

**ÉCOLE RÉGIONALE POST-UNIVERSITAIRE D'AMÉNAGEMENT ET DE  
GESTION INTÉGRÉS DES FORÊTS ET TERRITOIRES TROPICAUX (ÉRAIFT)**

et

**UNIVERSITE DE LIEGE (ULIEGE)**

---

**Thèse de doctorat en cotutelle**

*Présentée et défendue en vue de l'obtention des grades de Docteur en:*

- *Aménagement et gestion Intégrés des Forêts et Territoires tropicaux (ÉRAIFT)*
- *Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques*

**Investigation de l'accès à des plantes médicinales et des  
médicaments antipaludiques de qualité en territoires  
périurbains de Kinshasa**

**Par**

**MAVUNGU LANDU Don Jethro**

Médecin spécialiste en Santé Publique

**Membres de jury :**

*Membres effectifs*

KAYEMBE NTUMBA Jean-Marie (UNIKIN, Professeur Ordinaire), Président

MARINI DJANG'EING'A Roland (UNIKIS, Professeur), Secrétaire

FREDERICH Michel (ULiège, Professeur), Promoteur

MANZAMBI KUWEKITA Joseph (ISTM, Professeur Ordinaire), Co-promoteur

LOSIMBA LIKWELA Joris (UNIKIS, Professeur)

*Membres suppléants*

MATE MWERU Jean-Pierre (UNIKIS, Professeur Ordinaire)

HUBERT Philippe (ULiège, Professeur Ordinaire)

**Année académique 2019-2020**

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES</b> -----	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> -----	<b>8</b>
<b>RESUME</b> -----	<b>12</b>
<b>ABSTRACT</b> -----	<b>14</b>
<b>LISTES DES ABREVIATIONS</b> -----	<b>16</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS</b> -----	<b>20</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> -----	<b>24</b>
<b>1. INTRODUCTION GENERALE</b> -----	<b>25</b>
1.1. LE PALUDISME DANS LE MONDE-----	25
1.1.1. <i>Epidémiologie</i> -----	26
1.1.2. <i>Agents-clés dans la malaria</i> -----	28
1.1.2.1. L'agent causal : Le <i>Plasmodium</i> -----	28
1.1.2.2. L'hôte intermédiaire : l'homme -----	34
1.1.2.3. L'agent vecteur : l'anophèles -----	34
1.1.3. <i>Le mode de transmission</i> -----	36
1.1.3.1. Influence de l'urbanisation sur la transmission du paludisme -----	36
1.1.4. <i>Physiopathologie</i> -----	37
1.1.5. <i>Aspect clinique</i> -----	38
1.1.5.1. Diagnostic -----	40
1.1.5.2. Prise en charge -----	41
1.1.5.3. Principe du traitement de la malaria proprement dit -----	41
1.1.6. <i>Les interventions de la lutte antipaludique</i> -----	42
1.1.6.1. Approche préventive -----	43
1.1.6.2. Approche curative -----	44
1.1.7. <i>Menaces de la lutte antipaludique</i> -----	49
1.1.7.1. Résistances -----	49
1.1.7.2. Accès aux produits antipaludiques -----	51
1.1.8. <i>Nouvelles initiatives dans la lutte contre le paludisme</i> -----	52
1.1.9. <i>Interaction (synergie/antagonisme) entre les médicaments antipaludiques</i> -----	53

1.1.9.1. Pertinence des interactions médicamenteuses (synergie/antagonisme) avec le traitement clinique et la prophylaxie du paludisme	53
1.1.9.2. Analyse des interactions médicamenteuses antipaludiques (synergie/antagonisme)	53
1.1.10. Conclusion	59
1.2. LEGISLATION ET REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUES DANS UN CONTEXTE DE CRIME PHARMACEUTIQUE INTERNATIONAL	60
1.3. LA REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO	69
1.3.1. Contexte national	69
1.3.1.1. Situation géographique	69
1.3.1.2. Situation sociodémographique	70
1.3.1.3. Dynamique de l'urbanisation	71
1.3.1.4. Situation économique et financière	72
1.3.1.5. Situation politico-administrative	73
1.3.1.6. Etat de santé de la population	74
1.3.2. Organisation et fonctionnement du système de santé congolais	74
1.3.2.1. Infrastructures sanitaires	75
1.3.2.2. Ressources humaines du secteur de la santé	76
1.3.2.3. Organisation de l'offre des soins	77
1.3.3. Approvisionnement et disponibilité des médicaments en RDC	80
1.3.3.1. Chaîne d'Approvisionnement des médicaments	80
1.3.3.2. Disponibilité des médicaments dans les structures sanitaires	82
1.3.4. La Médecine traditionnelle	83
1.3.4.1. Historique de la Médecine traditionnelle en RDC	83
1.3.4.2. Intégration de la médecine traditionnelle dans le système de santé	84
1.3.5. Paludisme en République Démocratique du Congo	89
1.3.5.1. Epidémiologie du Paludisme	89
1.3.5.2. Organisationnelle de la lutte contre le paludisme	92
1.3.5.3. Evolution des cas et décès imputables au paludisme	95
1.3.5.3. Paludisme chez les personnes vulnérables : enfants de moins de 5 ans et femmes enceintes	97
1.3.5.4. Défis du PNLP	99
1.4. CARACTERISTIQUES DE LA VILLE DE KINSHASA	101
1.4.1. Extension de la ville de Kinshasa	101

1.4.2. Les territoires périurbains de Kinshasa -----	102
1.4.3. Organisation sanitaire de la ville de Kinshasa -----	104
1.4.4. Infrastructures sanitaires de Kinshasa -----	105
1.4.5. Paludisme à Kinshasa -----	106
1.4.6. Disponibilité des médicaments antipaludiques à Kinshasa -----	107
1.4.7. Les pharmacies et médicaments à Kinshasa -----	109
1.4.8. Plantes médicinales EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE Kinshasa -----	109
1.5. AMENAGEMENT INTEGRES DU TERRITOIRE ET APPROCHE SYSTEMIQUE -----	110
1.5.1. Le territoire, un système global -----	110
1.5.2. L'aménagement intégré du territoire -----	111
1.5.3. Place de l'approche systémique dans l'étude des territoires périurbains -----	112
1.6. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DU TRAVAIL -----	112
1.7. OBJECTIFS DU TRAVAIL -----	115
1.8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (1) -----	116
<b>2. DETERMINANTS DE L'ACCES A DES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES DE QUALITE EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINSHASA -----</b>	<b>127</b>
2.1. AVANT-PROPOS -----	127
2.2. DESCRIPTION DES QUATRE ZONES DE SANTE DES TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINSHASA -----	128
2.3. LES DETERMINANTS DE L'ACCES A DES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES DE QUALITE EN TERRITOIRES PERIURBAINS AFRICAINS : RESULTATS D'UNE ENQUETE MENEES A KINSHASA (CONGO). -----	140
2.3.1. Introduction -----	141
2.3.2. Matériel et méthodes -----	144
2.3.2.1. Caractéristiques de l'étude -----	144
2.3.2.2. Méthodologie d'échantillonnage et de collecte des données -----	145
2.3.2.3. Critères d'inclusion et de non inclusion -----	147
2.3.2.4. Analyses -----	147
2.3.2.5. Considérations éthiques -----	148
2.3.3. Résultats -----	148
2.3.3.1. Existence de l'autorisation d'ouverture et d'exploitation -----	148
2.3.3.2. Insécurité et érosion -----	149
2.3.3.3. Profil des vendeurs -----	150

2.3.3.4. Distance entre le ménage du consommateur et le lieu de vente-----	151
2.3.3.5. Respect des recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme -----	153
2.3.3.6. Statut d'homologation des antipaludiques -----	154
2.3.4. <i>Discussion</i> -----	157
2.3.4.1. Existence de l'autorisation d'ouverture du Ministère de la santé-----	157
2.3.4.2. Insécurité et érosion des ravins -----	157
2.3.4.3. Profil des vendeurs -----	158
2.3.4.4. Distance entre le ménage du consommateur et le lieu de vente-----	159
2.3.4.5. Respect des recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme -----	159
2.3.4.6. Homologation des antipaludiques par l'Autorité Nationale de Réglementation -----	160
2.3.5. <i>Conclusion</i> -----	161

### **3. QUALITE ET CONDITIONS DE CONSERVATION DES MEDICAMENTS**

#### **ANTIPALUDIQUES EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINSHASA ----- 168**

3.1. AVANT-PROPOS-----	168
3.2. QUALITY OF ANTIMALARIALS IN KINSHASA PERI-URBAN AREAS WITH REGARDS TO THE LOCAL PHARMACEUTICAL LEGISLATION AND REGULATION-----	169
3.2.1. <i>Introduction</i> -----	170
3.2.2. <i>Materials and methods</i> -----	171
3.2.2.1. Study setting-----	171
3.2.2.2. Sampling and data collection -----	172
3.2.2.3. Analyses -----	176
3.2.2.4. Ethical considerations-----	177
3.2.3. <i>Results</i> -----	177
3.2.3.1. Interviews and desk reviews -----	177
3.2.3.2. The best-selling and most consumed antimalarials -----	178
3.2.3.3. Quality of antimalarials and registration status-----	180
3.2.3.4. Characteristics of pharmaceutical establishments-----	186
3.2.4. <i>Discussion</i> -----	189
3.2.4.1. Interviews and desk reviews -----	189
3.2.4.2. The most frequently sold and most used antimalarials-----	189

