

**UNIVERSITÉ DE BAMAKO**  
**Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2010-2011

# **Thèse**

**ETUDE DE LA DISPENSATION DES  
COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE  
D'ARTEMISININE (CTA) DANS UNE OFFICINE DE  
PHARMACIE A NIONO « CAS DE L'OFFICINE**

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2011  
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et  
d'Odonto-Stomatologie

*Par Mr Benjamé COULIBALY*

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

## **Jury**

Président : Pr. Elimane MARIKO

Membres : Dr. Seydou M. COULIBALY

Dr. Oumar GUINDO

CoDirecteur Dr Sékou BAH

Directeur: Pr. Saïbou MAIGA

# **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

## **DEDICACES**

**Au Seigneur** le Tout Puissant « mon âme bénit l'Eternel ! Que tout en moi (bénisse) son Saint nom ! Mon âme, bénit l'éternel, et n'oublie aucun de ses bienfaits ! » Ps 103 :1-2

**A mon père N'Dji COULIBALY** merci pour tout, j'espère que ce travail sera pour toi une fierté. Que l'éternel te prête longue vie afin que nous puissions toujours bénéficier de tes conseils.

**A ma mère Dana DEMBELE**, mère je ne sais quoi te dire, merci pour toutes ces années de bonheur passées à tes côtés, que DIEU te prête longue vie.

**A ma cousine Feue Oumou DOUMBIA** le Seigneur n'a pas voulu te montrer ce jour qu'il en soit loué, physiquement loin de moi mais spirituellement toujours présente dans mon cœur, dans ton sommeil éternel, je dédis ce travail à ta mémoire.

**A mes oncles Samuel SIDIBE, Enock SIDIBE, Abel SIDIBE**, merci pour tout le soutien.

**A mes tantes maternelles, Tabita SIDIBE, Elisabeth SIDIBE, Ruth SIDIBE** l'environnement que vous constituez est pour moi un très grand confort. Que DIEU vous bénisse.

**A mes tantes paternelles**, votre courage est pour moi un exemple.

**A mes tontons**, ce travail est aussi le résultat de l'éducation reçue.

A mes frères : Emmanuel COULIBALY, Timothée COULIBALY et Youssouf COULIBALY

A mes sœurs : Nana COULIBALY, Mariam COULIBALY, Marthe COULIBALY, Tabita COULIBALY et Ruthe COULIBALY.

Nous avons bénéficié ensemble d'une éducation exemplaire de nos parents. Mettons-la à profit pour nous rendre dignes et utiles dans cette société difficile.

Nous devons œuvrer pour la cause de la communauté familiale, la solidarité et le travail avec dévouement main dans la main.

## **Remerciements**

**Aux familles Sée DEMBELE et N'golo KOUMARE** de Markala, merci pour tout

**A mon frère Docteur Youssouf COULIBALY et sa femme Awa KOUMARE**

Cher frère je ne saurais jamais te remercier de tout ce que tu fais pour moi. A travers toi j'ai appris à aimer la profession de pharmacien ; tu es mon idole, un exemple que j'ai toujours voulu suivre. En plus de ta générosité, tu es un homme juste, intègre avec un cœur immense comme un océan. Tu m'as toujours aidé et encouragé durant ma vie estudiantine. Cette réussite je te la dois. Tu as toujours voulu le meilleur pour moi, j'en suis fier. Je remercie le seigneur de t'avoir comme frère. Que Dieu te donne prospérité, longue vie et beaucoup de succès.

### **Au Dr Sékou BAH**

Votre gentillesse et votre facilité font de vous un encadreur admirable. Vous êtes un exemple à suivre.

### **A mes Amis de la FMPOS**

Adama SAMAKE, Oumar SOUMARE, Isa TRAORE, Soumaila SANAGO, Léa Victorine DIARRA et toute la promotion "Massa SANOGO" de la Pharmacie avec qui j'ai passé des moments inoubliables. Bonne chance à tous dans la vie professionnelle.

### **A mes Amis de KALANBAN-COURA**

Oumar KONE, Tahirou DIARRA, Ibrim DIALLE,

**Au personnel de la pharmacie du CHU point G: Dr COULIBALY Seydou, Dr SANGARE,** merci pour l'accueil chaleureux, que DIEU vous bénisse.



## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**AU PRESIDENT DU JURY :**

**Professeur Elimane MARIKO**

- Professeur de pharmacologie à la FMPOS.
- Chef de DER de Sciences Pharmaceutiques à la FMPOS
- Colonel Major de l'Armée Malienne.
- Chargé de mission au Ministère de la Défense et des Anciens Combattants,
- Coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au Ministère de la Défense et des Anciens combattants.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Homme d'une remarquable compétence et d'une grande ouverture d'esprit.

Nous vous remercions très sincèrement d'avoir accepté de présider ce travail et vous prions de trouver ici l'expression de notre dévouement.

### **A NOTRE MAÎTRE ET JUGE :**

#### **Docteur Oumar SANGHO**

- Médecin chef du CS Réf de Niono.
- DIU de 3<sup>e</sup> Cycle en ‘ Organisation et Management des Systèmes Publics de prévention vaccinale dans les pays en Développement’

Cher Maître,

En acceptant d'apprécier ce modeste travail, vous contribuez à son indispensable amélioration.

Votre grande disponibilité, votre simplicité sont tant de qualités qui vous honorent.

Nous vous prions d'agréer cher maître, l'expression de notre gratitude.



**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE :**

**Docteur Seydou Moussa COULIBALY**

- Pharmacien chef de service de la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point G,
- Chargé de cours à l'Institut National de Formation en Sciences de la Santé.

Cher Maître,

Vous nous faites un honneur, en acceptant de siéger dans ce jury.

Vos qualités humaines mais aussi et surtout votre simplicité et votre disponibilité forcent l'admiration. Nous gardons de vous l'image d'un maître soucieux de la formation de ses élèves.

Nous vous prions d'agréer cher maître, l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde gratitude.

**A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :**

**Docteur Sékou BAH**

- Maître Assistant de pharmacologie à la FMPOS,
- Pharmacologue à la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point G,
- Titulaire d'un Master en Santé Communautaire Internationale.

Cher Maître,

Vos larges connaissances pharmaceutiques, votre honnêteté intellectuelle, votre grand abord facile ont satisfait notre admiration. Nous sommes très fier et très honoré d'être compté parmi vos disciples.

Cher maître, c'est un immense plaisir de vous manifester ici, solennellement notre profonde gratitude et notre sincère remerciement.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :**

**Professeur Saïbou MAÏGA**

- Maître de conférences en Législation Pharmaceutique à la FMPOS,
- Membre du Comité National d'éthique,
- Membre du Comité National de Pharmacovigilance,
- Chevalier de l'ordre du Mérite de la santé du Mali.

