économique des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine pour le traitement du paludisme simple en Côte d'Ivoire, thèse pharmacie, Côte d'Ivoire, 2016-2017.

² Marie Perrigault. Place de l'artesunate injectable dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495849

³ Kaur H et al. Quality of artemisinin-based combination...Nigeria. PLoS One. 2015 May 1; 10(5) : e0125577.

⁴ Makenga G et al. Prevalence of malaria parasitaemia in school-aged children and pregnant women in endemic settings of sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. Parasite Epidemiol Control [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2020 Nov 3];11:e00188.

⁵ OMS, rapport 2020 sur le paludisme dans le monde, 30 NOVEMBRE 2020.

⁶ Sicuri, E., Vieta, A., Lindner, L., Constenla, D., & Sauboin, C. (2013). The economic costs of malaria in children in three sub-Saharan countries: Ghana, Tanzania and Kenya. Malaria journal, 12, 307. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-307>

Selon les dernières estimations de l'OMS, publiée en novembre 2020, on a compté en 2019, 229 millions de cas de paludisme dont 409 milles décès de suite de cette affection. Les principales victimes de cette parasitose sont des enfants en bas âge. Le continent africain est le plus touché en termes de mortalité, et plus particulièrement l'Afrique Sub-Saharienne ⁽⁵⁾.

Pendant la grossesse, le paludisme peut affecter gravement la vie de la femme enceinte, ainsi que celle du fœtus et du nouveau-né. En 2019, environ 11,6 millions de femmes enceintes vivant dans 33 pays d'Afrique où la transmission est à un degré élevé, étaient infectées par le paludisme (35% de toutes les grossesses). En conséquence, on a estimé à 822 000 le nombre d'enfants nés en insuffisance pondérale dans ces pays ⁽⁵⁾.

Les pays dans lesquels le paludisme est endémique comptent parmi les plus pauvres de la planète. Le paludisme provoque près de 250 fois plus de décès dans les pays les plus pauvres du monde que dans les plus riches. Les répercussions économiques du paludisme sur les pays pauvres et sur les familles touchées sont parfois très dramatiques ⁽⁶⁻⁹⁾.

La République Démocratique du Congo (RDC), dans le cadre de la lutte contre le Paludisme, par son Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), recommande en cas de paludisme simple à *P. falciparum* obligatoirement l'administration des associations thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) suivants : Artésunate + Amodiaquine (ASAQ), Artéméther + Luméfántrine (AL), Artesunate +Pyronaridine (AP) et la Quinine en comprimés associée à la Clindamycine est réservée aux cas de contre-indication ou de l'indisponibilité des Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinines. Ces antipaludiques sont essentiellement recommandés en bithérapie synergique dans le but de lutter contre la croissance de la résistance rencontrée avec la monothérapie ^(10,11).

Des études comparatives des Artesunate versus Quinine (AQUAMAT) menées dans le cadre de traitement de la malaria sévère dans 9 pays Africains, ont montré la supériorité en termes d'efficacité de l'Artesunate injectable sur la Quinine injectable ⁽¹²⁻¹⁶⁾. Ceci a amené l'OMS à recommander l'utilisation de l'Artesunate injectable comme médicament de première intention dans le traitement du paludisme grave ^(17,18).

⁷ Lubell Y et al. An economic evaluation of home management of malaria in Uganda: an interactive Markov model. PLoS ONE 2010;5

⁸ Alonso, S., et al., The economic burden of malaria on households and the health system in a high transmission district of Mozambique. Malaria journal, 2019. 18(1): p. 360.

⁹ Tefera, D.R., S.O. Sinkie, and D.W. Daka, Economic Burden of Malaria and Associated Factors Among Rural Households in Chewaka District, Western Ethiopia. Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR, 2020. 12: p. 141.

En conformité avec les recommandations de l'OMS, le PNLP étant conscient du danger que représente le paludisme grave, a approuvé qu'il est essentiel qu'un traitement antipaludique efficace par voie parentérale ou rectale soit administré sans délai et avec des doses complètes. Deux classes de médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement par voie parentérale du paludisme grave : Les dérivés de l'Artémisinine (Artésunate et Artéméther) et les alcaloïdes du quinquina (Quinine et Quinidine). Ainsi, en première intention l'Artésunate injectable est utilisé pour le traitement du paludisme grave chez l'adulte, chez l'enfant de plus de deux mois et chez la femme enceinte aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse. La Quinine en perfusion est utilisée en cas de contre-indication ou de non disponibilité des dérivés d'Artémisinine. Le traitement parentéral est relayé par : les CTA (encore trois jours) per os pour l'Artésunate injectable, par la quinine en comprimés associée à la clindamycine (7 jours de traitement) ou CTA per os pour la quinine injectable ⁽¹⁰⁾.

2,4 mg d'Artesunate injectable par Kg de poids corporel par prise en intramusculaire ou en intraveineuse est considéré comme dose thérapeutique chez l'adulte et l'enfant de 20 kg et plus. Le traitement par voie parentérale doit être administré au minimum durant les 24 premières heures de prise en charge, ce qui signifie que le malade va recevoir trois doses d'Artésunate au minimum. Ce sont sept jours de traitement complet qui pourraient être administrés ce qui équivaut à un maximum de 9 doses d'Artésunate, jusqu'à ce que le patient soit capable de prendre les médicaments par la voie orale. Le

¹⁰ Directives Nationales de prise en charge du Paludisme. Mai 2021, RDC, Ministère de la santé Publique, Secrétariat général.

¹¹ Takele Kefyalew1 et al. Health worker and policy-maker perspectives on use of intramuscular artesunate for pre-referral and definitive treatment of severe malaria at health posts in Ethiopia, *Malaria Journal* (2016) 15:507-517. DOI 10.1186/s12936-016-1561-6

¹² Dondorp AM et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376:1647-1657

¹³ Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo D. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6.

¹⁴ Dondorp A et al., Artesunate vs quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005; 366:717-25.

¹⁵ WHO. Management of severe malaria. A practical handbook. Geneva: World Health Organization; 2013.

¹⁶ WHO. Guidelines for treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2011.