3.2.4.3. Quality of antimalarials and registration status-----	190
3.2.4.4. Characteristics of pharmaceutical establishments-----	191
3.3. REFERENCES (3)-----	192
<b>4. PLANTES MEDICINALES ANTIPALUDIQUES DE KINSHASA ET LEUR UTILISATION CONCOMITANTE AVEC DES MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES -----</b>	<b>196</b>
4.1. AVANT-PROPOS-----	196
4.2. CONSOMMATION DES REMEDES ANTIPALUDIQUES EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINSHASA -----	197
4.3. PLANTES MEDICINALES ANTIPALUDIQUES ETUDIEES -----	200
4.3.1. <i>Constat lors des enquêtes ethnobotaniques : grandes distances à parcourir pour récolter les plantes suite à l’anthropisation -----</i>	<i>200</i>
4.3.2. <i>Informations sur les plantes médicinales étudiées-----</i>	<i>201</i>
4.3.2.1. <i>Quassia africana</i> (Baill.) -----	201
4.3.2.2 <i>Morinda morindoides</i> (Bak.) Midne-Redhead -----	202
4.3.2.3. <i>Cymbopogon citratus</i> (D.C.) Stapf-----	202
4.3.2.4. <i>Garcinia kola</i> (Haeckel) -----	203
4.3.2.5. <i>Morinda lucida</i> (Benth)-----	203
4.3.2.6. <i>Rauvolfia vomitoria</i> (Afzel)-----	204
4.3.2.7. <i>Annona senegalensis</i> Aut. Non pers -----	204
4.3.2.8. <i>Uvaria poggei</i> -----	204
4.3.2.9 <i>Heinsia crinita</i> (Afzel.) G.Taylor -----	205
4.3.2.10. <i>Rauvolfia mannii</i> (K. Schum) -----	205
4.3.2.11. <i>Tylophora sylvatica</i> Desne-----	205
4.4. ANTIMALARIAL HERBAL MEDICINES USED IN KINSHASA AND THEIR CONCOMITANT USE WITH ANTIMALARIAL DRUGS: <i>IN VITRO</i> ACTIVITY AND POTENTIAL SYNERGISM.-----	206
4.4.1. <i>Introduction -----</i>	<i>207</i>
4.4.2. <i>Materials and methods -----</i>	<i>208</i>
4.2.2.1. Study design -----	208
4.2.2.2. The investigation team -----	208
4.2.2.3. Sampling, data collection and plant material collection -----	208
4.2.2.4. Analyses-----	210
4.2.2.5. Ethical considerations -----	210

4.2.2.6. Plant material-----	211
4.2.3. Results -----	213
4.2.3.1. Characteristics of the sample-----	213
4.2.3.2. Top-selling antimalarial herbal medicines -----	213
4.2.3.3. Antiplasmodial activity of the 33 extracts tested on the <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 strain-----	217
4.2.3.4. Concomitant use of herbal medicines and antimalarial drugs-----	2
4.2.3.5. Interaction between quinine and plant extracts-----	2
4.2.4. Discussion-----	5
4.2.4.1. Top-selling antimalarial herbal medicines in Kinshasa -----	5
4.2.4.2. Antiplasmodial activity of the 33 extracts tested on the <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 strain-----	5
4.2.4.3. Concomitant use of herbal medicines and antimalarial drugs-----	10
4.2.4.4. Interaction test between herbal medicines and antimalarial drugs-----	10
4.2.5. Conclusion -----	11
4.5. REFERENCES (4)-----	12
<b>5. DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES-----</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE (5) -----</b>	<b>34</b>
<b>6. ANNEXES -----</b>	<b>37</b>

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont premièrement à l'endroit de mon promoteur, le Professeur Michel Frédérich, qui a accepté volontiers de transformer un Médecin spécialiste en santé publique en un chercheur en sciences biomédicales et pharmaceutiques. Sa rigueur, sa patience, sa disponibilité, sa diligence et son ouverture d'esprit m'ont permis de m'épanouir dans ce nouveau monde. Grâce à son coaching, nous avons pu relever le défi de l'approche systémique en santé qui consiste à décrire un problème de santé de manière holistique et de proposer des solutions pratiques pouvant servir d'outil d'aide à la décision aux autorités politiques et sanitaires.

Je remercie mon Co-promoteur, le Professeur Joseph Manzambi, d'abord pour son appui au choix porté sur moi pour la réalisation du présent sujet de thèse et ensuite pour son encadrement en Santé Publique et la confiance qu'il a placée en ma modeste personne en me confiant ses étudiants pour réaliser les enquêtes de terrain. Grâce à sa remise en question, notre travail a fourni de précieuses informations sur la problématique de l'accès aux remèdes antipaludiques. J'exprime ma gratitude au Président de mon comité de thèse, le Professeur Philippe Hubert qui, non seulement a accepté de présider ledit comité pendant toutes ces années, mais a également rendu disponible le laboratoire de Chimie analytique dont il est le Chef de service pour les analyses de mes échantillons de médicaments antipaludiques.

Je remercie le Professeur Roland Marini, d'abord pour la coordination du processus de contrôle qualité de médicaments antipaludiques, partant de la collecte des échantillons jusqu'à leur analyse. Et ensuite pour la confiance qu'il a placée en moi en me confiant l'encadrement de Sophie Liégeois pour son mémoire de Master en Santé Publique. Et au-delà d'être membre de mon comité de thèse, le Professeur Roland Marini a joué le grand rôle d'accompagnement et de soutien de ma famille pendant toute la sombre période de ma maladie. Je lui en resterai toujours reconnaissant.

Je tiens à remercier le Professeur Jean Marie Kayembe, d'avoir accepté d'être le Président de mon Jury de thèse. Son soutien indéfectible et ses conseils pertinents prodigués depuis le début de mes recherches ont fort marqué mon esprit.

Je remercie également le Professeur Joris Losimba Likwela d'avoir accepté d'être membre de mon jury, lui qui, en sa qualité de Directeur du PNLIP, consacrait toujours du temps pour suivre mes présentations des résultats et me prodiguer des conseils.

Je présente mes remerciements à toute l'équipe du laboratoire de Pharmacognosie pour l'accueil sympathique qui m'a été réservé, la bonne ambiance de travail qui a régné et la disponibilité de tout un chacun afin de me faire découvrir le monde de la pharmacognosie. Je remercie particulièrement les Professeurs Luc Angenot et Monique Tits pour les échanges fructueux que nous avons souvent eu sur le paludisme, le Dr. Olivia Jansen qui a été mon guide dans la préparation des échantillons et les tests d'activité antiplasmodiale ainsi que pour le temps consacré à l'organisation des séances de travail pour discuter sur mes résultats. Je remercie aussi le Dr Allison Ledoux avec qui j'ai beaucoup partagé sur ma culture et qui m'a consacré de son temps pour la réalisation de mes tests d'activité antiplasmodiale, le Professeur Pascal Tshisekedi pour ses conseils dans la réalisation des CCM, Delphine Etienne pour son accompagnement lors de la préparation des échantillons par lyophilisation et Pauline Desdemoustier pour tous les échanges et surtout sa contribution dans la réalisation des isobogrammes.

Je remercie les membres de l'équipe du laboratoire de chimie analytique, notamment Nicodème Kalenda et Patient Ciza pour leur contribution dans le contrôle qualité des échantillons de quinine.

Je remercie les membres du laboratoire de l'analyse des médicaments de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Kinshasa, notamment le Professeur Jérémie Mbinze pour sa contribution dans le contrôle qualité des échantillons de la combinaison artémether-luméfantine grâce à l'équipement reçu du projet PIC entre l'UNIKIN et l'ULiège.

Mes remerciements s'adressent également à toute l'équipe de la Plateforme de la Coopération au Développement (PACODEL) pour la confiance mise en ma modeste personne, l'appui tant matériel que financier et les échanges qui étaient riches en information. Tout particulièrement, je remercie le Professeur Jan Bogaert pour son attitude paternelle et la motivation qu'il m'a transmise.

Que Mesdames Christine Dasnoy, Isabelle Seynave, Patricia Petit, Françoise Navez, Boutheina Ben Lamine et Monsieur Pierre Dégé trouvent ici l'expression de toute ma reconnaissance pour leur accompagnement soutenu et leur regard attentionné au moindre de mes soucis.

Je remercie toute l'équipe de l'Ecole Régionale Postuniversitaire d'Aménagement et de Gestion intégrés des Forêts et Territoires tropicaux (ERAIFT), en particulier le Directeur Baudouin Michel, dont la capacité managériale et la maîtrise de l'approche systémique a permis à ce projet de prendre forme et d'être réalisable à Kinshasa, le Professeur Jean Pierre Mate dont le suivi soutenu en sa qualité de SAR a été d'une grande importance et dont la disponibilité comme membre de mon jury m'a fort marqué, le Docteur Isaac Diansambu pour ses orientations

précieuses sur les enquêtes de terrain et son encadrement, Monsieur Hervé Mishidi pour son assistance technique et son amitié, les Mamans Aimé Luzingu, Valentine Munzamba et Marie-José Matumbu pour leur sollicitude et encadrement pour mon intégration sociale dans la grande famille de l'ERAIFT.

Je remercie l'équipe de la Plateforme Afrique central pour son appuis technique efficace, particulièrement la Docteure Lucille Gretry pour son intervention dans la formation des enquêteurs à l'ISTM, ses multiples conseils et orientations notamment sur l'utilisation de Kobo toolbox comme outil de collecte des données, Monsieur Mineze Kwete pour son pragmatisme et sa disponibilité notamment pour la traduction de mes articles et travaux scientifiques en anglais.

Je remercie la Délégation Générale Wallonie-Bruxelles à Kinshasa par le truchement de Madame Kathryn Brahy pour m'avoir accordé une bourse complémentaire qui m'a permis d'atteindre rapidement mes objectifs de terrain.

Je remercie les étudiants de deuxième Licence Santé Publique, 2017-2018 option Santé Communautaire de l'Institut Supérieur des Techniques Médicales (ISTM) qui m'ont accompagné pour la réalisation des enquêtes de terrain particulièrement Léon Senga et Marlène Olenga et ceux qui ont accepté de superviser les enquêtes, en l'occurrence Nadine Mayoka, Abigael Wonya, Fabrice Bongongo et Constantine Semba.

Je remercie tous mes amis avec qui j'ai partagé des moments difficiles. Je pense particulièrement à Christian Bongo-Pasi Nswe pour son dévouement, son accompagnement désintéressé tout au long de cette aventure, son apport technique d'infographie et nos échanges enrichis par son choix de mener la recherche sur le paludisme. A Adèle Aluma Daleke Lisi pour sa complicité et ses encouragements ainsi qu'à Jean Serge Kitsisa pour son hospitalité, son pragmatisme et son soutien, je dis sincèrement merci.

J'exprime aussi ma reconnaissance à l'endroit des personnes ci-après : - Evans Budimunda pour l'apport de son expertise dans la conception, la réalisation des enquêtes en santé et la gestion des données ; - Charlot Mikobi Mikobi pour sa disponibilité et le partage de ses connaissances profondes sur les plantes médicinales et la Médecine traditionnelle Congolaise ; - Fabrice Imbe, Alain Nkumbi Labats, Danny Olish Akas, Joe Makengo Saya, Patrick Tshishimbi wa Tshishimbi et James Mukadi pour les conseils, le partage et le temps de détente passé ensemble ; - Enfin Rachel Andrix pour son attention soutenue et ses repas chauds.

Je tiens à témoigner de ma gratitude à ma chère Monique Jocelyne Kasongo pour sa grande capacité d'absorption, sa compréhension, sa patience et sa présence qui a tout rendu possible.