Cher Maître,

Perfectionniste chevronné, vos qualités académiques, votre grande culture scientifique et votre rigueur imposent respect et admiration.

Nous vous sommes redevables de l'aboutissement de ce travail, Tout en vous témoignant notre estime infinie, nous vous prions cher maître d'accepter l'expression de notre haute considération.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**CTA** : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine.

**CFA** : Communauté Financière d'Afrique

**COMP** : Comprimé

**CSREF** : Centre de santé de référence de référence

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DHA** : Dihydroartémisinine

**GIPROPHA** : gestion informatisée des produits pharmaceutiques (logiciel de gestion)

**SP** : Sulfadoxine-Pyriméthamine.

**SUSP** : suspension

**SMP** : Sulphamethoxypyrazine-Pyriméthamine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**%** : Pourcentage

**J-C** : Jésus Christ

# **INTRODUCTION**

## **INTRODUCTION**

---

La médecine, dans ses multiples domaines et malgré son évolution, a besoin pour la prise en charge des pathologies, d'une prescription médicale qui, lorsqu'elle est bien faite, complète les actes médicaux, les rend possibles et plus efficaces [1].

Le médicament est un facteur de risque en matière de santé publique et nécessite donc un contrôle strict dans sa fabrication, ses effets thérapeutiques, sa tolérance, sa disponibilité, sa prescription et sa délivrance [2].

L'avènement du fonds mondial et de l'initiative présidentielle américaine sur le paludisme ont permis à beaucoup de pays africains dont le Mali d'être capables de changer la monothérapie avec la chloroquine et la SP par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA). Traduire cette volonté en pratique et assurer que les CTA touchent la majorité des enfants et femmes enceintes infectés par le *Plasmodium* s'est révélée très stimulante [3].

En outre dans un contexte économique défavorable où le pouvoir d'achat diminue, les ordonnances ne sont pas toujours à la portée de la bourse du citoyen moyen. En effet, une étude initiée pour évaluer la qualité de la prescription et de la délivrance des médicaments au Mali entre 1999 et 2005 dans 30 centres de santé et 30 pharmacies du district de Bamako et de 6 des 8 régions du pays a montré que le prix médian des ordonnances dans le secteur public était de 1575 francs CFA et de 5317,5 francs CFA dans le secteur privé. [4]

L'accès aux centres de santé et aux prescripteurs étant limité et l'automédication, devenue une pratique courante avec tous les risques qui en découlent, il nous a paru nécessaire de faire une étude sur la dispensation des CTA dans une officine de pharmacie à Niono.

# **OBJECTIFS**

Pour mener ce travail, nous nous sommes fixés des objectifs suivants :

## **- OBJECTIFS**

---

### **1. Objectif Général**

Etudier la dispensation des CTA dans une Officine de pharmacie privée à Niono.

### **2. Objectifs Spécifiques**

- 2.1. Déterminer le profil sociodémographique des demandeurs de CTA.
- 2.2. Déterminer les modalités de dispensation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).
- 2.3. Identifier les formes galéniques des CTA les plus utilisées
- 2.4. Déterminer la qualité de la prescription de CTA par rapport à âge, poids, dosage, durée du traitement.
- 2.5. Déterminer la qualité de dispensation de CTA par rapport au statut du dispensateur et de type de conseil.



# **GENERALITES**

## **1. GENERALITES**

---

### **1. Le paludisme**

#### **1.1 Définition**

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile hémolysante causée par la présence et la multiplication, dans l'organisme humain, d'une des espèces plasmodiales inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum*, *P. malaria*, *P. ovale*, et *P. vivax*. Seul *P. falciparum* est responsable de formes graves dont la plus mortelle est le neuropaludisme mais toutes entraînent une hémolyse aigue.

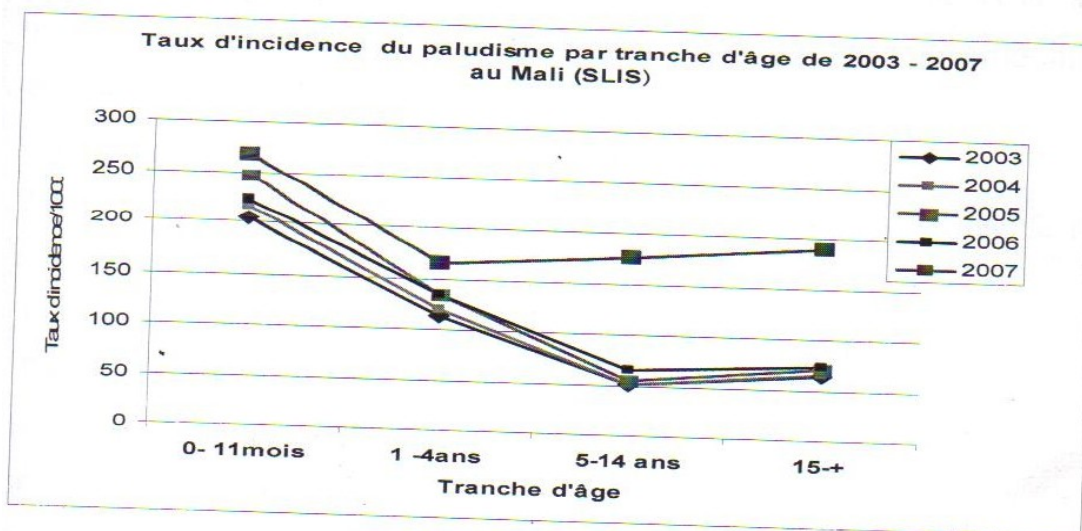
#### **1.2 Situation épidémiologique du paludisme au Mali :**

Les fièvres présumées palustres représentent le premier motif de consultation dans les services de santé (37.5% SLIS 2007). Le paludisme constitue un problème également chez les femmes enceintes où il est à l'origine de la moitié des anémiés et de la plus part des faibles poids de naissance [6]

## 1.2.1 Incidence et endémicité du paludisme au Mali [6]

### 1.2.1.1 Incidence du paludisme

De 2003 à 2006, les enfants de moins de 5 ans ont constitué la tranche d'âge la plus affectée par le paludisme (graphique1).



**Graphique1 : Taux d'incidence du paludisme par tranche d'âge de 2003-2007 au Mali (SLIS) [6]**

### 1.2.1.2 Endémicité

En zone d'endémie, les individus développent une immunité partielle appelée prémunition.

La prémunition est une immunité qui limite plus ou moins efficacement la multiplication du parasite dans l'organisme et la survenue de symptômes

palustres. Les populations semi-immunes sont aussi : moins sujettes aux accès simples ; mieux protégées contre l'évolution vers un accès grave.

Le niveau d'endémicité du paludisme au Mali varie d'une région éco climatique à l'autre. Au nombre des facteurs responsables des variations de l'endémicité figurent : la pluviométrie, l'altitude, la température, les aménagements hydro-agricoles, l'urbanisation.