¹⁷ Henry M. T. et al Feasibility and acceptability of injectable artesunate for the treatment of severe malaria in the Democratic Republic of Congo. *Malar J* (2016) 15:18 DOI 10.1186/s12936-015-1072-x

¹⁸ www.banquemonde.org. Rdc-vue d'ensemble

¹⁹ Injectable Artesunate Assessment Report, Clinton Health Access Initiative, 30-41 Juin 2019.

délai d'action médian de ce traitement est en général, de 4 jours après lesquels on obtient la négativation totale de la parasitémie ^(10,19).

La quinine injectable a été utilisée pendant plusieurs années comme traitement de première intention en cas de malaria sévère, la remplacer par l'Artesunate injectable ne manquera probablement pas de poser des problèmes sur le plan social, économique et environnemental qui devraient attirer l'attention de l'autorité publique⁵⁽²⁰⁾. Voici, les quelques problèmes auxquels nous pouvons faire allusion :

- En RDC, la commercialisation de la quinine injectable est essentiellement assurée par une seule firme Pharmaceutique, ce qui n'est pas le cas de l'Artesunate injectable dont la commercialisation est effectuée par plusieurs firmes pharmaceutiques, posant par conséquent le problème de l'existence pour la seule molécule d'Artesunate, de plusieurs noms de marque liés aux maisons de fabrication.
- La dose d'Artesunate injectable, se présente en un emballage secondaire unique mais qui contient 3 produits différents en son sein, on parle de la présentation en combipack. Les trois produits s'y trouvant étant : la poudre de l'Artesunate injectable, la solution de chlorure de sodium et la solution de bicarbonate de sodium. Ces trois produits se trouvant dans un même emballage secondaire, auront-ils la même durée de validité ? Que faire si un des produits devrait périmer avant les autres ? L'espace extérieur de l'emballage secondaire, sera-t-il suffisant pour contenir toutes les informations essentielles de ces trois produits ? Soulevant ainsi, la problématique de la conformité de l'emballage secondaire.
- Selon le communiqué de presse de la banque mondiale du mois d'Avril 2021, la pauvreté reste un fléau très répandu en RDC : dans le classement mondial, la RDC occupe la troisième place en ce qui concerne le nombre de pauvres et la pandémie de COVID-19 a encore empiré cette situation. On a estimé en 2018 que, près de 64 % de la population Congolaise, soit environ 60 millions de personnes, vivaient en dessous du seuil de la pauvreté soit avec moins de 2,15 dollars par jour. Ainsi, près d'une personne sur six qui

²⁰ Alonso, S., et al., The economic burden of malaria on households and the health system in a high transmission district of Mozambique. *Malaria journal*, 2019. 18(1): p. 360.

²¹ Tefera, D.R., S.O. Sinkie, and D.W. Daka, Economic Burden of Malaria and Associated Factors Among Rural Households in Chewaka District, Western Ethiopia. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR*, 2020. 12: p.141.

²² Maka, D.E., et al., Economic evaluation of artesunate and three quinine regimens in the treatment of severe malaria in children at the Ebolowa Regional Hospital-Cameroon: a cost analysis. *Malaria journal*, 2016. 15(1): p. 587.

vit en situation d'extrême pauvreté en Afrique subsaharienne habite en RDC ⁽²¹⁾.

La quinine était et demeure un médicament courant et dont le coût est très abordable soit 0,3 dollars par ampoules, le traitement complet ne nécessitant que 6 ampoules pour un adulte soit 1,8 dollars. Les dérivés d'artémisinine étant des nouvelles molécules médicamenteuses, leur coût reste encore élevé par rapport au Congolais moyen. En effet, ils sont présentés en plusieurs dosage de 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 et 240 mg avec les prix variant de 1,3 dollars à 4,7 dollars en moyenne par flacon alors que la cure minimale est de 3 flacons par personne ⁽²²⁾.

Cette étude a été initiée dans le but d'évaluer tous ces problèmes susceptibles d'influencer l'impact de l'utilisation de l'Artesunate injectable sur l'environnement, sur son acceptabilité par les professionnels de santé ainsi que sur son accessibilité à la population. Et si nécessaire, formuler de recommandations idoines à l'autorité de tutelle qui a la santé publique dans ses prérogatives.

Aux mieux de nos connaissances, plusieurs études ont été menées sur l'Artesunate injectable, la plupart d'entre elles ont abordé les aspects en rapport avec son efficacité versus quinine injectable, son coût dans le traitement de la malaria sévère versus quinine injectable ⁽²³⁻²⁶⁾. Mais pratiquement aucune n'a abordé l'éventuel impact de l'existence de plusieurs spécialités d'Artesunates injectables dans le marché des médicaments sur :

- Son l'accessibilité à la population,
- Sa disponibilité dans les officines,
- La gestion financière du pharmacien d'officine
- La gestion de son stock dans l'officine
- Sa facilité de prescription par les professionnels de santé.

²³ Sikora, S.A., Poespoprodjo, J.R., Kenangalem, E. et al. Intravenous artesunate plus oral dihydroartemisinin-piperaquine or intravenous quinine plus oral quinine for optimum treatment of severe malaria: lesson learnt from a eld hospital in Timika, Papua, Indonesia. *Malar J* 18, 448 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3085-3>

²⁴ Makatita, Dian Amalia, R. E. S. T. U. Nur Hasanah Haris, Dwi Endarti, Chairun Wiedyaningsih, and Trimurti Andayani. "Measurement of Health Related Quality of Life in Malaria Patients in Indonesia using EQ-5D-5L." *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 13, no. 7 (2019).

²⁵ Fr.m.wikipedia.org

²⁶ Salif Yaranakore : étude de la prescription des antipaludiques chez les enfants de moins de 5 ans au CHU Gabriel Touré, thèse en Pharmacie, Bamako, 2012.

²⁷ Shwe Sin Kyaw, Tom Drake, Ronatrai Ruangveerayuth et al. Cost of treating inpatient falciparum malaria on the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal* 2104, 13 :416

²¹ Tefera, D.R., S.O. Sinkie, and D.W. Daka, Economic Burden of Malaria and Associated Factors Among Rural Households in Chewaka District, Western Ethiopia. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR*, 2020. 12: p.141.