Je remercie toute ma famille avec laquelle nous construisons ce grand projet humanitaire pour avoir rendu utiles et agréables mes séjours tant en République Démocratique du Congo qu'en Belgique. Merci principalement à mon Papa, André César Mavungu ma Tsakala qui, en dépit de son rôle actif de père, a toujours été mon modèle de travail et m'a transmis ses compétences en communication et plaidoyer dès mon jeune âge ainsi qu'à ma tendre mère Rose Ndembe Nsasi qui m'a initié dans la pratique de la phytothérapie et a été la principale source d'inspiration dans mon choix du cursus de la Médecine et de cette thématique de recherche. Merci aux couples Declerc Mavinga et Liliane Mavungu, Fabrice Vandermesse et Solange Mavungu, Raphael Emile Joseph Jassogne et Rachel Mavungu pour leur disponibilité, leur hospitalité et leur soutien tant matériel, financier que spirituel pendant toutes ces années d'études. Merci à Pyttschou Vangu Mavungu le seul frère que j'ai pour son soutien indescriptible, ses conseils et sa présence permanente.

Je remercie tout particulièrement mes neveux et nièces Carine Nyangi, Priscille Mavinga Nzuzi, Dave Mavinga-ma-Mavinga, Lilian Mavinga Nsasi, Daniel Mavinga, Grâce Mavinga Bueya, Zoe Mavinga, Ruben Vangu, Andy Vangu Mavungu, Rosina Vandermesse, Renelle Vandermesse et Uriel Emile César Louis Jassogne. Ils ont illuminé ma vie en faisant de moi un oncle et m'ont apporté la bonne humeur pendant ces années de dur labeur.

L'aboutissement de ce travail est le franchissement d'une étape importante dans la réalisation de ce grand projet humanitaire au bénéfice de tous et pour lequel je ne cesserai de rendre grâce au Très Haut pour sa faveur en ma personne. Que la Gloire Lui revienne à Lui seul.

## RESUME

Ce travail a été mené dans l'objectif d'apporter une meilleure compréhension sur l'accès et sur la qualité des plantes médicinales et des médicaments antipaludiques, ainsi que sur les interactions pharmacodynamiques qui pourraient résulter de leur consommation concomitante dans les territoires périurbains de Kinshasa.

La première partie du travail visait à décrire les caractéristiques des territoires périurbains de Kinshasa pouvant conditionner l'accès aux antipaludiques grâce à des enquêtes auprès des établissements pharmaceutiques et auprès des entités sanitaires et administratives de quatre zones de santé (Mont Ngafula 1, Kikimi, Kisenso et N'sele). Sur 196 pharmacies, environ 1% possède une autorisation d'exploitation du Ministère de la Santé, et 37% possèdent celle de la maison communale. Toutes les quatre zones de santé sont concernées par l'insécurité et les érosions à des degrés différents. Les axes routiers regroupent 68,9% de points de vente. Dans 252 pharmacies, les vendeurs ont soit une formation de Médecin dans 1,6% de cas, soit de Pharmacien dans 2,4% de cas, soit d'Infirmier dans 54,8% de cas. Mais ils n'ont aucune formation médicale, voire même aucune instruction dans 41,2% des cas. Les normes et politiques du Programme National de Lutte contre le Paludisme étaient respectées par 12,7% d'acheteurs sans ordonnance et par 57,9% d'acheteurs avec ordonnance, les conseils de 29,8% des vendeurs rencontraient les recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme.

La deuxième partie de ce travail avait pour objectif d'évaluer l'existant pharmaceutique en territoires périurbains de Kinshasa. Les médicaments antipaludiques les plus utilisés ont été identifiés à l'aide d'une enquête auprès des ménages et des établissements pharmaceutiques. Ils ont été ensuite analysés au moyen de méthodes séparatives génériques utilisant la technique de chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur à barrettes de diodes. Le statut d'homologation a été vérifié pour 126 marques de médicaments antipaludiques. Une caractérisation a été effectuée dans 196 établissements pharmaceutiques sur base des normes édictées par le Ministère de la santé. Sur les 75 échantillons analysés, 14 d'entre eux soit 18,7% sont non conformes. Sur 126 marques, 58 d'entre elles soit 46% ne sont pas homologuées et 14,5% ont une licence expirée. Sur les 196 établissements pharmaceutiques, aucun ne réunit l'ensemble des normes minimales édictées par le Ministère de la santé, 48 établissements pharmaceutiques soit 24,5% réunissent les critères de contrôle de la température recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé.

La troisième partie avait pour objectif de valider les habitudes des soins traditionnels antipaludiques à Kinshasa grâce à des enquêtes auprès des vendeurs de plantes et des ménages d'une part, et des analyses sur l'activité antiplasmodiale et l'interaction entre les plantes et les médicaments d'autre part. A Kinshasa, 11 plantes médicinales antipaludiques sont les plus consommées. Treize extraits obtenus à partir de 7 plantes différentes affichent une activité antiplasmodiale ( $CI_{50} < 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ). Quatre espèces ont une activité antiplasmodiale modérée ( $15 \mu\text{g} / \text{ml} < IC_{50} < 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), une espèce a une activité antiplasmodiale prometteuse ( $5 \mu\text{g}/\text{ml} < IC_{50} < 15 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) et deux espèces sont très actives ( $IC_{50} < 5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) et sont les seules pour lesquelles les trois extraits présentent une activité. Cette étude constitue le premier rapport d'activité pour trois plantes. Les analyses d'interactions de trois combinaisons de plantes médicinales avec la quinine révèlent deux combinaisons synergiques qui sont *Morinda morindoides* + Quinine et *Quassia africana* + Quinine, et une combinaison présentant une additivité *Cymbopogon citratus* + Quinine.

## ABSTRACT

This study was conducted with the aim of providing a better understanding of the access to and quality of herbal and antimalarial medicines, as well as the pharmacodynamic interactions that could result from their concomitant use in the peri-urban areas of Kinshasa.

The first part of the study aimed to describe the characteristics of the peri-urban areas of Kinshasa that can influence the access to antimalarials through pharmacy and health and administrative entities surveys within four health areas (Mont Ngafula 1, Kikimi, Kisenso and N'sele). Of the 196 pharmacies, about 1% have an operating license from the Ministry of Health, and 37% have the one from the municipality authority. All four health areas are affected by insecurity and erosion at various degrees and 68.9% of shops operate along the roads. In 252 pharmacies, sellers are either Medical Doctors (1.6% of cases), or Pharmacists (2.4% of cases), or Nurses (54.8% of cases). However, in 41.2% of cases, sellers have no medical training or no education level at all. National Malaria Control Program standards and policies were met by 12.7% of clients without any medical prescription and 57.9% of client with medical prescription, 29.8% of vendors' advices met National Malaria Control Program guidelines.

The second part of this study aimed at evaluating the existing pharmaceutical system in peri-urban areas of Kinshasa. The most widely used antimalarials have been identified using/through household and pharmacy surveys. They were analyzed with generic separation methods using high-performance liquid chromatography technique coupled to a diode-array detector. Registration status has been evaluated for 126 antimalarial brand-names. A characterization was carried out in 196 pharmaceutical establishments on the basis of standards set out by the Ministry of Health. Of the 75 samples tested, 14 (18.7%) were non-compliant. Of 126 brand-names, 58 (46%) were unlicensed and 14.5% had an expired license. Of the 196 pharmaceutical establishments, none met all the Ministry of Health minimum standards, 48 pharmaceutical establishments (24.5%) met the World Health Organisation Guidelines for the Storage of Essential Medicines.

The purpose of the third part was to validate the traditional antimalarial care practices in Kinshasa using plant vendor and household surveys on the one hand, and analyses of anti-plasmodial activity and the interaction between herbal medicines with antimalarial medicines, on the other hand. In Kinshasa, 11 antimalarials are the most used. Thirteen extracts collected

from 7 different plants display anti-plasmodial activity ( $IC_{50} < 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ). Four species show moderate activity ( $15 \mu\text{g} / \text{ml} < IC_{50} < 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), one species shows promising anti-plasmodial activity ( $5 \mu\text{g} / \text{ml} < IC_{50} < 15 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) and two species are very active ( $IC_{50} < 5 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) and are the only ones for which the three extracts have an activity. This study is the first to report the antiplasmodial activity of the three plants. The interaction analyses of the three herbal medicine combinations with quinine reveal two synergistic combinations that are *Morinda morindoides* + Quinine and *Quassia africana* + Quinine, and a combination with *Cymbopogon citratus* + Quinine additivity.

## LISTES DES ABREVIATIONS

1. [<sup>3</sup> H] : Hypoxanthine
2. ACT : Artemisinin-based Combination Therapy
3. ADN : Acide désoxyribonucléique
4. AETD : Common adult equivalent treatment dose
5. AFRO : Bureau Régional de l'Afrique
6. ALMA : Alliance des leaders africains contre la malaria
7. AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
8. ANOFEL : Association Française des Enseignants & Praticiens Hospitaliers titulaires de Parasitologie & Mycologie Médicale
9. ANR : Autorité Nationale de Règlementation
10. GIS: Système d'Information Géographique
11. ART\* : Artémisinine activée
12. AS + SP : Artésunate + Sulfadoxine-Pyriméthamine
13. AS : Aire de Santé
14. ASAQ : Artésunate-Amodiaquine
15. AUDA : African Union Development Agency
16. NEPAD : New Partnership for Africa's Development
17. BCZS : Bureau Central de la Zone de Santé
18. CA : Collection Area
19. CAC : cellule d'Animation Communautaire
20. CC : *Cymbopogon citratus*
21. CCN : Comité Consultatif National
22. CCSC : communication pour le changement social et comportemental
23. CDC : Center for Disease Control
24. CDR : Centrales de Distribution Régionales
25. CEMAC : Communauté Economique et Monétaire des Etats d'Afrique Centrale
26. CEPMON : Centre d'Etude et de Promotions des Médicaments d'Origine Naturelle
27. CH<sub>3</sub> : Méthyl
28. CHX : Cycloheximide
29. CI<sub>50</sub> : Concentration Inhibitrice 50%
30. CNP : Comité National de Pilotage
31. CNT : Conseil National des Tradipraticiens