➤ **On distingue 3 zones climatiques au Mali [6] :**

**La zone soudanienne**, à l'extrême sud du pays avec une pluviométrie de 1500 mm d'eau par an ;

**La zone sahélienne**, au centre recevant 200 à 300 mm d'eau par an ;

**La zone saharienne**, qui occupe la moitié nord du pays, les précipitations y sont irrégulières, voire accidentelles et très souvent inférieure à 200 mm d'eau par an.

**Type d'endémicité**

**Le paludisme stable** : La maladie se transmet toute l'année, avec parfois des variations saisonnières. Les adultes vivants dans ces zones acquièrent habituellement une prémunition qui les protège contre le paludisme grave et compliqué. Ce type de transmission intéresse les zones soudano-guinéennes, le delta intérieur du Niger, les zones de barrages qui sont des zones de forte transmission, l'office du Niger dont Niono.

**Le paludisme instable** : il se caractérise par une transmission intermittente ou par des épidémies, en rapport avec une immunité insuffisante contre le paludisme. Ce type de transmission se trouve dans la zone sahélo-soudanienne.

**Le paludisme sporadique :** Généralement, la population n'a aucune immunité contre le paludisme et toutes les tranches d'âge sont exposées au paludisme grave et compliqué. On rencontre ce type d'endémicité dans la zone saharienne

#### **1.4 Les symptômes**

Les symptômes du paludisme peuvent être classés en deux groupes :

##### **-Paludisme simple :**

Les principaux signes du paludisme sous sa forme simple sont la fièvre, l'asthénie, les troubles digestifs, les céphalées et l'anémie.

**-Accès pernicieux ou paludisme grave :** il se manifeste par des troubles digestifs, des troubles neurologiques, des troubles de la micro-circulation, la température, la température s'élève et dépasse 40° et le pouls s'accélère [7].

#### **1.5 Prévention [8]**

Les mesures individuelles reposent sur la protection contre les piqûres d'insecte : moustiquaires, insecticides, vêtements protecteurs. Le traitement préventif avant un voyage dans une zone d'endémie palustre doit être débuté une semaine avant le départ et poursuivi six semaines après le retour : chloroquine, méfloquine, proguanil.

## **2. Diagnostic au laboratoire**

### **2.1. Diagnostic parasitologique :**

Au laboratoire le diagnostic repose sur la mise en évidence et l'identification du parasite par examen direct au microscope après coloration d'une goutte épaisse ou frottis sanguin. [9]

- **Goutte épaisse :**

Elle permet de mettre en évidence le parasite du paludisme .une goutte de sang est étalée sur une lame de verre jusqu'à environ 1cm<sup>2</sup> puis longuement séchée, déshémoglobiner et colorer au May-Grun Wald-Giemsa et l'examen au microscope. C'est une méthode rapide et moins onéreuse. [9]

- **Frottis mince :**

C'est un examen rapide de calculer le pourcentage d'hématies parasitées et identifier l'espèce plasmodiale responsable de la maladie. [9]

**NB :** la recherche de l'hématozoaire doit précéder toute prise de chimiothérapie

**2.2 Diagnostic sérologique : [9]**

Durant les vingt dernières années, le sérodiagnostic du paludisme a donné lieu à un très grand nombre de travaux qui ont finalement permis la mise au point de méthodes et réactifs bien éprouvés. Pour être précis, ce sérodiagnostic doit être réalisé dans des conditions techniques très strictes. Ces conditions sont finalement limitées et ne correspondent, dans l'ensemble qu'aux cas où le diagnostic parasitologique est impossible. Enfin, l'interprétation des résultats dépend de la méthode et des réactifs employés. Les antigènes employés doivent être obligatoirement homologues. Parmi les réactions sérologiques, on a: la réaction d'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination indirecte, le test ELISA, l'immuno-diffusion

**3. Groupes à risque**

Les enfants vivant dans les zones de forte endémicité en particulier les moins de 6 ans.

Les femmes enceintes non immunes (risque élevé de complication)

Les femmes enceintes semi immunes en particulier les prémigestes (risque d'anémies sévères)

Les personnes qui retournent dans les régions fortement endémiques après quelques années absence

Voyageurs venant de régions où il n'existe pas de transmission de paludisme à *P. falciparum* qui se rendent dans une région impaludée: le voyage peut être à l'intérieur d'un même pays ou entre plusieurs pays [9].

#### 4. Artémisinine



L'artémisinine est 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 taôiste 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* (armoïse 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 [11].

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.

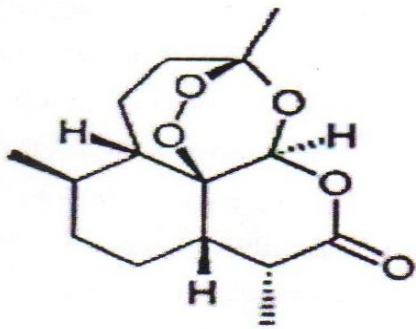
En 1965, des chercheurs militaires chinois avaient inventorié les remèdes traditionnels à base de plantes pour essayer d'en trouver un d'efficace contre la variété de paludisme endémique au Vietnam. Ils ont assez rapidement trouvé l'armoise annuelle, dans une région de Chine peu touchée par cette maladie. 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 admistrée 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 [5]. Ces composés ont des

propriétés parasitologiques remarquables *in vivo* en arrêtant rapidement le métabolisme parasitaire.

#### **4.1 Chimie et synthèse de l'artémisinine :**



C'est un sesquiterpène lactone à radical peroxyde. C'est un composé très cristallin non soluble dans l'huile ou l'eau. Il ne comporte pas d'hétérocycle azoté, ce qui le différencie de la majorité des autres antipaludiques. Il est facilement purifié par cristallisation après extraction de *Artemisia annua* ; c'est aussi un composé mère pour les dérivés semi-synthétiques qui ont été chimiquement modifiés en position C10 pour produire l'artésunate, l'atéméther, l'arteether, la dihydroartémisinine et l'acide artélinique.

#### **4.2 Indication thérapeutique :**

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

#### **4-3 Propriétés antipaludiques :**

L'Artémisinine et ses dérivés agissent sur toutes les espèces de plasmodiums 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.

#### **4.4 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.

#### **4.5 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 [5] : 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 toute 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 mitochondrial 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 [5] :

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

D'autres études [5] 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.

## **4.6 Pharmacocinétique**

### **4.6.1 Métabolisme :**

Une fois absorbés, les dérivés de l'artémisinine sont convertis premièrement en dihydroartémisinine et en métabolites inactifs par le cytochrome hépatique P-450 et d'autres systèmes enzymatiques [5]. 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 hydroxylation et des conjugaisons avec l'acide glucuronique par exemple.

#### **4.6.2 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 [5]. 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.