Moins encore, celles qui ont évalué l'impact de la présentation de l'Artesunate injectable en combi pack sur la qualité de son emballage secondaire et sur l'environnement.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Milieu d'étude

L'étude a été conduite dans la ville province de Kinshasa, qui est la Capitale et la plus grande ville de la RDC ainsi que de l'Afrique; il a une superficie de 9965 Km². Avec une population estimée en 2021 à environ 17 million d'habitants. Elle est la troisième ville la plus peuplée d'Afrique après le Caire et Lagos ⁽²⁷⁾. Suite à sa grande population et au développement de ses activités économiques, plusieurs firmes pharmaceutiques y ont placé leur siège. C'est ce qui fait de la ville de Kinshasa, le site le plus indiqué en RDC, pour une étude pilote liée à l'utilisation efficace et efficiente de l'Artesunate injectable comme médicament de première intention dans le traitement de la malaria sévère en remplacement de la quinine.

Le problème majeur de la ville de Kinshasa demeure sa promiscuité (densité 26. 047/habitants/km²) et le faible niveau de vie de la majorité de sa population, plus de la moitié vit en dessous du seuil de pauvreté, situation qui ne leur rend pas facile l'accès aux soins de santé de qualité ⁽²¹⁾.

2.2. Conception de l'étude, taille de l'échantillon et collecte des données

Une étude transversale a été menée entre les mois de Juin et Décembre 2021 dans la ville Kinshasa. A cet effet, 50 officines tenues par des pharmaciens ont été pris au hasard pour participer à l'étude en répondant aux questionnaires. Vu l'importance du sujet et l'intérêt que ce sujet a suscité chez les pharmaciens, tous ont accepté de participer à l'étude.

Les questionnaires ont été distribués aux pharmaciens en vue de récolter les données en rapport avec: les différents noms de marques d'Artesunate injectables disponibles sur le marché, leurs dosages et leurs prix. Ensuite, un examen approfondi de l'emballage primaire et secondaire de chaque spécialité pris individuellement a été effectué.

La présence des informations telles que: le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption ont été vérifiées sur les emballages primaires et secondaires de toutes les spécialités d'Artesunate injectables disponibles sur le marché Kinois. L'Artesunate injectable étant présenté en combi pack c'est-à-dire un emballage unique contenant trois produits différents, les informations recherchées ont été vérifiées en ce concerne les trois produits pris individuellement.

2.3. Aspect éthique

Le protocole d'étude a été évalué et approuvé par la commission nationale d'éthique (le numéro d'approbation du protocole d'étude est 161/CNES/BN/PNMF/2020. Conformément à la déclaration d'Helsinki II, une déclaration de consentement éclairé a été signée par les participants avant la collecte des données. Une explication détaillée sur le but de l'étude a été fournie et la confidentialité a été garantie.

2.4. Analyse des données

Les données collectées ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS (statistical package for social sciences version 20.0) et les résultats obtenus ont été présentés en utilisant les fréquences, les pourcentages et les tableaux.

3. RESULTATS

3.1. Etude de la disponibilité de l'Artesunate injectable

Au total, nous avons travaillé sur 101 médicaments différents à base d'Artesunate injectables, représentés par 21 spécialités (START, AT, ARTES, ARTHEMED, M-ARRET, ARMADOC, ASU, SUNAT, PALUNATE, ARTEFORT, ARTHEXID, ARTESUN, QUICK, ABC SKY, GSUNATE, SAPHNATE, ARTESUNATE, SUN, PLANETSUN, ARTEMON et RUNATE) commercialisées dans la ville province de Kinshasa. L'Artesunate injectable étant un médicament repris dans la liste des médicaments essentiels de la RDC, il est recommandé par le PNLP pour le traitement du paludisme grave. Ainsi, compte tenu de l'importance du rôle qu'il est appelé à jouer dans le traitement du paludisme grave, l'Artesunate injectable doit être disponible sur le marché et à la portée de toute la population. Les résultats de l'étude qui a porté sur sa disponibilité sont repris dans le tableau numéro 1.

Tableau 1 : Taux de disponibilité (%) de différentes spécialités d'artesunates injectables commercialisées dans la ville de Kinshasa

N.	Spécialités	Dosages (%)								Moyenne de disponibilité par spécialité
		240	210	180	150	120	90	60	30	
1	START	100	76	92	92	92	72	84	92	87,5
2	AT	92	68	92	88	88	60	80	84	81,5
3	ARTES	64	X	76	64	76	X	92	64	72,7
4	ARTEMED	56	X	56	X	76	X	76	56	64
5	M-ARRET	52	X	56	X	64	X	56	64	58,4
6	SUNAT	X	X	52	X	48	X	56	52	52
7	PALUNATE	44	X	40	32	56	X	60	60	48,7
8	ARTEFORT	48	X	40	48	44	X	48	44	45,3
9	ARTHEXID	X	X	X	X	52	X	44	36	44
10	ARTESUN	X	X	X	X	48	X	52	32	44

N.	Spécialités	Dosages (%)								Moyenne de disponibilité par spécialité
		240	210	180	150	120	90	60	30	
11	QUICK	40	X	44	40	64	20	40	44	41,7
12	ARMADOC	28	X	28	X	52	X	52	48	41,6
13	ABC SKY	X	X	36	32	56	X	44	32	40
14	GSUNATE	X	X	X	X	36	X	40	32	36
15	ASU	32	X	36	X	36	X	36	28	33,6
16	SAPHNATE	20	X	20	X	28	X	28	20	23,2
17	ARTESUNATE	8	X	8	X	8	X	8	4	12
18	SUN	X	X	X	X	12	X	12	8	10,7
19	PLANETSUN	8	X	X	X	12	X	12	X	10,7
20	ARTEMON	0	X	0	X	0	X	X	X	0
21	RUNATE	X	X	X	X	0	X	0	0	0
Moyenne globale de disponibilité d'artesunates injectables sur marché										40,3

Légende : X la firme ne dispose pas encore de l'Artesunate injectable sous ce dosage

3.2. Etude de coût d'Artesunates injectables

Le coût d'un médicament reste un paramètre important qui détermine son accessibilité surtout pour les populations vivant dans les pays à faible revenu. L'Artesunate injectable étant un médicament recommandé par la PNLP, son coût devrait être abordable pour faciliter la prise en charge efficace du paludisme grave au sein de la population. C'est dans cette optique, que nous avons entrepris de récolter les prix des Artesunates injectables existant sur le marché auprès pharmaciens, en se basant sur leur prix d'achat chez les grossistes agréés. Les prix de différentes spécialités d'Artesunates injectables commercialisées dans la ville de Kinshasa sont repris dans le tableau numéro 2.