32. CODESA : comité de développement de l'aire de santé
33. CPT : Conseils Provinciaux des Tradipraticiens
34. CRMTA : Centre de Recherche des Médicaments Traditionnels Améliorés
35. CRPL : Centre de Recherche Pharmaceutique de Luozi
36. CS : Centre de Santé
37. CSU : Couverture Santé Universelle
38. CTA : combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine
39. CTT : Conseils Territoriaux des Tradipraticiens
40. DAF : Direction des Affaires Financières
41. DANTIC : Direction Archives et Nouvelle Technologies de l'Information et Communication
42. DDT : Dichloro-Diphényltrichloroéthane
43. DEEF : Design effect
44. DEG : Diéthylène-Glycol
45. DfID : Departement for International Developpement
46. DHP : Dihydroartémisinine-pipéraqune
47. DMSO: Dimethylsulfoxide
48. DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament
49. DPS : Division Provinciale de la santé
50. DRC : Democratic Republic of the Congo
51. E1 : Enzyme 1
52. E2 : Enzyme 2
53. E3 : Enzyme 3
54. ECZ : Equipe Cadre de Zone de santé
55. EDS : Enquête Démographique et de Santé
56. Epo : Expoxomicine
57. ESRI: Environmental Systems Research Institute
58. FEDECAME : Fédération des Centrales d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels
59. FIC : Concentration Inhibitrice Fractionnaire
60. FRP : Faire Reculer le Paludisme
61. G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
62. GAS : Gestion des Approvisionnement des Stocks
63. HGR : hôpital général de référence

64. HPLC : High-performance liquid chromatography
65. HRP-2 : Histidine Riche en Protéine 2
66. IC : Inhibitory Concentration
67. IC<sub>90</sub> : Inhibitory Concentration 90%
68. ICDRA: International Conference of Drug Regulatory Authorities
69. IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations
70. IGS : Inspection Générale de la Santé
71. IMB: International Business Machines
72. INEAC : Institut National pour l'Étude Agronomique au Congo
73. INERA : National Institute for Research and Studies in Agronomy
74. IPS : Inspection Provinciale de Santé
75. IPTp : Traitement Préventif Intermittent pendant la grossesse
76. IRACM : Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments
77. J.-C : Jésus-Christ
78. LDH : Lactate déshydrogénase
79. MILD : Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à Longue Durée d'Action
80. MM : *Morinda morindoides*
81. MPS : Ministre Provincial en charge de la Santé
82. MT : Médecine traditionnelle
83. MVIP : Programme de Mise en œuvre du Vaccin Antipaludique
84. OMS : Organisation Mondiale de la Santé
85. ONG : Organisation Non Gouvernementale
86. ONRD : Office National de la Recherche et du Développement
87. PCA : Paquet Complémentaire d'Activités
88. PED : Pays En voie de Développement
89. PIB : Produit Intérieur Brut
90. PMA : Paquet Minimum d'Activité
91. PNAM : Programme National d'Approvisionnement en Médicaments essentiels
92. PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme
93. PNMT-PM : Programme National de la Médecine Traditionnelle et des Plantes Médicinales
94. PNUD : Programme des Nations Unies pour le Développement
95. PPN : Politique Pharmaceutique Nationale
96. PRESICODEV : Président du Comité de Développement

97. PSN : Plan Stratégique National
98. QA : *Quassia africana*
99. QN : Quinine
100. RBM : Roll Back Malaria
101. RDC : République Démocratique du Congo
102. Reco : Relais communautaire
103. RTBF : Radiotélévision Belge Francophone
104. SARA : Service Availability Readness Assesment
105. SMS : Short Message Service
106. SNAME : Système National d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels
107. SNIS : Système National d'Information Sanitaire
108. SPH : Splénomégalie Palustre Hyperréactive
109. TDR : Tests Diagnostiques Rapides
110. TPI : Traitement Préventif Intermittent
111. TPU : Territoires périurbains
112. U.KA : Université Notre-Dame du Kasayi
113. UA : Union Africaine
114. UNDP : United Nations Development Programme
115. UNESCO : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
116. US : United States
117. USA : United States of America
118. VIH : Virus d'Immunodéficience Humain
119. Sida : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
120. WHO : World Health Organisation
121. ZS : Zone de Santé
122. FIC : Fractional Inhibitory Concentration

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1-1. Pays avec des cas autochtones de paludisme</i>	26
<i>Figure 1-2 : Distribution des espèces de Plasmodium en fonction de l'hôte</i>	29
<i>Figure 1-3. Répartition géographique du paludisme en fonction du type du plasmodium</i>	30
<i>Figure 1-4. Répartition géographique du vecteur et de l'hôte de Plasmodium knowlesi</i>	31
<i>Figure 1-5. Cycle évolutif de Plasmodium</i>	32
<i>Figure 1-6. Frottis sanguin coloré au Giemsa de globules rouges infectés par le P. falciparum : Gamétocyte et des trophozoïtes en forme d'anneau</i>	33
<i>Figure 1-7. Femelle du genre Anopheles se gorgeant</i>	35
<i>Figure 1-8. : Carte globale des espèces vecteurs du paludisme dominantes</i>	35
<i>Figure 1-9. Structure chimique de la Quinine</i>	45
<i>Figure 1-10. La structure chimique de la Chloroquine, Primaquine et Méfloquine</i>	45
<i>Figure 1-11. La structure chimique de Proguanil, Pyriméthamine et Sulfadoxine</i>	45
<i>Figure 1-12. La structure chimique de Doxycycline et Azithromycine</i>	46
<i>Figure 1-13. La structure chimique de l'Artémisinine et ses dérivés semi-synthétiques</i>	47
<i>Figure 1-14. Modèle du mécanisme d'action de l'artémisinine</i>	48
<i>Figure 1-15. Zone de résistance à la chloroquine</i>	50
<i>Figure 1-16. Isobologramme idéalisé montrant les interactions possibles entre deux composés A et B</i>	55
<i>Figure 1-17. Effet potentialisateur de la pyriméthamine et de la sulfadoxine sur souris infectées par P. chabaudi sensible à la pyriméthamine</i>	56
<i>Figure 1-18. Isobologramme idéalisé montrant les interactions possibles entre deux composés A et B. La ligne pointillée donne un exemple d'isobole asymétrique</i>	57
<i>Figure 1-19. L'organisation du trafic des médicaments</i>	60
<i>Figure 1-20. Différentes appellations du trafic des médicaments en fonction des régions</i>	61
<i>Figure 1-21. Définitions des différentes sortes des médicaments</i>	62
<i>Figure 1-22. Médicaments antipaludiques falsifiés</i>	63
<i>Figure 1-23. Facteurs clés dans la fabrication et la circulation d'antipaludéens de mauvaise qualité : cibles d'action</i>	64
<i>Figure 1-24. Quelques chiffres concernant le trafic des médicaments dans le monde</i>	65
<i>Figure 1-25. De la production à la distribution, L'organisation d'un trafic mondial</i>	66
<i>Figure 1-26. L'anneau urbain</i>	72
<i>Figure 1-27. Organisation administrative de la RDC</i>	73

<i>Figure 1-28. Système d'approvisionnement des produits pharmaceutiques</i>	81
<i>Figure 1-29. Disponibilité des éléments traceurs pour la lutte contre le paludisme dans les structures sanitaires (N=1531)</i>	83
<i>Figure 1-30. Place de la Médecine traditionnelle dans le système de santé</i>	85
<i>Figure 1-31. Un Centre de recherche des médicaments traditionnels améliorés en territoires périurbains de Kinshasa</i>	86
<i>Figure 1-32. Médicament traditionnel amélioré produit en RDC</i>	86
<i>Figure 1-33. Herbarium aménagé dans le cadre du projet de la sauvegarde et des essais de domestication à l'Université Notre-Dame du Kasayi</i>	89
<i>Figure 1-34. Faciès épidémiologique du paludisme dans la région afrotropicale</i>	90
<i>Figure 1-35. Prévalence du Plasmodium falciparum en 2017</i>	92
<i>Figure 1-36. Cartographie des bailleurs d'appui à la lutte antipaludique pour la période 2016-2020</i>	93
<i>Figure 1-37. Pourcentage estimé des décès dus au paludisme. Part imputable aux 18 pays avec près de 80% des décès dans le monde dus au paludisme en 2017</i>	95
<i>Figure 1-38. Evolution des cas du paludisme en RDC entre 2010 et 2017</i>	96
<i>Figure 1-39. Évolution des décès causés par le paludisme entre 2010 et 2017</i>	96
<i>Figure 1-40. Evolution des diagnostics du paludisme en RDC</i>	97
<i>Figure 1-41. Indicateur de niveau de préparation des services de paludisme selon le type de la structure sanitaire offrant des soins curatifs pour enfants malades (N= 1 380)</i>	98
<i>Figure 1-42. Croissance urbaine de Kinshasa de 1889 à 2005</i>	102
<i>Figure 1-43. Prévalence du Paludisme à Kinshasa chez les enfants âgés de 6 à 59 mois</i>	107
<i>Figure 1-44. Répartition des médicaments antipaludiques dans les différents points de vent</i>	108
<i>Figure 1-45. Part de marché antipaludique par classe des médicaments antipaludiques à Kinshasa en 2015</i>	108
<i>Figure 1-46 : Pertinence de l'approche systémique: arbre à problème</i>	114
<i>Figure 2-1. Localisation de la zone d'étude située dans les territoires périurbains de Kinshasa</i>	144
<i>Figure 2-2. Reconnaissance des pharmacies privées par le Ministère National de la Santé publique (MSP) et l'administration communale</i>	148
<i>Figure 2-3. Procédures d'ouverture d'un établissement pharmaceutique auprès de l'autorité administrative communale et de l'autorité sanitaire</i>	149