#### **4.6.3 Elimination :**

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

La DHA à une demi-vie d'élimination d'environ 45 minutes [5], celle de l'artésunate est d'une heure et pour l'artéméther la demi-vie d'élimination est de 2 heures pour la forme orale et de 4 à 11 heures pour la forme intraveineuse.

### **5. Artemether et Artesunate**

Dans ce chapitre nous traitons de quelques propriétés pharmacologiques et thérapeutiques de deux dérivés de l'artémisinine : Artemether et Artesunate

#### **5.1. L'artemether**

Les formes galéniques disponibles sont les comprimés dosés 50mg ; les gélules dosées à 40mg ; les solutés injectables ampoules pour injection intramusculaire dosées à 100mg/ ml, 80mg / ml, 40mg / 2ml, 20mg / ml ; la poudre pour suspensions buvables pédiatrique dosée à 300mg / 100ml et les suppositoires. [12]

#### **- Efficacité**

**En monothérapie**, il faut une cure d'au moins 7jours pour éviter toute recrudescence.

L'Artémether est un éther méthylique dérivé de la dihydroartémisinine qui est soluble dans l'huile. Comme l'artémisinine, il est efficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes à tous les antipaludiques utilisés sur le terrain. Il n'a pas d'action hypnozoitocide mais réduit le portage des gamétocytes.

#### - **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 deuxième et troisième 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

d'avantage 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.

## **5.2 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 gamétocytes

## - **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 efficaces, encore que cette efficacité soit moindre dans les zones où existe déjà une résistance modérée à la Sulfadoxine-Pyriméthamine. D'autres études 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 3 jours.

- **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.

## **6. Résistance aux antipaludiques [13]**

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.

## **7. Chimiorésistance au Mali**

Une étude menée dans différents faciès de transmission, en savane Nord soudanienne (Tienéguébougou, kambila, Safo) à Mopti et dans deux zones périurbaines de Bamako (Sotuba et Kalabancoro), trouvait une résistance globale des souches de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine de 14,46% en 1991 et 17,05% en 1992 [9]. A sotuba, les différentes études menées témoignent de son évolution croissante. Récemment en 2002 à Kollé et à Bancoumana, les taux atteignaient respectivement 28,7% et 9,8% [9].

## **8. Politique malienne de lutte contre le paludisme : [14]**

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.

- **Définition de la CTA :**

C'est une combinaison qui consiste à associer un antipaludique à courte durée d'action (un dérivé de l'Artémisinine) et un autre antipaludique à action

prolongée (Amodiaquine, Luméfantrine, Méfloquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine ...) en vue de mettre à profil l'association synergique ou additive afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance.

➤ **Raisons du choix des CTA :**

- Une réduction rapide et sensible de la densité parasitaire.
- Une disparition rapide des symptômes cliniques.
- Une action efficace contre *P. falciparum* polychimiorésistant.
- Une diminution de la durée du traitement (observance améliorée).
- Une diminution de la charge gaméocytaire responsable de la transmission.

Une absence de résistance connue à l'Artémisinine et à ses dérivés.

Peu d'effets cliniques indésirables signalés.

Artésunate + Amodiaquine

Artemether + Lumefantrine

Artésunate + Méfloquine

Artésunate + Sulphaméthoxypyrazine / Pyriméthamine

# **METHODOLOGIE**

## ***2. METHODOLOGIE***

---

### **2.1. Lieu d'étude**

Notre étude s'est déroulée dans une officine de pharmacie privée à Niono.

#### **2.1.1 Présentation globale du Cercle de Niono :**

Niono est l'un des 7 Cercles de Ségou (quatrième Région Administrative du Mali). Il couvre une superficie de **23 063** km<sup>2</sup> pour une population d'environ **378599** habitants. Une densité de 16 habitants au km<sup>2</sup> avec un taux d'accroissement spécifique de 3,2%. Le Cercle compte douze (12) Communes dont une Urbaine et onze Rurales.

#### **2.1.2 Aperçu historique**

Le Cercle de Sokolo fut l'un des tous premiers du territoire du haut Sénégal-Niger à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, comprenant la subdivision de Niono. Depuis la pénétration française en 1893 , l'ex Cercle de Sokolo a connu de grands évènements coloniaux ayant marqué l'histoire du Cercle de Niono qui se confond à bien des égards avec celle de l'Office du Niger créé en 1932.

#### **2.1.3 Brève présentation de l'officine :**

L'officine Dana est l'une des plus grandes officines de Niono. Elle fut créée en 2000 et assure l'exécution des ordonnances et la dispensation des médicaments.

Elle est organisée autour des unités suivantes :

- un bureau du pharmacien ;
- un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes, la dispensation des produits et aux conseils à la

clientèle. Dans la salle, un logiciel intitulé GIPROPHA est installé sur un ordinateur. Il s'agit d'un logiciel de gestion de stocks qui permet d'enregistrer tous les produits livrés par les fournisseurs, de valorisation des ordonnances et d'obtenir des statistiques précises d'un ou plusieurs produits sur une période donnée ;

- une armoire sécurisée dans laquelle se trouvent des produits qui ne sont livrés que sur l'ordonnance médicale installée dans une chambre;
- un magasin de stockage de produits pharmaceutiques destinés à la vente ;
- une toilette.

## **2.2 Méthode**

Une fiche de renseignement a été utilisée pour chaque patient. Les fiches ont été remplies par l'enquêteur lui-même.

L'enquête a été menée tous les jours ouvrables de la semaine de 08h à 12H.

### **2.2.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale portant sur la consommation des combinaisons thérapeutique à base d'artémisinine dans une officine de pharmacie privée à Niono.

### **2.2.2 Période d'étude**



Notre étude s'est déroulée sur une période de trois mois allant du 12 avril 2010 au 12 juillet 2010.

### **2.3 Population d'étude**

L'étude a porté sur les patients ayant bénéficié de traitement comportant les CTA sur ordonnance médicale, y compris conseil du pharmacien et automédication.

#### **2.3.1 Echantillonnage**

Notre étude a porté sur 77 cas de prescription de CTA et 74 cas d'automédication de CTA soit au total 151 dispensations.

Les médicaments retenus sont ceux des combinaisons thérapeutiques à base d'Artemisinine (CTA).

#### **2.3.2 Critères d'inclusion**

Ont été retenus dans notre étude les patients ayant bénéficié d'un traitement comportant des CTA sur ordonnance médicale, ainsi que sous l'automédication (présentation d'emballage ou de bout de papier, demande verbale...).

Age supérieur à 18 ans.

#### **2.3.3 Critères de non inclusion**

Nous n'avons pas inclus dans notre étude :

Tous les sujets qui n'ont pas acceptés de participer à l'étude.

Tous les sujets avec une ordonnance qui n'incluait pas le traitement par les CTA.

Tous les sujets ayant l'âge inférieur à 18 ans en cas d'automédication.