Tableau 2: Etude comparative de prix de différentes spécialités (en dollar)

N	Spécialités	Dosages/prix en dollar							
		240	210	180	150	120	90	60	30
1	START	5,0	4,5	4,0	3,5	3,3	2,5	2,0	1,5
2	AT	5,0	4,5	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	1,3
3	ARTES	5,0	X	4,0	3,4	2,6	X	1,8	1,2
4	ARTEMED	4,8	X	3,8	X	2,8	X	1,8	1,2
5	M-ARRET	5,0	X	4,5	X	3,8	X	2,0	1,3
6	SUNAT	X	X	3,7	X	2,8	X	1,5	1,2
7	PALUNATE	3,8	X	3,2	2,6	2,2	X	1,4	1,0
8	ARTEFORT	5,0	X	4,0	3,0	2,4	X	1,8	1,4
9	ARTHEXID	X	X	X	X	3,0	X	2,0	1,3
10	ARTESUN	X	X	X	X	2,5	X	1,8	1,2
11	QUICK	5,0	X	4,2	3,6	2,4	2,1	1,6	1,3
12	ARMADOC	4,5	X	4,0	X	2,7	X	1,8	1,2

N	Spécialités	Dosages/prix en dollar							
		240	210	180	150	120	90	60	30
13	ABC SKY	X	X	3,8	3,2	2,5	X	1,7	1,1
14	GSUNATE	X	X	X	X	2,5	X	1,6	1,2
15	ASU	5,0	X	4,3	X	2,7	X	2,2	1,6
16	SAPHNATE	4,8	X	3,7	X	3,0	X	2,0	1,5
17	ARTESUNATE	5,0	X	3,7	X	2,8	X	2,0	1,3
18	SUN	X	X	X	X	3,0	X	2,0	1,2
19	PLANETSUN	5,0	X	X	X	2,6	X	1,6	X
20	ARTEMON	2,8	X	2,3	X	2,0	X	X	X
21	RUNATE	X	X	X	X	2,5	X	1,8	1,2
Moyenne		4,7	4,5	3,9	3,2	2,7	2,4	1,8	1,3

X : dosage inexistant

3.3. Etude qualitative de l'emballage en combi pack de l'Artesunate injectable⁷

Un emballage est une enveloppe de matière, de formes diverses dans lesquelles on conditionne les médicaments. Il doit être fermé de façon étanche, pour isoler effectivement la substance médicamenteuse des facteurs externes d'altération, ou tout facteur pouvant agir sur la conservation ou la stabilité de cette substance (humidité, lumière, air atmosphérique, etc.). A ce niveau, nous distinguerons l'emballage primaire de l'emballage secondaire⁸.

3.3.1. Evaluation de la qualité de l'emballage primaire

L'emballage primaire, c'est le contenant directement en contact avec le produit, c'est-à-dire ce que l'on nomme une unité de consommation. Cet emballage a pour but de contenir, préserver et protéger le produit fini, particulièrement contre les impuretés. C'est la première couche qui emballe le produit fini. Ce type d'emballage est souvent destiné à l'utilisateur ou au consommateur final. Il facilite la manipulation des produits par le consommateur, mais il sert aussi à rendre le produit plus attrayant, en plus de servir de support imprimé qui permet de communiquer de l'information sur le produit au consommateur⁹. Entre autres informations essentielles qui doivent se retrouver sur l'emballage primaire nous pouvons citer : le nom du produit et sa composition, ses dates de fabrication et d'expiration, son numéro de lot ...etc. Les résultats en rapport avec l'examen de l'emballage primaire de l'Artesunate injectable sont repris dans le tableau numéro 3.

⁸ www.emballagecartier.com

⁹ Idem

Tableau 3. Evaluation de la qualité de l'emballage primaire

N°	Spécialités	Artesunate injectable			Na ₂ CO ₃ 5%			NaCl 0,9%		
		Lot	Exp	Fab	Lot	Exp	Fab	Lot	Exp	Fab
1	START									
2	AT									
3	ARTES									
4	ARTEMED									
5	M-ARRET									
6	SUNAT									
7	PALUNATE									
8	ARTEFORT									
9	ARTHEXID									
10	ARTESUN									
11	QUICK									
12	ARMADOC									
13	ABC SKY									
14	GSUNATE									
15	ASU									
16	SAPHNATE									
17	ARTESUNATE									
18	SUN									
19	PLANETSUN									
20	ARTEMON									
21	RUNATE									

- ✓ présence des éléments recherchés
- ✓ Lot : numéro de lot
- ✓ Exp : date d'expiration
- ✓ Fab : date de fabrication

3.3.2. Evaluation de la qualité de l'emballage secondaire

Cet emballage couvre l'emballage primaire afin de regrouper un certain nombre d'articles pour en faire une unité de vente. Il facilite la manipulation des petits produits puisqu'ils sont regroupés dans un seul paquet. Ce type d'emballage fournit aussi une protection supplémentaire, afin de conserver l'intégrité de l'emballage primaire²⁸. De plus, il peut servir de paquet d'expédition pour des envois en petite quantité. Il peut également être personnalisé pour rendre le produit plus facilement repérable lorsqu'il est entreposé. On parle de Combi pack lorsque l'emballage secondaire contient deux ou plusieurs éléments différents qui interviennent dans la composition d'un seul médicament. Dans ce cas, les informations essentielles contenues sur le conditionnement primaire doivent aussi se trouver sur l'emballage secondaire. Ceci est le cas de l'emballage secondaire de l'Artesunate injectable qui contient 3 produits différents à savoir les solutions de bicarbonate et de

chlorure de sodium qui interviennent dans la solubilisation de la poudre de l'Artesunate afin d'obtenir une solution de l'Artesunate injectable à injecter aux malades. Le tableau 4 reprend les résultats de l'examen de l'emballage secondaire.