<i>Figure 2-4. Pharmacie dans un immeuble menacé par l'érosion sur la route de Kimwenza dans la Zone de santé de Mont Ngafula 1, en zone périurbaine de Kinshasa</i>	150
<i>Figure 2-5. Formation des vendeurs des établissements pharmaceutiques en fonction des zones de santé</i>	151
<i>Figure 2-6. Cartographie de la répartition des établissements en fonction du respect des recommandations du PNLP sur le traitement de première intention du paludisme</i>	152
<i>Figure 2-7. Cartographie de la répartition des établissements pharmaceutiques par zone de santé en fonction du respect des recommandations du PNLP sur le traitement de première intention de paludisme</i>	153
<i>Figure 2-8. Respect des recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme par zone de santé</i>	154
<i>Figure 2-9. Répartition des médicaments antipaludiques en fonction de leur statut d'homologation et de leur Dénomination Commune Internationale</i>	155
<i>Figure 2-10. Statut d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments antipaludiques par zone de santé</i>	155
<i>Figure 2-11. Statut des médicaments antipaludiques en fonction du pays de provenance</i>	156
<i>Figure 2-12. Statut des médicaments antipaludiques en fonction de la forme galénique</i>	156
<i>Figure 3-1. Location of the study area in the peri-urban areas of Kinshasa</i>	171
<i>Figure 3-2.a. Scheme of two surveys conducted at the level of pharmaceutical establishments and households</i>	173
<i>Figure 3-2.b. Scheme of the third survey conducted at the level of pharmaceutical establishments.</i>	173
<i>Figure 3-3. Conceptual framework of factors influencing the quality of medicines.</i>	177
<i>Figure 3-4. Comparison of the survey results from the medicine outlets and the households in relation to the sale and consumption of antimalarial medicines in peri-urban areas of Kinshasa (Pharmacy n = 88 and Household n = 526)</i>	179
<i>Figure 3-5. Comparison of the survey results from the medicine outlets and the households in relation to the sale versus consumption of artemisinin derivatives alone or in combination. (Pharmacy n = 30 and Household n = 89)</i>	180
<i>Figure 3-6. Visual analysis of the artemether-lumefantrine combination in powder for oral suspension</i>	181
<i>Figure 3-7. Distribution of antimalarial brand names sold in pharmaceutical establishments in the peri-urban areas of Kinshasa according to the registration status (n = 124).</i>	185

<i>Figure 3-8. A pharmaceutical establishment dealing with the sale of motor oil in peri-urban areas of Kinshasa</i> -----	188
<i>Figure 3-9. Mapping of pharmaceutical establishments on the basis of the World Health Organization guidelines for temperature control</i> -----	189
<i>Figure 4-1. Consommation des remèdes antipaludiques en territoires périurbains de Kinshasa</i> -----	199
<i>Figure 4-2. Enquête ethnobotanique à Dumi</i> -----	200
<i>Figure 4-3. Quassia africana (Baill.)</i> -----	201
<i>Figure 4-4 Morinda morindoides (Bak.) Midne-Redhead</i> -----	202
<i>Figure 4-5 Cymbopogon citratus (D.C.) Stapf</i> -----	202
<i>Figure 4-6 Garcinia kola (Haeckel)</i> -----	203
<i>Figure 4-7 Morinda lucida (Benth)</i> -----	203
<i>Figure 4-8 Rauwolfia vomitoria (Afzel)</i> -----	204
<i>Figure 4-9 Annona senegalensis Aut. Non pers</i> -----	204
<i>Figure 4-10 Uvaria poggei</i> -----	204
<i>Figure 4-11 Heinsia crinita (Afzel.) G.Taylor</i> -----	205
<i>Figure 4-12 Rauwolfia mannii (K. Schum)</i> -----	205
<i>Figure 4-13 Tylophora sylvatica Desne</i> -----	205
<i>Figure 4-14. Mapping marketing points and collection area of herbal medicines in Kinshasa</i> -----	214
<i>Figure 4-15. Herbal medicines outlets in Kinshasa peri-urban areas</i> -----	215
<i>Figure 4-16. Herbal medicines taken concomitantly with antimalarial drugs (n=132)</i> -----	2
<i>Figure 4-17. Isobologram of the combination Cymbopogon citratus and quinine</i> -----	3
<i>Figure 4-18. Isobologram of the combinaison Quassia africana and quinine.</i> -----	4
<i>Figure 4-19. Isobologram of the combination Morinda morindoïdes and quinine</i> -----	4

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1-1. Clinical pharmacodynamics of recommended antimalarials</i> -----	48
<i>Tableau 1-2. Summary of in vitro pharmacodynamic drug interaction</i> -----	58
<i>Tableau 1-3. Evolution de la population de la RDC (en million)</i> -----	70
<i>Tableau 1-4. Nouvelle Gouvernance du système de santé en RDC</i> -----	74
<i>Tableau 1-5. Disponibilité et fonctionnalité des infrastructures sanitaires</i> -----	76
<i>Tableau 1-6. Personnel de santé par catégorie professionnelle en RDC</i> -----	76
<i>Tableau 2-1. Organisation administrative et sanitaire de 4 zones de santé en territoires périurbains de Kinshasa</i> -----	128
<i>Table 3-1. Results of quinine sample assay</i> -----	182
<i>Table 3-2. Results of artemether and lumefantrine combination sample assay</i> -----	184
<i>Table 3-3. Results of the characterization of pharmaceutical establishments</i> -----	186
<i>Table 4-1. Top-selling antimalarial herbal medicines in Kinshasa</i> -----	216
<i>Table 4-2. Selected plants and collected samples</i> -----	218
<i>Table 4-3. Antiplasmodial activity of the 33 extracts tested on the Plasmodium falciparum 3D7 strain</i> -----	221
<i>Table 4-4. Fractional Inhibitory Concentrations (FIC) of Quinine combination with Morinda morindoides, Quassia africana and Cymbopogon citratus extracts</i> -----	3

# 1. INTRODUCTION GENERALE

## 1.1. LE PALUDISME DANS LE MONDE

Le paludisme est une maladie ancienne. Déjà entre 850 et 400 av. J.-C., les premiers Grecs, étaient bien conscients des problèmes de santé caractéristiques, de la fièvre du paludisme et de la rate élargie observés chez les habitants des zones marécageuses, d'où il tire son nom (du latin *paludis*, « marais »). Bien que cela ait été contesté, pendant plus de 2500 ans l'idée que les fièvres du paludisme avaient pour cause les miasmes provenant de marécages persistait. Plusieurs auteurs admettent que le mot malaria vient du mot italien 'mal aria signifiant « mauvais air ».

Plusieurs événements ont favorisé l'intensification de la recherche de la cause du paludisme, notamment la découverte de bactéries par Antoni van Leeuwenhoek en 1676, la suspicion de microorganismes en tant que causes de maladies infectieuses et l'émission de la théorie germinale de l'infection par Louis Pasteur et Robert Koch en 1878-1879.

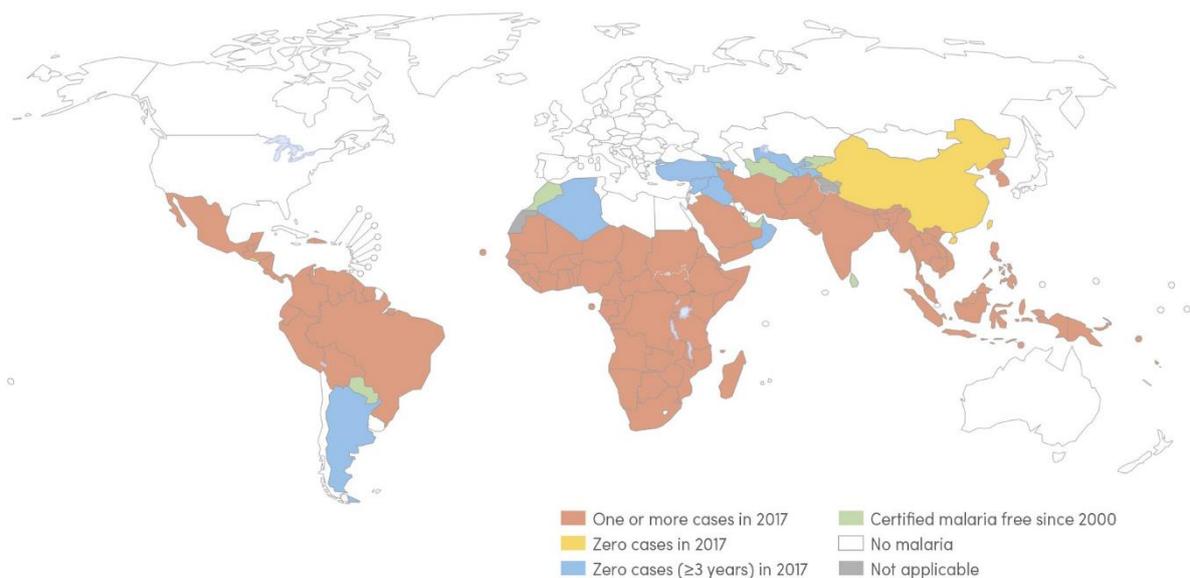
En 1880, la découverte des parasites par Charles Louis Alphonse Laveran et l'incrimination des moustiques comme vecteurs, d'abord pour le paludisme aviaire puis pour le paludisme humain respectivement en 1897 par Ronald Ross et entre 1898 et 1900 par les scientifiques italiens ont permis d'amorcer des études scientifiques (Celli and Celli-Fraentzel, 1933; Cox, 2010; Leikind, 1957; Ott, 1967; Théodoridès, 1966).

Le paludisme est causé par une infection par un protozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique du genre *Anopheles*.

### 1.1.1. EPIDÉMIOLOGIE

Le onzième *rapport mondial sur le paludisme* de l'OMS 2018 (WHO, 2018a), indique qu'en 2017, le nombre de cas de paludisme estimés dans le monde était de 219 millions. Les données concernant la période allant de 2015 à 2017 ne révèlent aucun progrès significatif vers une diminution du nombre de cas de paludisme dans le monde, particulièrement dans les pays les plus touchés. Le nombre de cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme a stagné à 59 ces 3 dernières années.

Ce rapport confirme le fait que les 2 objectifs essentiels de la *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* : réduire les cas et les décès dus au paludisme d'au moins 40 % d'ici à 2020, ne seront pas atteints. Cette maladie parasitaire touche principalement les pays du Sud où elle représente un problème majeur de santé publique (Figure 1-1).



**Figure 1-1. Pays avec des cas autochtones de paludisme (Source : WHO, 2019a).**

Les pays n'ayant enregistré aucun cas autochtone au cours des trois dernières années consécutives au moins sont considérés comme exempts de paludisme. Tous les pays de la région Europe de l'OMS ont notifié zéro cas autochtone en 2016 et à nouveau en 2017. En 2017, la Chine et El Salvador ont signalé zéro cas autochtone.

La plupart des cas (200 millions ou 92 %) ont été enregistrés dans la région Afrique de l'OMS, loin devant la région Asie du Sud-Est (5 %) et la région Méditerranée orientale (2 %).

Quinze pays d'Afrique subsaharienne et l'Inde ont concentré quasiment 80 % du nombre total de cas de paludisme dans le monde, parmi lesquels 5, à eux seuls, ont enregistré près de la

moitié des cas : le Nigéria (25 %), la République démocratique du Congo (11 %), le Mozambique (5 %), l'Inde (4 %) et l'Ouganda (4 %) (WHO, 2018a).