#### **2.4 Déroulement et collecte des données**

- **Pour les prescriptions** : toutes les ordonnances présentées pendant la période d'étude ayant une prescription contenant un CTA ont été analysés. Les paramètres ont été rapportés sur une fiche (annexe1) : âge, sexe, poids, CTA utilisés (désignation, dosage, type, forme, quantité, posologie) statut du dispensateur,
- **Pour l'automédication** : il s'agit des patients qui se sont présentés à l'officine avec un emballage ou le nom d'un CTA sur un bout de papier ou sur demande verbale. Les informations ont été recueillies sur un questionnaire rempli par l'enquêteur et ces informations ont été portées sur une fiche (annexe 2) : CTA (désignation, forme, dosage, quantité) statut du demandeur et du dispensateur.

#### **2.5. Définition des variables [15]:**

- **Le prescripteur** : il s'agit de la personne ayant prescrit l'ordonnance. Cette personne était identifiée par son nom et prénom, par le tampon du service ou du prescripteur.
- **Qualité de prescripteur** : désignait la qualification du prescripteur des ordonnances. Les prescripteurs étaient (médecin généraliste, interne, infirmier).

- **Prescription** : désigne les recommandations qu'un médecin peut faire à son malade par écrit.
- **Le type de médicament** : il s'agit du type dans lequel le médicament est prescrit : DCI ou spécialités.
- **La qualité de la prescription** : selon le formulaire thérapeutique huit règles sont à respecter pour une bonne prescription, à savoir : la date ; le nom et la qualité du prescripteur ; nom, prénom, sexe, poids et l'état du patient; le nom du médicament en DCI; la posologie de façon précise ; les mentions spéciales obligatoires en cas de prescription de substances vénéneuses ; les informations complémentaires.
- **Automédication** : l'automédication est une prise de médicaments sans prescription médicale.
- **Dispensation** : Délivrance d'un médicament par un pharmacien qui vérifie la régularité de l'ordonnance ou la pertinence de la demande. Il donne des conseils de bon usage du médicament.
- **Modalités de dispensation** : la dispensation était soit par automédication ou par prescription.
- **Qualité du dispensateur** : désignait la qualification du dispensateur des médicaments. Les dispensateurs étaient (vendeurs, interne en pharmacie, pharmacien)

## **2.6 Saisie, analyse et interprétation des données**

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS 18.0.

Microsoft Office Word 2007 et Excel 2007 ont été utilisés pour le traitement de texte et des tableaux.

Le test de khi carré a été pour vérifier les liens entre les variables avec une précision de 95%.

## **2.7. Considérations éthiques**

Tous les sujets de l'enquête ont accepté volontairement et sans contrainte de participer à l'étude. Nos fiches d'enquête ne comportaient pas l'identité de la personne interviewée aussi, l'identification du sujet n'était pas possible. Nos données ont été gardées en toute confidentialité.

# **RESULTATS**

### **3. RESULTATS**

#### **3.1. Modalités de dispensation**

Au cours de notre étude effectuée du 12 avril au 12 juillet 2010, sur 151 dispensations de CTA, ont été effectuées dont 77 cas de prescriptions (soit 50,99 %) contenant au moins un CTA et 74 cas d'automédication (soit 49,01%).

#### **3.2. Prescription des CTA**

**Tableau 1: Répartition de CTA prescrits selon leur type à l'officine Dana de Niono d'Avril à juillet 2010.**

	Fréquence	Pourcentage
Type de CTA		
Spécialité	67	87
DCI	10	13
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

Les CTA en spécialité étaient les plus prescrites avec 87% (n=77)

**Tableau 2: Répartition des patients présentant une ordonnance selon qu'ils soient hospitalisés ou non à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Patient	Fréquence	Pourcentage
Non hospitalisé	69	89,60
Hospitalisé	8	10,40
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

Parmi les patients ayant des ordonnances de CTA, les non hospitalisés ont été les plus représentés avec 89,61% (n=77)

**Tableau 3: Répartition des ordonnances comportant le poids du patient à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010**

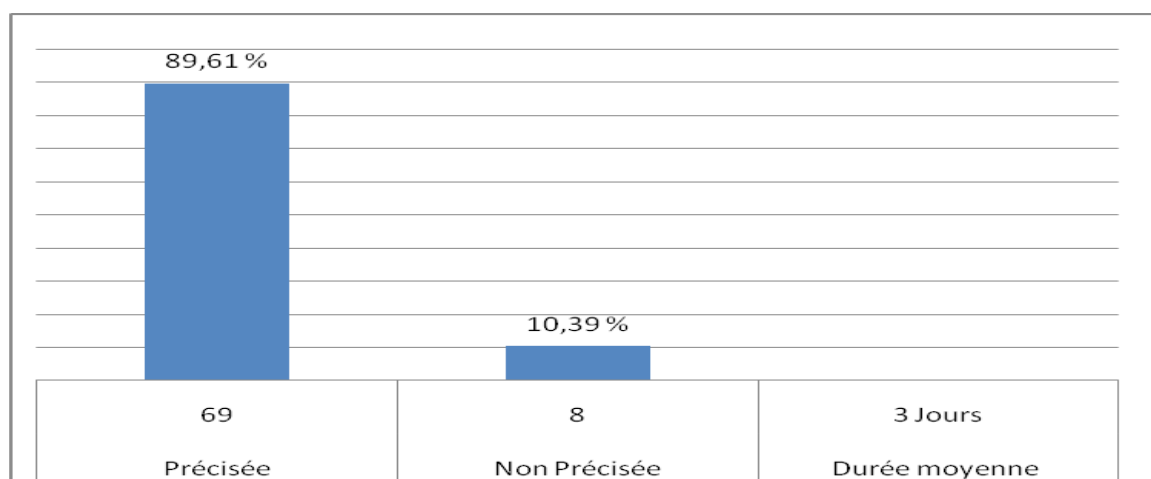
Poids du patient	Fréquence	Pourcentage
Non précisé	44	57,14
Précisé	33	42,86
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

Le poids était peu indiqué sur les ordonnances avec 57,14%.

**Tableau 4: Répartition des ordonnances comportant le dosage du CTA à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Dosage du CTA	Fréquence	Pourcentage
Non précisé	39	50,65
Précisé	38	49,35
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>

Sur plus de la moitié (50,65%) des prescriptions, le dosage des différentes CTA n'a pas été précisé.



**Graphique 2: Répartition des ordonnances comportant la durée du traitement à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Dans la majorité des prescriptions (soit 89,61% n=77), la durée du traitement était précisée.

### **3.3 Automédication des CTA**

**Tableau 5: Répartition des CTA dispensés par automédication selon leur type à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Type	Fréquence	Pourcentage
Spécialité	60	81,1
DCI	14	18,9
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Les CTA de spécialité ont été les plus utilisés avec 81,1% avec l'automédication.