Tableau 4. Evaluation de la qualité de l'emballage secondaire

N°	Spécialités	Artesunate injectable			Na ₂ CO ₃ 5%			NaCl 0,9%		
		Lot	Exp	Fab	Lot	Exp	Fab	Lot	Exp	Fab
1	START				X	X	X	X	X	X
2	AT				X	X	X	X	X	X
3	ARTES				X	X	X	X	X	X
4	ARTEMED				X	X	X	X	X	X
5	M-ARRET									
6	SUNAT				X	X	X	X	X	X
7	PALUNATE				X	X	X	X	X	X
	ARTEFORT				X	X	X	X	X	X
9	ARTHEXID				X	X	X	X	X	X
10	ARTESUN				X	X	X	X	X	X
11	QUICK				X	X	X	X	X	X
12	ARMADOC				X	X	X	X	X	X
13	ABC SKY				X	X	X	X	X	X
14	GSUNATE				X	X	X	X	X	X
15	ASU				X	X	X	X	X	X
16	SAPHNATE				X	X	X	X	X	X
17	ARTESUNATE				X	X	X	X	X	X
18	SUN				X	X	X	X	X	X
19	PLANETSUN				X	X	X	X	X	X
20	ARTEMON				X	X	X	X	X	X
21	RUNATE				X	X	X	X	X	X

- ✓ présence de la mention recherchée
- ✓ X : absence de la mention recherchée
- ✓ Lot : Numéro de lot,
- ✓ Exp : date d'expiration,
- ✓ Fab : date de fabrication

3.4. Comparaison de durées de validité de différentes spécialités d'Artesunate injectables

La durée de conservation ou durée de validité d'un médicament est définie comme la durée pendant laquelle un médicament est supposé, s'il est convenablement stocké, rester conforme aux spécifications; elle est déterminée par des études de stabilité sur un certain nombre de lots. La durée de conservation est utilisée pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque lot.

Les résultats de l'étude en rapport avec les durées de validités de différentes spécialités sont repris dans le tableau numéro 5.

Tableau 5: Etude comparative de durées de validité de différentes spécialités d'artésunate injectable (année)

N°	SPECIALITES	DOSAGES/Durée en année								Durée de validité de différents dosages d'une même spécialité
		240	210	180	150	120	90	60	30	
1	START	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	AT	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	ARTES	3	X	3	3	3	X	3	3	3
4	ARTEMED	2	X	2	X	2	X	2	2	2
5	M-ARRET	2	X	2	X	2	X	2	2	2
6	SUNAT	X	X	3	X	3	X	3	3	3
7	PALUNATE	1,5	X	2,5	1,5	1,5	X	2,5	2,5	1,5 - 2,5
8	ARTEFORT	2,5	X	2,5	2,5	2,5	X	2	2,5	2 - 2,5
9	ARTHEXID	X	X	X	X	2	X	2	2	2
10	ARTESUN	X	X	X	X	3	X	3	3	3
11	QUICK	2	X	2	2	2	3	2	2	2 - 3
12	ARMADOC	2	X	2	X	2	X	2	2	2
13	ABC SKY	X	X	2,5	2,5	2	X	2	2,5	2 - 2,5
14	GSUNATE	X	X	X	X	2	X	2	2	2
15	ASU	3	X	3	X	3	X	3	3	3
16	SAPHNATE	2,5	X	2,5	X	2,5	X	2,5	2,5	2,5
17	ARTESUNATE	2,5	X	2,5	X	2,5	X	2,5	2,5	2,5
18	SUN	X	X	X	X	3	X	3	2	2 - 3
19	PLANETSUN	2,5	X	X	X	2,5	X	2,5	X	2,5
20	ARTEMON	2,5	X	2,5	X	2,5	X	X	X	2,5
21	RUNATE	X	X	X	X	2	X	2	2	2

X : Dosage inexistant

3.5. Etude comparative de moments d'expiration des produits contenus dans le combi pack

Date de fabrication est la date fixée pour chaque lot, correspondant à la date d'achèvement de la fabrication. Elle est normalement exprimée par un mois et une année. On peut prendre comme date de fabrication la date de l'analyse ayant conduit à la mise en circulation du lot, à condition que la période entre le début de la production et la mise en circulation du produit ne dépasse pas un vingtième de la durée de conservation.

Date de péremption est la date apposée sur le contenant ou l'étiquette d'une substance active, spécifiant la durée pendant laquelle la substance active est supposée rester à l'intérieur des spécifications établies pour sa durée de vie si elle est stockée dans des conditions définies, et après laquelle elle ne doit plus être utilisée.

L'écart entre ces deux dates, représentent la durée de validité d'un produit. Ainsi, leur mention sur l'emballage primaire et secondaire est vraiment d'une grande importance. Les résultats y afférant se trouvent dans le tableau numéro 6.

Tableau 6: Etude comparative des écarts de moment d'expiration (en mois) de la poudre d'artésunate injectable par rapport aux solutions de bicarbonate et chlorure de sodium

N°	SPECIALITES	DOSAGES/ écart en mois								Ecart de moment d'expiration pour la même spécialité (mois)
		240	210	180	150	120	90	60	30	
1	START	8	2	9	12	12	2	12	12	2 - 12
2	AT	11	11	9	7	11	11	12	10	7 - 12
3	ARTES	3	X	3	4	3	X	3	3	3 - 4
4	ARTEMED	9	X	11	X	11	X	9	10	9 - 11
5	M-ARRET	12	X	12	X	12	X	12	12	12
6	SUNAT	X	X	12	X	0	X	0	12	0 - 12
7	PALUNATE	18	X	17	16	6	X	1	0	0 - 18
8	ARTEFORT	5	X	5	4	4	X	10	3	3 - 10
9	ARTHEXID	X	X	X	X	2	X	2	2	2
10	ARTESUN	X	X	X	X	12	X	12	12	12
11	QUICK	12	X	6	6	5	0	0	5	0 - 12
12	ARMADOC	0	X	9	X	0	X	0	0	0 - 9
13	ABC SKY	X	X	3	3	12	X	12	3	3 - 12
14	GSUNATE	X	X	X	X	23	X	23	23	23
15	ASU	3	X	4	X	3	X	5	5	3 - 5
16	SAPHNATE	11	X	11	X	2	X	21	18	2 - 21
17	ARTESUNATE	0	X	0	X	0	X	0	0	0
18	SUN	X	X	X	X	9	X	9	11	9 - 11
19	PLANETSUN	6	X	X	X	6	X	6	X	6
20	ARTEMON	3	X	3	X	3	X	X	X	3
21	RUNATE	X	X	X	X	10	X	9	12	9 - 12