On estime que 3,5 millions de cas supplémentaires ont été enregistrés en 2017 par rapport à 2016 dans les dix pays les plus touchés d'Afrique. Parmi ces derniers, le Nigéria, Madagascar et la République démocratique du Congo auraient enregistré les plus fortes augmentations, toutes estimées à plus d'un demi-million de cas (WHO, 2018a).

À l'exception de la région Asie du Sud-Est où l'incidence du paludisme continue à baisser, toutes les régions concernées par le paludisme ont enregistré des progrès très modestes, voire une hausse de l'incidence. L'Afrique est restée à 219 cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme pour la deuxième année consécutive (WHO, 2018a).

*P. falciparum* est le parasite du paludisme le plus prévalent dans la région africaine ; il est en effet à l'origine de 99,7 % des cas de paludisme estimés en 2017, tout comme dans les régions Asie du Sud-Est (62,8 %), Méditerranée orientale (69 %) et Pacifique occidental (71,9 %).

Le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 435 000 en 2017. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus vulnérables face au paludisme. En 2017, ils ont représenté 61 % (266 000) des décès associés au paludisme dans le monde (WHO, 2018a).

À elle seule, la région africaine a enregistré 93 % des décès liés au paludisme au niveau mondial en 2017. Près de 80 % des décès dus au paludisme dans le monde en 2017 ont été concentrés dans 17 pays africains et en Inde. Sept de ces pays représentent 53 % des décès associés : le Nigéria (19 %), la République démocratique du Congo (11 %), le Burkina Faso (6 %), la République-Unie de Tanzanie (5 %), la Sierra Leone (4 %), le Niger (4 %) et l'Inde (4 %) (WHO, 2018a).

Les facteurs politiques et de gouvernance, compris dans un sens d'encadrement mais aussi d'implication des sociétés, jouent un rôle dans le risque paludéen. Les situations d'instabilité politique liées à des conflits conduisent à un manque de moyens pour la surveillance, la prévention et le traitement, au manque de personnel qualifié, au recul de la maîtrise des milieux, tout cela pouvant contribuer à une recrudescence du paludisme. Ainsi, par exemple, il est bien établi que les troubles de la période de la révolution française ont favorisé la survenue des épidémies de paludisme en France. Les situations de crises humanitaires d'aujourd'hui fragilisent énormément les sociétés et l'OMS estime ainsi que plus du tiers des décès dus au paludisme sont en relation avec des situations de guerre, de flambées de violence, ou de catastrophes naturelles (Loizzo, 2012).

**D'un point de vue environnemental, le paludisme s'exprime avec une prévalence maximale dans les pays du Sud** mais avec de fortes disparités. La maladie s'enracine dans les

régions ou elle trouve un environnement (physique, humain) lui fournissant les conditions de sa pérennisation. Ce qui entraîne des situations endémiques notamment retrouvées en Afrique. En fonction des conditions environnementales, la géographie est très différenciée. Comme illustration, les pays d'Afrique de l'ouest le montrent bien où le gradient climatique se traduit par un gradient nord-sud dans la prévalence du paludisme : paludisme à transmission permanente au sud avec les climats équatoriaux, paludisme instable ou saisonnier vers le nord et ses climats sahéliens. Les pays du Sud sont également plus touchés car leurs populations sont plus vulnérables : nombreux enfants en bas âge non immunisés et susceptibles de développer les formes les plus graves ; individus immunodéprimés du fait de l'incidence du VIH/Sida ; pauvreté des populations qui ne peuvent accéder aux moyens de prévention (Loïzzo, 2012).

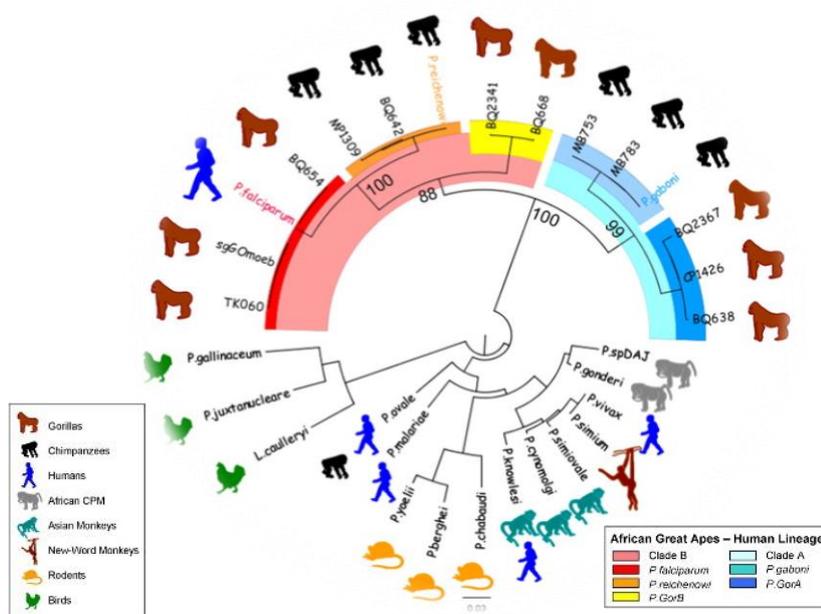
### **1.1.2. AGENTS-CLÉS DANS LA MALARIA**

Trois agents jouent un rôle-clé dans la survenue du paludisme : l'agent causal qui est un parasite protozoaire, le plasmodium, l'agent vecteur qui est l'anophèle femelle et l'hôte intermédiaire qui est l'homme (Greenwood et al., 2005).

#### **1.1.2.1. L'agent causal : Le *Plasmodium***

- ***Différentes espèces***

Le paludisme est causé par un parasite protozoaire du genre *Plasmodium* (Famille : Plasmodiidae ; Sous-ordre : Haemosporidiidae ; Ordre : Haemosporida). Plus d'une centaine d'espèces de *Plasmodium*, parasitant des espèces animales variées (reptiles, oiseaux et mammifères) ont été décrites (Prugnolle et al., 2010).



**Figure 1-2 : Distribution des espèces de Plasmodium en fonction de l'hôte (Source : Prugnolle et al., 2010)**

Cinq espèces sont capables d'infecter l'homme (Figure 1-2) :

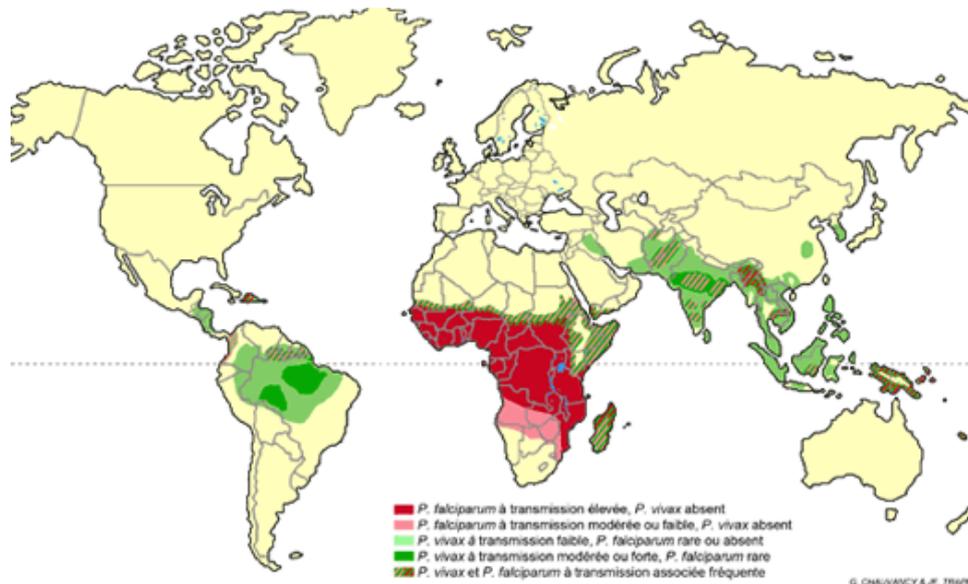
- *Plasmodium falciparum* : cette espèce est la plus pathogène et responsable de la plupart des cas mortels. *P. falciparum* se multiplie rapidement dans le sang et cause des crises aiguës graves. Son cycle de développement dure 48h ; il entraîne la fièvre tierce maligne et peut, en plus, être responsable d'une complication grave: le paludisme cérébral, aussi appelé neuropaludisme ou accès pernicieux. Ce dernier est la conséquence de l'adhérence des parasites aux vaisseaux sanguins, obstruant les capillaires cérébraux entraînant des troubles de la conscience et un coma ; la mort peut survenir en moins de 24 heures. La fréquence des séquelles neurologiques chez les patients ayant survécu à la forme cérébrale de la malaria est considérable.

- *Plasmodium vivax* : cette espèce avec *P. falciparum* fait partie des plus courantes. *P. vivax* est responsable de la fièvre tierce bénigne. Les symptômes principaux sont la fièvre et la splénomégalie. Les accès aigus sont moins sévères que pour *P. falciparum*. Cependant, des formes dormantes de *P. vivax* (hypnozoïtes) peuvent rester inactives dans les cellules hépatiques et se réactiver plusieurs mois voire années après la primo-infection. Les rechutes occasionnées par cette réactivation peuvent entraîner des complications telle que la rupture de la rate et déclencher exceptionnellement des formes graves. Cette espèce est la moins exigeante en température et on la retrouve dans certaines régions tempérées.

- *Plasmodium ovale* : proche de *P. vivax*, elle est aussi responsable de la fièvre tierce bénigne et des rechutes (reviviscence) qui peuvent également être observées plusieurs mois/années après la primo-infection en raison de la présence d'hypnozoïtes restés en dormance dans le foie.

- *Plasmodium malariae* : le cycle de cette espèce est de 72 heures, se traduisant par une fièvre quarte. L'infection à *P. malariae* peut devenir chronique si elle n'est pas (ou est mal) traitée et peut entraîner, à long terme, de nombreuses complications dont une anémie grave et une insuffisance rénale.