**Tableau 6: Répartition des demandeurs de CTA par automédication selon le motif de demande à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Motif de demande du CTA	Fréquence	Pourcentage
Curatif	71	95,5
Préventif	3	4,1
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

La quasi-totalité ont demandé du CTA dans un but curatif.

**Tableau 7: Répartition des CTA dispensés par automédication selon la profession des demandeurs à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Profession	Fréquence	Pourcentage
Fonctionnaire	37	50,0
Ouvrier	10	13,50
Commerçant	5	6,80



Ménagère	5	6,80
Elèves et étudiant	4	5,40
Cultivateur	1	1,30
Autres*	12	16,20
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Autres\* : retraité, électricien, mécanicien, pêcheur, chauffeur...

Les fonctionnaires ont été les plus nombreux parmi les patients demandeurs de CTA 50%.

**Tableau 8: Répartition des demandeurs en fonction de leur connaissance des risques de l'automédication par les CTA à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Notion de connaissance	Fréquence	Pourcentage
Non	71	95,95
Oui	3	4,05
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

La quasi-totalité (soit 95,95%) des demandeurs, ne considéraient pas dangereux de faire l'automédication par les CTA.

**Tableau 9: Répartition des CTA dispensés selon les symptômes présentés par les demandeurs de CTA à l'offine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Symptômes	Fréquence	Pourcentage
Céphalée + Fièvre + Courbature	20	27,03
Céphalée + Fièvre + Courbature + Anorexie	19	25,68
Céphalée + Fièvre	13	17,57
Céphalée + Fièvre + Nausée ou Vomissement	10	13,51
Fièvre + Nausée ou vomissement + Anorexie	8	10,81
Fièvre + Diarrhée + Ballonnement	4	5,41
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

La fièvre a été constante dans toutes les demandes

### 3.4. Molécules de CTA dispensées

**Tableau 10 :** Répartition des types de CTA dispensées selon la modalité de dispensation selon leur désignation à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.

Désignation du CTA	Mode d'obtention					
	Prescription		Automédication		Total	
	F	%	F	%	F	%
Artemether + Luméfantrine	35	45,45	28	37,83	63	41,72
Artemether + Amodiaquine	11	14,28	11	14,86	22	14,56
Artesunate + Mefloquine	18	23,37	19	25,67	37	24,50
Artesunate + SMP*	13	16,68	16	21,62	29	19,20
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>151</b>	<b>100</b>

\*Sulphamethoxy-pyrazine-pyriméthamine

Au total quatre types CTA ont été dispensés au cours de notre étude, dont le plus fréquent est Artemether+ Lumefantrine avec 41,72%.

La différence était statistiquement non significative ( $\chi^2 = 13,11$  p= 0,10)

**Tableau 11: Répartition des formes galéniques de CTA dispensées par modalité de dispensation selon leur forme galénique à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Forme galénique	Mode d'obtention					
	Prescription		Automédication		Total	
	F	%	F	%	F	%
Comp sec/dispersible	63	81,82	69	93,25	132	87,42
Susp/sachet	14	18,18	5	6,75	19	12,58
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>151</b>	<b>100</b>

A travers ces données, nous remarquons que les formes comprimées étaient les plus

dispensées avec 87,42%. La différence était statistiquement non significative ( $\chi^2=4,4$   
p=0,3)

### 3.5. Qualité de la dispensation :

**Tableau 12 :** Répartition de la qualité de la dispensation selon la modalité de dispensation à Niono d'Avril à Juillet 2010.

Qualité de la dispensation	Mode d'obtention				Total	
	Prescription		Automédication		F	%
	F	%	F	%		
Conseil	65	84,42	56	75,68	121	80,13
Sans conseil	12	15,58	18	24,32	30	19,87
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>151</b>	<b>100</b>

Une grande partie des médicaments soit 80,3% (n=151) étaient dispensés avec conseil.

**Tableau 13 :** Répartition des dispensateurs selon la qualification à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.

Statut du dispensateur	Mode d'obtention				Total	
	Prescription		Automédication		F	%
	F	%	F	%		
Vendeurs	41	53,24	42	56,75	83	54,96
Interne en pharmacie	31	40,26	26	35,13	57	37,75
Pharmacien	5	6,50	6	8,10	11	7,3
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>151</b>	<b>100</b>

La plupart des dispensations, soit 54,96% ont été faites par les vendeurs.

La différence était statistiquement non significative ( $\chi^2 = 6,40$  p=0,17)

### 5.6. Résultats Analytiques :

**Tableau14 : Modalité de dispensation de CTA selon le sexe à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Sexe	Mode d'obtention				Total	
	Prescription		Automédication		F	%
	F	%	F	%		
<b>Masculin</b>	37	48,05	58	78,38	95	62,92
<b>Féminin</b>	40	51,95	16	21,62	56	37,08
<b>Total</b>	77	100	74	100	151	100

Les prescriptions ont été les plus représentées chez le sexe féminin avec 51,95% et l'automédication était en faveur du sexe masculin avec 78,38%. La différence était

statistiquement significative ( $\chi^2=14,87$  p=0,00)

**Tableau 15: Modalité de dispensation de CTA selon la tranche d'âge à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Tranche d'âge	Mode d'obtention				Total	
	Prescription		Automédication		F	%
	F	%	F	%		

Moins de 18 ans	46	59,74	10	13,51	56	37,08
[18-35]	19	25,67	22	29,72	41	27,15
>35 ans	12	15,58	42	56,76	54	35,76
Total	77	100	74	100	151	100

Les patients âgés de moins de 18 ans étaient les plus représentés soit 59,74% dans les prescriptions et quant à l'automédication ils étaient de l'ordre de 56,76 % avec âgés supérieur à 35 ans.

**Tableau 16: Nature de la CTA selon la modalité de dispensation à l'officine Dana de Niono d'Avril à Juillet 2010.**

Nature de la CTA	Mode d'obtention				Total	
	Prescription		Automédication		F	%
	F	%	F	%		
DCI	10	12,98	14	18,91	24	15,89

Spécialité	67	87,02	60	81,09	127	84,11
Total	<b>77</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>100</b>	<b>151</b>	<b>100</b>

---

Nous constatons que les CTA de spécialité étaient les plus utilisés avec 84,11%.

La différence statistiquement était non significative ( $\chi^2 = 0,993$  ;  $p=0,319$ )



## **4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

---

### **4.1 Caractéristiques des clients:**

#### ➤ **Sexe :**

Les patients de sexe féminin avaient une plus grande représentativité avec 40 cas soit **51,95%** en ce qui concerne la présentation d'une ordonnance. Cela pourrait s'expliquer par le fait que ce sont les femmes qui se rendent le plus souvent dans un centre de santé ou qui accompagnent généralement les enfants en consultation. Ce résultat se rapproche de celui rapporté par Dembélé en 2008 qui était de **52,3%** [16]

Pour l'automédication, ce sont les hommes qui sont les plus représentés avec 58 cas soit **78,38%**, on pourrait expliquer par le fait qu'étant chefs de famille, ils se doivent dans un bref délai de régler les problèmes de santé de leur famille. Il paraissait alors plus facile pour eux d'aller directement dans une officine plutôt que de passer d'abord dans un centre de santé. Ce pourcentage que nous avons enregistré est proche de celui rapporté par Sylla, qui avait enregistré **73,5%** [17].