X : dosage inexistant

4. DISCUSSION

La disponibilité d'un produit médicamenteux est le premier paramètre qui détermine le taux d'accessibilité de ce médicament à la population. L'Artesunate injectable étant le médicament de première intention dans le traitement du paludisme grave recommandé par le PNLP, son taux de disponibilité devrait être de 100 %. Malheureusement, notre étude a révélé une disponibilité moyenne de **40,3 %** de différents Artesunates injectables dans les 50 pharmacies enquêtées (tableau 1). Contrairement à nos résultats, l'étude menée par Salif Y. au Mali a trouvé un taux de disponibilité de 94,5%

des produits antipaludique pour les enfants de moins de 5 ans ⁽²¹⁰⁾. Cela pourrait s'expliquer par l'existence de plusieurs spécialités (ayant chacune plusieurs dosages) alors que la plupart de pharmaciens n'ont pas la capacité de disposer toute cette gamme des spécialités d'une seule molécule médicamenteuse contre une seule maladie. En plus, ces différentes spécialités ne sont pas demandées par les patients à la même fréquence. Ceci limite l'accessibilité en médicaments essentiels du fait que le patient est souvent recommandé parfois obligé par son médecin à ne se procurer que la spécialité prescrite, ce qui ne facilite pas l'accessibilité des soins rendant ainsi le coût des produits de santé élevé car les spécialités sont préférées aux génériques. Outre cela, l'existence de plusieurs spécialités d'Artesunate injectable, constitue aussi un travail supplémentaire aux prescripteurs qui sont appelés à retenir les noms de ces différentes spécialités, rendant ainsi leur travail fastidieux. Contrairement à notre étude qui a montré la circulation d'une vingtaine de spécialités d'Artesunate injectable sous plusieurs dosages, Marie P. et Salif Y. avaient trouvé que l'Artesunate injectable était commercialisée sous un seul nom de spécialité, Malacef en France et Artésun au Mali et avec un seul dosage de 60 mg pour chacun de ces pays ^(29,30).

L'existence d'aussi grand nombre de spécialités d'Artesunate injectable sur le marché Kinois peut s'expliquer par une application complaisante de la législation pharmaceutique Congolaise. En effet, on laisse aux acteurs du secteur pharmaceutique la liberté d'importer les différentes spécialités pharmaceutiques à leur guise, sans aucune limitation. Ce qui occasionne la circulation d'un nombre élevé des spécialités d'Artesunate injectable, ne facilitant pas par conséquent la prise en charge du paludisme.

Le gouvernement pourrait chercher à limiter le nombre de spécialités de l'Artesunate injectable :

- en encourageant les fabricant à produire cette molécule sous le nom générique ;
- en augmentant le prix de spécialité lors de leur homologation ;
- ou en encourageant les médecins à ne prescrire que sous le nom générique en définissant une politique sanitaire nationale clair à ce sujet.

²⁹ Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM et al. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. Bull World Health Organ 2011, 89 :504-512

³⁰ Lubell Y, Yeung S, Dondorp AM et al. Cost-effectiveness of artesunate for the treatment of severe malaria. Trop Med. Int Health 2009, 14 : 332-337

Le coût du médicament constitue un paramètre non négligeable pour son accessibilité à la population surtout dans les pays à faible revenus. En effet, contrairement à la quinine dont le coût du médicament seul est de 0,3 dollar par ampoule, la cure nécessitant 6 ampoules soit 1,8 dollars ; notre étude a montré que le coût de l'Artesunate injectable varie en moyenne de 1,3 à 4,7 dollars par flacon (Tableau 2), la cure minimale étant de 3 flacons soit 3,9 à 14,1 dollars, la cure maximale pouvant aller jusqu'à 9 flacons soit 11,9 à 42,3 dollars. Ces résultats confirment les résultats de plusieurs études menées ailleurs où il a été démontré le coût élevé du traitement du paludisme grave par l'Artesunate injectable par rapport au traitement par la quinine (27, 29 et 30).

44

Ce coût élevé de l'Artesunate injectable, se répercute aussi sur la gestion financière du Pharmacien. En effet, si une pharmacie décide d'avoir une cure minimale de chaque dosage de toutes spécialités existant, elle devra disposer d'une somme de : 198,75 \$ pour 240 mg, 21 \$ pour 210 mg, 171,09 \$ pour 180 mg, 66,31 pour 150 mg, 170,55 \$ pour 120 mg, 21,3 \$ pour 90 mg, 108,99 \$ pour 60 mg, 72,72 \$ pour 30 mg. Ce qui fait total de 830,71 \$, cela reviendrait à 2492,1 dollar en cas de cure maximale soit 9 doses.

Ceci est vraiment exorbitant et inacceptable du fait des capitaux limités des pharmaciens Congolais et de l'absence criante d'une politique adaptée d'octroi de crédits aux pharmaciens en RDC.

Outre cela, avoir toutes les spécialités d'Artesunate injectables dans une pharmacie, non seulement coûtent chers aux pharmaciens mais aussi augmentent le risque de voir certaines spécialités périmer car la demande d'une telle ou telle autre spécialité varie selon le milieu. Par conséquent, les pharmaciens sont appelés à sélectionner les spécialités à acheter pour leurs officines. Malheureusement, il n'est pas rare qu'un médecin après avoir reçu la visite d'un délégué médical prescrive de manière sporadique une spécialité nouvellement mis sur le marché, obligeant ainsi moralement le pharmacien à mettre à la disposition de sa communauté cette nouvelle spécialité qui ne serait peut-être pas régulièrement prescrite.