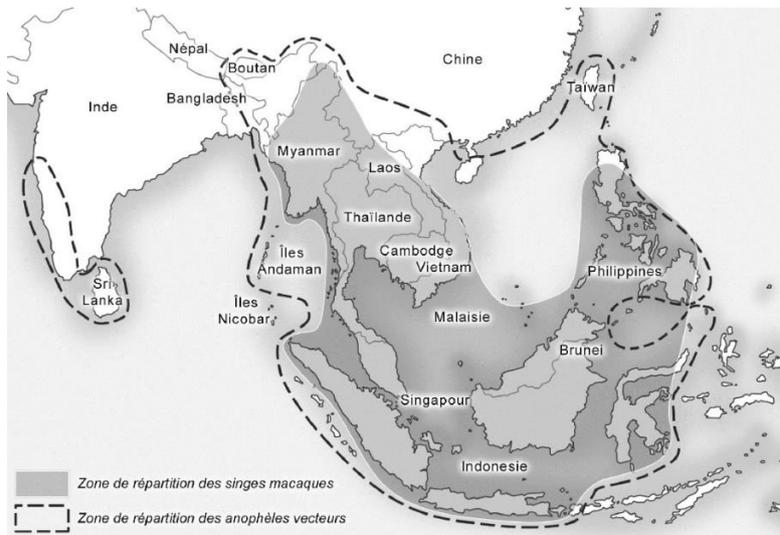
La répartition de ces différentes espèces de Plasmodium varie dans le globe : l'Afrique est dominée par le *P. falciparum*, le *P. malariae* et le *P. ovale*. Il y a peu de *P. vivax* (corne Est de l'Afrique). En Inde, c'est surtout le *P. vivax*. En Amérique Latine et en Asie du sud-est, c'est le *P. falciparum* et le *P. vivax* qui dominent (Figure 1-3) (Yumbi and Olinga, 2015).



**Figure 1-3. Répartition géographique du paludisme en fonction du type du plasmodium (Source : Institut de Recherche pour le Développement, 2012)**

- *Plasmodium knowlesi* ou *Plasmodium* des primates: ce parasite possède un cycle érythrocytaire court (24h), lui confiant un potentiel important de multiplication. Des cas mortels ont été également rapportés.

On pensait que *Plasmodium knowlesi* était uniquement présent chez certains macaques du Sud Est asiatique mais il a été également détecté chez l'homme, en Malaisie (Figure 1-4).



**Figure 1-4. Répartition géographique du vecteur et de l'hôte de *Plasmodium knowlesi*. (Source: ANOFEL, 2016)**

▪ **Cycle de développement du *Plasmodium***

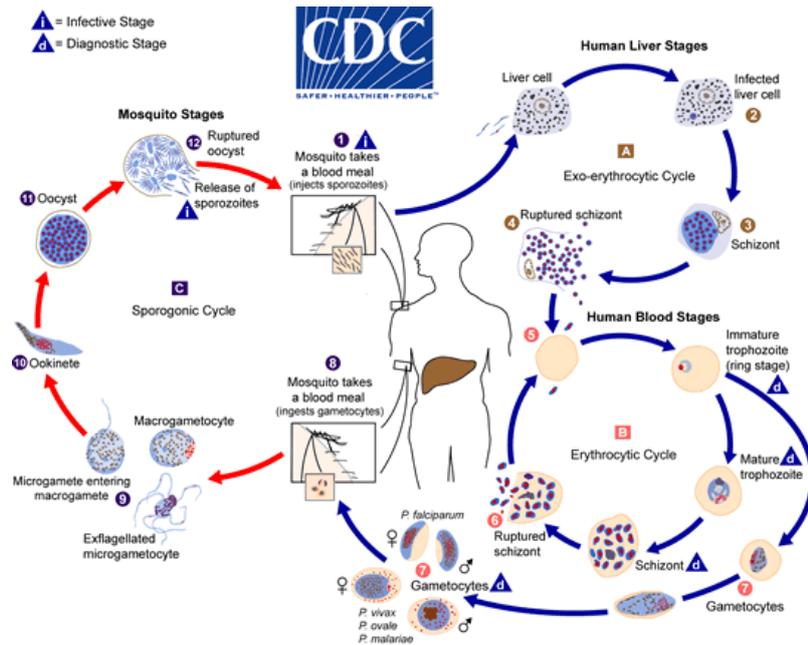
Le cycle de développement du *Plasmodium* est complexe et comporte 2 étapes essentielles : une phase de reproduction

asexuée chez l'homme et une phase de reproduction sexuée chez le moustique (Figure 1-5).

*Chez l'homme*

Le parasite passe également par 2 phases de multiplication asexuée (schizogonie ou mérogonie) :

- La phase hépatique, ou pré-érythrocytaire (ou exo-érythrocytaire), qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique ;
- La phase sanguine, ou érythrocytaire, qui correspond à la phase clinique de la maladie.



**Figure 1-5. Cycle évolutif de Plasmodium**  
(Source : CDC, 2019)

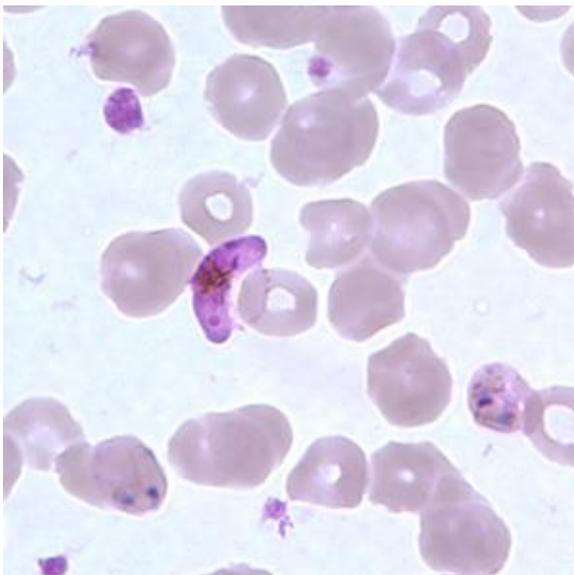
*Schizogonie pré-érythrocytaire* : l'infestation naturelle de l'homme se fait par une inoculation des sporozoïtes (moins d'une centaine) pendant la piqûre de l'anophèle. Les parasites ne restent pas plus d'une demi-heure dans la peau, la lymphe et le sang puis se réfugient dans les hépatocytes. Une fois dans l'hépatocyte, le parasite toujours mononucléé prend le nom de trophozoïte. Pendant la schizogonie, le noyau du parasite amplifie son ADN et se divise de façon binaire, alors que son cytoplasme ne se divise pas, formant des volumineuses cellules plurinucléées, les schizontes pré-érythrocytaires (hépatocytaires) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes uninucléés (dits de première génération) dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes). La cellule hépatique ne peut être infectée que par des sporozoïtes, ainsi la schizogonie hépatique est unique dans le cycle. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains trophozoïtes intrahépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs semaines à plusieurs mois après la piqûre du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute). Malgré l'existence de rechutes tardives lors de l'infection à *P. malariae*, les hypnozoïtes n'ont pas été mis en évidence. Ils sont également absents dans les infections à *P. knowlesi*.

*Schizogonie érythrocytaire* : les mérozoïtes gagnent la circulation sanguine et colonisent les globules rouges. Ils deviennent alors des trophozoïtes intra-érythrocytaires qui à leur tour

subissent une schizogonie (division multiple). À maturité, les schizontes intra-érythrocytaires sont appelés « corps en rosace ». En lysant leur cellule hôte, ils se scindent, libérant dans le sang 4 à 32 nouveaux mérozoïtes (en fonction de l'espèce, du clone et du globule rouge infecté) qui vont entamer un nouveau cycle érythrocytaire.

Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique ; la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile : c'est l'accès palustre. Cette destruction de globules rouges se fait de manière périodique, toutes les 24 heures (fièvre quotidienne à *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*).

Après plusieurs cycles érythrocytaires, la reproduction asexuée (mérogonie) débute et des cystes se forment. Ces derniers ne pourront évoluer que chez l'anophèle où se déroulent entre 10 à 20 jours la fin de la gamogonie puis la sporogonie (formation des sporozoïtes).



**Figure 1-6. Frottis sanguin coloré au Giemsa de globules rouges infectés par le *P. falciparum* : Gamétocyte et des trophozoïtes en forme d'anneau.**  
(Source : CDC, 2019)

Certains trophozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours dans le compartiment médullaire, sans division nucléaire, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle. Les gamétocytes matures (Figure 1-6) vont ensuite rester en circulation dans le sang pendant quelques semaines.

#### ***Chez l'anophèle femelle***

Une fois dans le tube digestif de l'insecte, les gamétocytes ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes mâles (microgamétocytes) et

femelles (macrogamétocytes). Dans l'estomac du moustique, les microgamètes pénètrent dans les macrogamètes générant des zygotes. Les zygotes deviennent à leur tour mobiles et allongés (ookinètes) qui envahissent la paroi de l'intestin moyen du moustique où ils se développent en oocystes. À l'intérieur de chaque oocyste se forme des centaines de sporozoïtes qui vont être

libérés dans les lymphes pour gagner les glandes salivaires du moustique, prêt à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébrée (CDC, 2019). La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30 °C et 20 °C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes (l'espèce tolère aussi des températures plus basses : 18 °C), plus long pour *P. malariae* (ANOFEL, 2016).

#### **1.1.2.2. L'hôte intermédiaire : l'homme**

Dans les zones tropicales et sub-tropicales ou endémiques du paludisme, les populations les plus à risque sont les enfants en bas âge (< 5 ans), les femmes enceintes, les immunodéprimés (VIH). Toute personne se rendant dans ces zones peut être également infectée.

Dans la catégorie de population à risque, les taux de morbidité et de mortalité sont élevés.

Une attention particulière doit être apportée aux voyageurs non immuns, à ceux ne prenant pas de prophylaxie et chez les personnes qui retournent visiter la famille et/ou connaissances dans ces zones. En effet, ces derniers ne prennent pas de prophylaxie car ils pensent avoir une certaine immunité qui les protège de la maladie. Cependant, il ne s'agit pas d'une immunité, mais plutôt d'une prémunition. La prémunition est une protection contre la maladie mais pas contre le parasite. Elle apparaît après plusieurs années en zone endémique (>5 ans), où l'exposition aux moustiques infectés est constante. On est atteint mais on ne fait pas de maladie sévère. Cette prémunition est donc précaire et disparaît après un à deux ans passés hors des zones endémiques. Elle est responsable d'une mortalité infantile accrue. Il peut y avoir un effet de l'âge sur la variation de la prémunition. Chez les enfants, celle-ci entraîne un portage parasitaire avec une tolérance aux fortes parasitémies, un seuil pyrogénique plus élevé avec des accès palustres graves. Chez l'adulte immun, elle entraîne un portage parasitaire avec une tolérance aux faibles parasitémies et un seuil pyrogène moins élevé, entraînant des accès palustres réduits (Smith et al., 1999).