➤ **Age :**

Pour la présentation d'une ordonnance, la tranche d'âge la plus représentée était les moins de 18 ans avec **59,74%**. Ce pourcentage élevé peut s'expliquer par le fait que les patients de cette tranche d'âge n'ayant pas d'argent doivent présenter une ordonnance à celui ou celle qui doit leur payer les médicaments. En ce qui concerne l'automédication, ce sont les plus de 35 ans avec **56,76%** suivi de la tranche 18-35 ans avec **29,72%** qui sont les plus représentés. On pourrait expliquer par le fait que les patients de plus de 35 ans pouvant subvenir eux mêmes à leur besoin ne voyaient pas l'intérêt d'une consultation médicale alors qu'ils peuvent se rendre directement dans une officine.

**4.2. Caractéristiques des médicaments dispensés :**

La combinaison « artémether + luméfantrine » a été la plus dispensée avec **41,72%**. Ceci pourrait s'expliquer par la disponibilité des formes pédiatriques et adultes dans cette combinaison.

Au cours de notre étude, les spécialités représentaient 127 CTA dispensées soit **84,11%** contre 24 pour les formes DCI soit **15,89%**. Ce constat serait attribuable au fait que les spécialités bien que chères sont les plus disponibles sur le marché, elles pourraient être considérées par la population comme étant les plus efficaces, les mieux tolérées. En effet, dans le cadre de l'automédication ce sont les spécialités qui ont été les demandées avec **81,09%** au cours de notre étude.

Les comprimés ont été les plus utilisés dans 132 cas soit un pourcentage de **87,42%**. Ce taux élevé pourrait s'expliquer par la disponibilité des formes pédiatriques et adultes.

#### **4.3 Conditions de dispensation :**

Dans l'ensemble, ce sont les vendeurs qui ont exécuté **56,95%** des délivrances de médicaments contre **39,74%** pour les stagiaires et **3,31%** pour le pharmacien. Cela est fait que ce sont les vendeurs qui sont les plus fréquents à l'officine.

Ce résultat est différent à l'étude réalisée par Diarra en 2003 qui a observé que **54,6%** des délivrances étaient exécutées par les pharmaciens titulaires [18].

Nous avons observé à la fin de notre étude que **19,87%** des délivrances étaient effectuées sans conseil. Ce phénomène pourrait s'expliquer par un afflux de patients dans l'officine débordant souvent le personnel qui ne se prête plus à une explication du produit délivré, mais aussi par l'impatience des patients à attendre les explications.

#### **4.5 Analyse des prescriptions et de l'automédication :**

Au cours de notre étude, nous avons recensé 77 ordonnances soit **50,99%** contenant au moins un CTA et 74 cas d'automédication de CTA soit **49,01%**.

Ces taux sont pratiquement identiques et s'expliquent par le fait que tout le monde connaît aujourd'hui les symptômes du paludisme, il est donc devenu plus facile pour les patients de se

rendre directement dans une officine. Le fait qu'à Niono le paludisme représente la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité et toute fièvre ou malaise pourrait être attribué ou considéré pour le paludisme.

Le dosage du médicament prescrit était précisé dans **49,35%** des cas et le poids du patient dans **42,86%**. Ce mode de prescription rend considérablement difficile l'acte de dispensation et peut relever d'une négligence ou d'une méconnaissance de la part de ces prescripteurs. Le dispensateur pourra effectuer

un contrôle avant la délivrance du médicament si toutes les informations utiles figurent sur l'ordonnance. Konaté dans son étude avait observé que sur **62,71%** des ordonnances, le dosage était précisé [19], mais à l'époque Konaté avait travaillé sur les antipaludiques de façon globale.

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## ***5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS***

---

### **5.1 Conclusion**

Nous avons mené une étude, qui avait pour objectif général étudié la dispensation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans une officine privée de Niono. Au terme de cette étude :

Les CTA étaient dispensés sur prescription dans 50,99% contre 49,01% d'automédication. Les sujets de sexe féminin se présentent le plus souvent avec une ordonnance pour obtenir leur CTA. Les plus de 35 ans se procuraient les CTA par automédication.

La majorité des ordonnances soit **50,65%** ne comportaient pas le dosage des produits.

Parmi les CTA les plus utilisés, c'est la combinaison « Artemether + Luméfantrine » qui est la plus dispensée avec **41,72%**, notamment sous forme de comprimé.

Les CTA ont été majoritairement dispensés en spécialité et la durée du traitement était précisée avec **89,61%**.

Les pratiquants de l'automédication aux CTA ignoraient les dangers liés à cette pratique.

Les résultats obtenus indiquent que l'automédication par les CTA est fréquemment pratiquée et cela interpellent les agents de santé sur la sensibilisation de la population aux dangers éventuels de l'apparition de résistance aux CTA.

## **5.2Recommandations**

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

### **A l'endroit des patients :**

- Eviter toute prise de CTA en automédication et de se limiter à la durée du traitement.
- Respecter les conseils donnés par les pharmaciens dispensateurs pour ce qui concerne l'utilisation de ces produits.

### **A l'endroit des prescripteurs :**

- Respecter les principes d'une bonne prescription qui est sensée comporter les paramètres suivants : identification du prescripteur (nom, adresse), identification du malade (nom, prénom, âge, et poids), identification du médicament (dénomination, forme, posologie et mode d'emploi), et la date de la prescription

### **Aux autorités compétentes :**

- Inviter les prescripteurs à observer les dispositions de l'arrêté n°91-4318/MSSPA/Cab du 03 Octobre 1991 fixant les modalités d'organisation de l'exercice privé des professions sanitaires dans le secteur pharmaceutique et d'opticien Lunetier.
- Prendre conscience de la faible disponibilité des CTA sous formes générique sur le marché et prendre des mesures y remédier.
- Sensibiliser la population sur les dangers liés à l'automédication par CTA.

### **Pharmaciens dispensateurs**

- Encourager les patients à fréquenter centres de santé.
- Eviter de dispenser les CTA sans raison clinique valable.
- D'être plus présents dans les officines.

- Sensibiliser les vendeurs sur les dangers de l'automédication aux CTA.
- Rappeler aux dispensateurs que les conseils associés à la délivrance sont le gage d'une bonne observance thérapeutique.