L'étude de qualité de l'emballage primaire et secondaire a porté sur la vérification de la mention du numéro de lot, de la date de fabrication ainsi que de la date de péremption sur ces deux emballages.

²⁷ Shwe Sin Kyaw, Tom Drake, Ronatrai Ruangveerayuth et al. Cost of treating inpatient falciparum malaria on the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal* 2104, 13 :416

²⁹ Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM et al. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 2011, 89 :504-512

³⁰ Lubell Y, Yeung S, Dondorp AM et al. Cost-effectiveness of artesunate for the treatment of severe malaria. *Trop Med. Int Health* 2009, 14 : 332-337

Il a été constaté que toutes les spécialités d'Artesunate injectable ont mentionné toutes ces informations sur les emballages primaires de ces trois produits présentés en combi pack (tableau 3). Du fait que chacune de ces molécules en combi pack possèdent un emballage primaire individuel, cela est indispensable pour la qualité du produit à dispenser au malade.

En ce qui concerne la mention de toutes ces informations sur l'emballage secondaire pour les trois composants du combi pack, une seule spécialité d'Artesunate injectable (soit 4,8 %) a mentionné ces informations en rapport avec le numéro de lot, la date de fabrication et de péremption de ces trois molécules en combi pack sur l'emballage secondaire. 95,2 % des spécialités n'ont mentionné ces informations sur l'emballage secondaire que pour la poudre d'Artesunate injectable laissant un vide total pour les solutions de bicarbonate et de chlorure de sodium (tableau 4). Cela pourrait s'expliquer par l'ampleur de l'importance accordée aux intérêts financiers au détriment de la qualité des médicaments. L'absence de ces informations sur l'emballage secondaire laisse une possibilité à quiconque de déplacer les solutions de bicarbonate et/ou de chlorure de sodium d'un emballage secondaire à un autre. Ainsi rien ne rassure que le bicarbonate et/ou le chlorure de sodium se trouvant dans un emballage secondaire d'un Artesunate injectable acheté au niveau d'une pharmacie y avaient été placés par le fabricant, entraînant ainsi un risque de falsification, de contrefaçon et de doute sur la qualité de médicaments mis à la disposition de la population.

La durée de validité d'un médicament représente la période durant laquelle le malade peut consommer ce produit en toute sécurité. Chaque fabricant est appelé à mener des études de stabilité sur son produit pour déterminer cette période cruciale. En effet, sur les 21 spécialités d'Artesunate injectable qui ont fait l'objet de notre étude, 42,6% avaient une durée de validité de 2 ans (Armadoc, Artemed, Arthexid, Abc sky, At, M-arret, Gsunate, Sun, Runate), 27,7% une durée de 3 ans (Start, Artes, Asu, Artemon, Sun, Sunat), 26,7% une durée de validité de 2 ans et demi (Abc sky, Artefort, Artemon, Artésunate, Palunate, Planetsun, Saphnate) et 2,9% une durée de validité d'une année et demi (Palunate) (tableau 5). Ces grandes différences dans les durées de validité pourraient s'expliquer par une absence de standardisation dans les procédés de production de ces médicaments. Cette situation sème le doute sur la qualité de l'Artesunate injectable commercialisé dans la ville province de Kinshasa, car on est même arrivé à trouver des différences de durée de validité chez le même fabricant, soit 23,8 % des fabricants. PALUNATE par exemple ses durées de validité ont varié de 1,5 - 2,5 ans, ARTEFORT de 2 à 2,5 ans, QUICK de 2 à 3 ans, ABC SKY de 2 à 2,5 ans et SUN de 2 à 3 ans. La spécialité ayant la plus faible validité était à 1,5 ans alors que celle ayant la plus longue était à 3 ans, soit le double de sa durée de validité.

La présentation de l'Artesunate injectable en combi pack pose le problème d'harmonisation des dates d'expiration de différents produits contenus dans l'emballage secondaire. En effet, comme nous l'avons dit ci-haut, cet emballage secondaire contient en même temps la poudre d'Artesunate injectable, les solutions de bicarbonate et de chlorure de sodium. L'examen des contenus de l'emballage secondaire de ces 21 spécialités a révélé qu'il existe un écart dans le délai de péremption entre la poudre d'Artesunate d'une part et les solutions de bicarbonate et de chlorure de sodium d'autre part, et cela dans les proportions suivantes : 1 à 2 mois pour 4% des produits (Start, Palunate et Saphnate), 3 à 4 mois pour 17,8% des produits (Artes, Asu, Artefort, Abc sky et Artemon), 5 à 6 mois pour 11,9% des produits (Artefort, Palunate, Planetsun et Quick), 7 à 8 mois pour 2% des produits (Start et At), 9 à 10 mois pour 10,9% des produits (Start, Armadoc, Artemed, Artefort, At, Sun et Runate), 11 à 12 mois pour 28,7% des produits (Start, artemed, Quick, M-arret, Saphnate, At, Sunat, Sun, Runate et Artesun) et supérieur à 12 mois pour 7,9% des produits (Palunate, Saphnate et Gsunate). Seulement 13,9% de ces produits (Armadoc, Artésunate, Quick, Palunate et Sunat) possédaient les mêmes dates d'expiration pour l'Artésunate injectable, le bicarbonate et chlorure de sodium (tableau 6). Ce résultat montre que dans la plupart des cas, les poudres d'Artésunates périssent alors que le bicarbonate de sodium et le chlorure de sodium sont encore encours de validité. Cette situation montre qu'il y a risque d'utilisation des produits périmés ou risque de jeter les produits en bon état car présenté en combi pack ensemble avec un produit déjà périmé, contribuant ainsi à une augmentation de la pollution de l'environnement. Ce problème peut être résolu en veillant à ce que tous les produits en combi pack aient la même durée de validité ou carrément qu'ils soient conditionnés et vendus séparément.

5. CONCLUSION

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact socio-économique et environnemental de l'utilisation de l'Artésunate injectable commercialisé dans la ville province de Kinshasa. La commercialisation et l'utilisation de cette molécule recommandée en cas de paludisme grave reste préoccupant tant pour les pharmaciens, prescripteurs que pour la population Congolaise. En effet, les principaux résultats de la présente étude ont confirmé que les conditions de commercialisation et de présentation de l'Artésunate injectable ne sont pas appropriées dans la mesure où elles ne facilitent pas la disponibilité et l'accessibilité aux patients, pouvant entraîner de ce fait la non-adhérence au traitement et par conséquent des échecs thérapeutiques. En outre, la présentation de l'Artesunate en combi pack favorise la pollution environnementale du fait du déclassement de produits encore en cours de validité.

La circulation des Artesunates injectables présentés en combi pack, dont l'emballage secondaire manquent des informations clés et contenant 3 produits qui périment à de moment différents confirme l'inexistence d'un système d'assurance qualité fonctionnels, structure pourtant indispensable pour garantir la qualité des médicaments.

Les autorités ayant la santé publique dans leurs prérogatives sont priées de prêter une attention particulière aux problèmes soulevés dans cet article afin de faciliter l'utilisation adéquate de l'Artesunate injectable, médicament de première intention recommandé par le PNLP dans la prise en charge du paludisme sévère.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kouassi Akissi, évaluation pharmaco-économique des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine pour le traitement du paludisme simple en côte d'ivoire, thèse pharmacie, Cote d'ivoire, 2016-2017.
2. Marie Perrigault. Place de l'artésunate injectable dans la prise en charge du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01495849
3. Kaur H, Allan EL, Mamadu I, Hall Z, Ibe O, Sherbiny M EL, et al. Quality of artemisinin-based combination formulations for malaria treatment: Prevalence and risk factors for poor quality medicines in public facilities and private sector drug outlets in Enugu, Nigeria. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e0125577.
4. Makenga G, Menon S, Baraka V, Minja DTR, Nakato S, Delgado-Ratto C, et al. Prevalence of malaria parasitaemia in school-aged children and pregnant women in endemic settings of sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Parasite Epidemiol Control* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2020 Nov 3];11:e00188. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240567312030057X>
5. OMS, rapport 2020 sur le paludisme dans le monde, 30 NOVEMBRE 2020.
6. Sicuri, E., Vieta, A., Lindner, L., Constenla, D., & Sauboin, C. (2013). The economic costs of malaria in children in three sub-Saharan countries: Ghana, Tanzania and Kenya. *Malaria journal*, 12, 307. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-307>
7. Lubell Y, Mills AJ, Whitty CJ, Staedke SG. An economic evaluation of home management of malaria in Uganda: an interactive Markov model. *PLoS ONE* 2010;5:e12439. doi:10.1371/journal.pone.0012439 PMID:20805977
8. Alonso, S., et al., The economic burden of malaria on households and the health system in a high transmission district of Mozambique. *Malaria journal*, 2019. 18(1): p. 360.
9. Tefera, D.R., S.O. Sinkie, and D.W. Daka, Economic Burden of Malaria and Associated Factors Among Rural Households in Chewaka District, Western Ethiopia. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR*, 2020. 12: p. 141.
10. Directives Nationales de prise en charge du Paludisme. Mai 2021, RDC, Ministère de la santé Publique, Secrétariat général.
11. Takele Kefyalew1 et al. Health worker and policy-maker perspectives on use of intramuscular artesunate for pre-referral and definitive treatment of severe malaria at health posts in Ethiopia, *Malaria Journal* (2016) 15:507-517. DOI 10.1186/s12936-016-1561-6

12. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376:1647-1657
13. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo D. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD005967.
14. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:717-25.
15. WHO. Management of severe malaria. A practical handbook. Geneva: World Health Organization; 2013.
16. WHO. Guidelines for treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2011.
17. Henry M. T. Ntuku, Gianfrancesco Ferrari, Christian Burri, Antoinette K. Tshefu¹, Didier M. Kalemwa and Christian Lengeler. Feasibility and acceptability of injectable artesunate for the treatment of severe malaria in the Democratic Republic of Congo. *Malar J* (2016) 15:18 DOI 10.1186/s12936-015-1072-x
18. www.banquemondiale.org. Rdc-vue d'ensemble
19. Injectable Artesunate Assessment Report, Clinton Health Access Initiative, 30-41 Juin 2019.
20. Alonso, S., et al., The economic burden of malaria on households and the health system in a high transmission district of Mozambique. *Malaria journal*, 2019. 18(1): p. 360.
21. Tefera, D.R., S.O. Sinkie, and D.W. Daka, Economic Burden of Malaria and Associated Factors Among Rural Households in Chewaka District, Western Ethiopia. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR*, 2020. 12: p.141.
22. Maka, D.E., et al., Economic evaluation of artesunate and three quinine regimens in the treatment of severe malaria in children at the Ebolowa Regional Hospital-Cameroon: a cost analysis. *Malaria journal*, 2016. 15(1): p. 587.
23. Sikora, S.A., Poespoprodjo, J.R., Kenangalem, E. et al. Intravenous artesunate plus oral dihydroartemisinin-piperazine or intravenous quinine plus oral quinine for optimum treatment of severe malaria: lesson learnt from a eld hospital in Timika, Papua, Indonesia. *Malar J* 18, 448 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3085-3>
24. Makatita, Dian Amalia, R. E. S. T. U. Nur Hasanah Haris, Dwi Endarti, Chairun Wiedyaningsih, and Trimurti Andayani. "Measurement of Health Related Quality of Life in Malaria Patients in Indonesia using EQ-5D-5L." *Journal of Clinical & Diagnostic Research* 13, no. 7 (2019).
25. [Fr.m.wikipedia.org](http://fr.m.wikipedia.org)

26. Salif Yaranakore : étude de la prescription des antipaludiques chez les enfants de moins de 5 ans au CHU Gabriel Touré, thèse en Pharmacie, Bamako, 2012.
27. Shwe Sin Kyaw, Tom Drake, Ronatrai Ruangveerayuth et al. Cost of treating inpatient falciparum malaria on the Thai-Myanmar border. *Malaria Journal* 2104, 13:416
28. www.emballagecartier.com
29. Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM et al. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 2011, 89:504-512
30. Lubell Y, Yeung S, Dondorp AM et al. Cost-effectiveness of artesunate for the treatment of severe malaria. *Trop Med. Int Health* 2009, 14: 332-337