### **A l'ordre des Pharmaciens**

- Veiller aux respects de la législation

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



---

---

## **6-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

1. Formation des cadres de la santé à l'application de la politique des médicaments essentiels en générique et au recouvrement des couts dans le cadre de l'initiative de Bamako, *septembre 1996*.

2. Médicaments et santé publique 26 QDSP N°27juin 1999

3. <http://cyberpharmacie.free.fr/palu.htm> : visite le 03 Mars 2010

### **4. AMADOU KOITA**

Etude de la prescription et de la consommation des médicaments en médecine d'entreprise à manantali de 2009-2010.

*Thèse, Médecine, Bamako, 2010 pages 1*

### **5. UBERTINE N N.**

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.

6. Programme National de Lutte contre le Paludisme, politique nationale de lutte contre le paludisme. Bamako, Mali 2009

7. <http://cours-de-medicine.medsante.com/infectieux/paludisme.htm> : visité le 04 mars 2010.

8. Médicaments Essentiels : le point n° 19-1995.

### **9. Balla Fatogoma COULIBALY**

Prescription et disponibilité des CTA au csref au centre Catholique de Kati

*Thèse de Pharmacie 2007-2008 ; page 31 ; n 08 P : 61*

### **10. WHO/CDS/RBM/2001-35**

Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques ; rapport d'une consultation technique de l'OMS. 04 et 05 avril 2001.

### **11. OMS**

L'utilisation des antipaludiques.

Rapport d'une consultation informelle de l'OMS

### **12. OMS**

L'utilisation des antipaludiques.

Rapport d'une consultation informelle de l'OMS.

*13 et 17 novembre 2000.*

13. [http://www.cite-sciences.fr/outre-mer/OUTREMER/RECHERCHES/recherches\\_4\\_p.htm](http://www.cite-sciences.fr/outre-mer/OUTREMER/RECHERCHES/recherches_4_p.htm)

*visité le 12 Novembre 2011*

14. **COURS DE CHIMIE THERAPEUTIQUE 2005-2006.**

15. **MACE Gordon, GUIDE D'ELABORATION D'UN PROJET DE RECHERCHE** 2<sup>ème</sup> édition Paris Bruxelles De Boeck université 1997 p.79-89.

**16. Kadiatou D.DEMBELE**

Fréquence de prescription des antipaludiques dans le Cs réf de Kati.

**17. Sidibé Hatmata Sylla**

Contribution à l'analyse de l'automédication avec les antipaludiques au niveau des officines dans le district de Bamako.

*Thèse en pharmacie 2008.*

**18. OUMAROU Garba Mamata**

Contrôle de qualité de certains antiparasitaires (Métronidazole, Mébendazole, Niclosamide, Praziquantel) au Laboratoire National de la Santé.

*Thèse pharmacie Bamako, 2003, 77 pages n°42*

**19. M. Diaby :**

Etude de la prescription, de la délivrance et perceptive de mise en place d'un système de pharmacovigilance dans le district de Bamako.

*Thèse pharmacie Bamako 2004*

**20. Koni TRAORE**

Les Urgences obstétricales au Centre de Santé de Référence

(Cs réf) de Niono

*Thèse Médecine Bamako 2009*

# ANNEXES

## ***6. FICHE SIGNALÉTIQUE***

---

**Nom** : COULIBALY

**Prénom** : Benjamé

**Téléphone** : (+223) 65 56 79 73 ou (+223) 76 16 28 17

**E-mail** : [coulibalybenjamé64@yahoo.fr](mailto:coulibalybenjamé64@yahoo.fr)

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

**Titre de la thèse** : Etude de la dispensation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans une officine de pharmacie à Niono « cas de l'officine Dana ».

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (F.M.P.O.S).

**Secteur d'intérêt** : Pharmacie, Santé publique.

**Résumé** :

Notre étude a concerné la dispensation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine afin d'aboutir à des propositions d'éléments permettant une amélioration de l'utilisation rationnelle de ses molécules. En effet 77 ordonnances ont été exécutées de même que 74 cas d'automédication de ses molécules. Environ **50,65%** des ordonnances prescrites ne comportaient pas le dosage des CTA, **95,95%** des demandeurs ne considéraient pas dangereux de faire l'automédication par les CTA

L'automédication est fortement pratiquée sur les CTA, cela comporte des risques notamment le non respect de la posologie. «L'Artemether + Luméfantrine » est la combinaison la plus dispensée, notamment sous de forme comprimé. La majorité des patients traités par les CTA était non hospitalisé.

**Mots clés** : CTA ; Prescription ; Automédication ; Dispensation ; Officine

## ***I-ANNEXES***

---

<b>Annexe 1 : FICHE D'ENQUETE I</b>
-------------------------------------

**Titre :** Consommation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans une officine à Niono. « Cas de l'officine Dana »

**FICHE PRESCRIPTION**                      IDENTIFIANT .....

HOSPITALISE :

OUI [ ]            NON [ ]

**INFORMATIONS INSCRITES SUR LA PRESCRIPTION**

SEXE : M [ ]                      F [ ]

AGE EN ANNEE :..... POIDS EN KG.....

NOM ET ADRESSE DU PRESCRIPTEUR :

OUI [ ] NON [ ]

DATE DE PRESCRIPTION :

OUI [ ] NON [ ]

POSOLOGIE :

OUI [ ] NON [ ]

MODE D'EMPLOI :.....

QUANTITE : .....

DUREE DE TRAITEMENT EN JOURS : .....

MEDICAMENTS PRESCRITS :.....

TYPE DU CTA	NOM	FORME	DOSAGE	COUT
DCI				
SPECIALITE				

ATTITUDE DU DISPENSATEUR : .....

STATUT DU DISPENSATEUR : DOCTEUR [ ] Interne [ ]

VENDEUR [ ]



**Annexe 2 : FICHE D'ENQUETE II**

# FICHE D'AUTOMEDICATION

Date : ..... / 2010

IDENTIFIANT..... PROFESSION.....

SEXE :

M [ ] F [ ]

AGE EN ANNEE.....

## STATUT MATRIMONIAL

Marié [ ], Célibataire [ ], Divorcé [ ]

TAILLE DE LA FAMILLE.....

## MEDICAMENT DEMANDES

NOM	FORME	QUANTITE	DOSAGE	COUT
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				

NOMBRE DE MEDICAMENT : [ ]

MOTIFS DE LA DEMANDE DE CTA : .....

LA PRISE DE MEDICAMENT ENTRAINE-T-ELLE DES DANGERS ?

OUI [ ] POURQUOI.....

NON [ ] POURQUOI.....

STATUT DU DISPENSATEUR.....

DOCTEUR [ ]

INTERNE [ ]

VENDEUR [ ]

LE DISPENSATEUR A-T-IL DISPENSE LE MEDICAMENT SANS CONSEIL ?

OUI [ ]

NON [ ]

## **U. 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 la 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 consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**JE LE JURE**