#### **1.1.2.3. L'agent vecteur : l'anophèles**

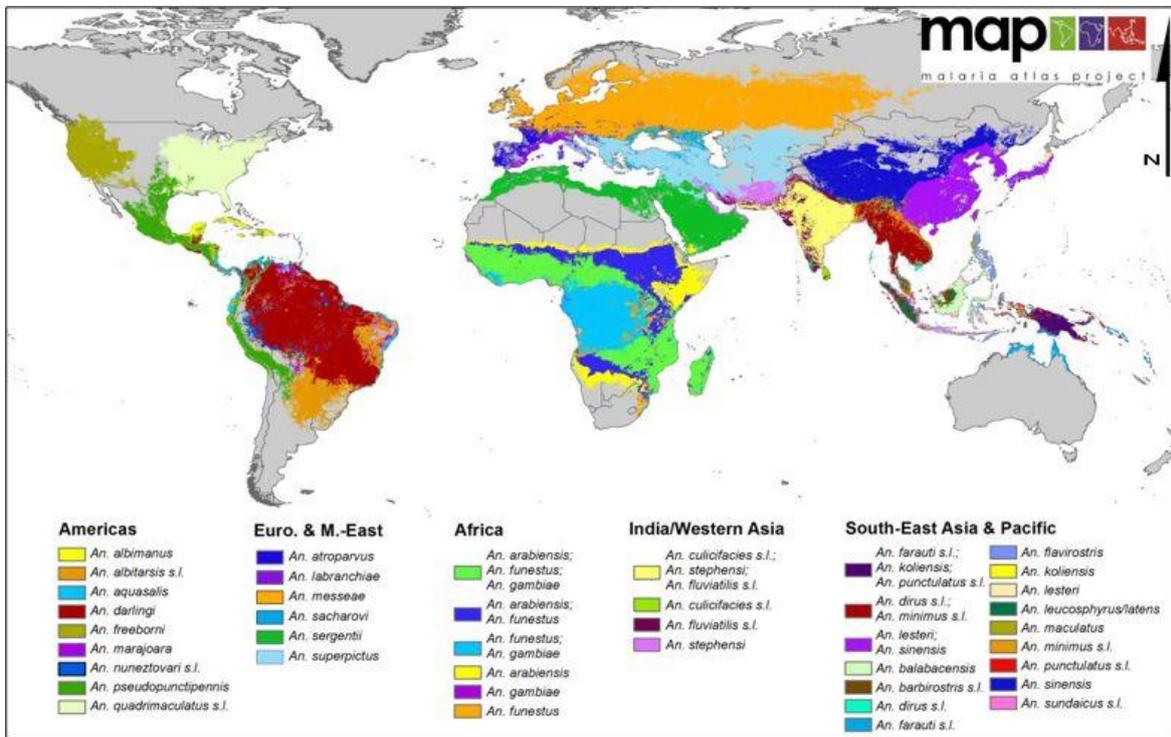
Le paludisme est essentiellement transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle du genre Anophèles qui, en prenant le repas sanguin nécessaire à sa ponte, injecte le parasite à son hôte. Il est reconnaissable à sa position à 45° (Figure 1-7) et est surtout actif entre le coucher et le lever du soleil.

Le genre *Anopheles* (Famille : Culicidae) comprend 465 espèces officiellement reconnues et plus de 50 membres de complexes d'espèces non nommés. Environ 70 de ces espèces ont la capacité de transmettre des parasites du paludisme humain (Sinka et al., 2012) et 41 sont



**Figure 1-7. Femelle du genre *Anopheles* se gorgeant.**  
(ANOFEL, 2016)

considérées ici comme des espèces vectorielles dominantes, capables de transmettre le paludisme à un niveau de préoccupation majeure pour la santé publique (Hay et al., 2010).



**Figure 1-8. : Carte globale des espèces vecteurs du paludisme dominantes**  
(Source : Sinka et al., 2012)

Les moustiques anophèles sont présents sur tout le globe (Figure 1-8), excepté en zone polaire et dans certaines îles du Pacifique, de l'Atlantique et de l'Océan Indien. *Anopheles gambiae*, le principal vecteur sur le continent africain, est également un des plus efficaces en termes de transmission du parasite.

### 1.1.3. LE MODE DE TRANSMISSION

La malaria peut se transmettre par piqûre d'un anophèle femelle en zone endémique ou épidémique. Elle peut se faire par la transmission de la mère-enfant par voie transplacentaire (paludisme congénital), lors des greffes d'organe ou de transfusion sanguine. On a décrit des cas de malaria importés pouvant résulter de la piqûre d'un anophèle importé d'un pays endémique au voisinage d'un aéroport. Ceci est extrêmement rare. Il faut savoir que lors du cycle intra-érythrocytaire, les mérozoïtes ne retournent jamais dans le foie donc pas de récurrence tardive pour *Plasmodium ovale*, *vivax* en cas de transfusion ou de don d'organe (Greenwood et al., 2005).

#### 1.1.3.1. Influence de l'urbanisation sur la transmission du paludisme

L'urbanisation observée dans les espaces intertropicaux diminue le risque paludéen. La réduction des gîtes larvaires (zones humides et points d'eau stagnante) par l'artificialisation de l'environnement et la pollution des eaux de surface empêchent le développement des anophèles. L'urbanisation influence le changement de comportements. Ce qui rend la prévention plus efficace (utilisation d'insecticides, de moustiquaires, de traitements préventifs), l'information et l'accès aux soins sont améliorés, les médecins sont disponibles et les établissements de santé sont mieux équipés. La densité de la population contribue aussi à "diluer" le risque individuel de piqûres (Loizzo, 2012).

**La vulnérabilité à l'égard du risque paludéen est moins forte, voire négligeable, dans les villes.** Le paludisme est décrit par certains auteurs comme une maladie rurale. Le nombre de piqûres par un anophèle infecté étant dix à vingt fois plus faible en milieu urbain, avec une valeur intermédiaire pour le périurbain. Dans territoires périurbains et les fronts d'urbanisation où le rural (agriculture péri-urbaine) et l'urbain s'interpénètrent, le paludisme prend des formes particulières. En ville, l'immunisation est acquise plus tardivement car le risque est réduit et les piqûres infectantes sont moins nombreuses : les villes représentant alors des "îlots" de faible immunité au sein d'une mer d'endémie, d'où le développement de formes cliniques plus graves, en particulier chez les enfants. On remarque également une forte différenciation entre les villes, en fonction de leur taille, de leur situation. Les piqûres par anophèle infecté sont ainsi beaucoup plus fréquentes à Kinshasa (République démocratique du Congo) qu'à Maputo (Mozambique), où leur occurrence est presque nulle (Loizzo, 2012).

**Le caractère très diversifié du paludisme intra-urbain,** qui se traduit par des disparités marquées. Ainsi, à Pikine, dans l'agglomération de Dakar (Salem, 1994), l'incidence du paludisme est très différenciée, entre les enfants vivant à moins de 150 m du marais (une

infection par an en moyenne) et ceux vivant à 700 m du même marais (une infection tous les quatre à cinq ans). Ces fortes variations spatiales mettent en évidence les liens étroits entre modalités de transmission du paludisme et types d'urbanisation (Loïzzo, 2012).

#### **1.1.4. PHYSIOPATHOLOGIE**

##### ***Conséquences de l'infection palustre sur les organes***

La physiopathologie du paludisme n'est pas totalement élucidée. Cependant, les retentissements de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrits.

- Sang : la phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse en partie responsable d'une anémie d'installation progressive, grave chez les personnes à risques notamment les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines, entraînant une hémoglobinurie. D'autre part, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite pour son développement amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne) composés d'hème, toxique pour le parasite, enrobé de protéines du parasite pour le rendre inactif, dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes encore mal décrits, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.

- Rate : la rate tente de séquestrer et de détruire les hématies parasitées et celles sensibilisées aux antigènes plasmodiaux. Concernant l'espèce *P. falciparum*, la rate a la capacité de retenir (filtre mécanique) et de détruire une faible proportion des hématies hébergeant des trophozoïtes jeunes de *P. falciparum* et beaucoup plus efficacement toutes les hématies contenant des formes matures du parasite (trophozoïtes âgés, schizontes). Elle participe donc au contrôle de la parasitémie mais elle peut aggraver l'anémie. Comme conséquence, elle devient progressivement hypertrophique, molle et congestive.

- Foie : la schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. Moins d'une centaine de cellules hépatiques sont parasitées. Leur destruction lors de la schizogonie hépatique passe inaperçue.

### ***Physiopathologie de l'accès grave***

Le neuropaludisme (ou accès pernicleux, *cerebral malaria* des Anglo-Saxons) et l'anémie grave sont les complications majeures du paludisme à *P. falciparum*. Actuellement, il existe plusieurs théories explicatives probablement complémentaires, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium*, adhérant aux cellules endothéliales des microvaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs (ANOFEL, 2016).

### **1.1.5. ASPECT CLINIQUE**

Une période d'incubation, de 8 à 15 jours, précède les premiers symptômes. La fièvre est le symptôme prédominant. Les manifestations cliniques sont très diverses, allant des symptômes grippaux avec une fièvre élevée (39 ou 40°C), des frissons, des maux de tête intenses, des douleurs abdominales et des courbatures. Après quelques heures, on assiste à une défervescence et une transpiration abondante avec un sentiment de bien-être. La reprise des épisodes varie selon les espèces plasmodiales et peut survenir toutes les 48 heures à 72 heures.

La paraclinique notamment la biologique indique une hémolyse avec anémie, des LDH élevées, une bilirubine indirecte élevée, une réticulocytose sanguine élevée, une haptoglobuline effondrée et une thrombopénie.

***L'accès palustre de primo-invasion à P.falciparum*** : elle atteint un sujet neuf, non immunisé, comme les voyageurs. En zone d'endémie elle est observée chez les jeunes enfants. Le tableau clinique est non spécifique, marqué par une fièvre d'apparition brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs.

***L'accès palustre à fièvre périodique*** : Tous les 2 à 3 jours, le patient présente la triade classique de l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs ». Elle est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures.

Le rythme des accès est fonction de l'espèce, car cette crise typique correspond à la schizogonie érythrocytaire.

***La fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5*** : correspond à une schizogonie de 48 heures. Elle peut être régulière et correspondre à une infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à *P. falciparum* (fièvre tierce maligne), avec une possible évolution vers un accès grave.

**La fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7** : correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*.

**La fièvre quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures** : pour les rares accès dus à *P. knowlesi* ou, parfois, pour des infections par deux clones de *P. falciparum* décalés de 24 heures.

Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition des accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissantes. Cela explique que tout paludisme, même dû à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants. La splénomégalie palustre peut rarement se compliquer de rupture, et exceptionnellement d'infarctus splénique.

**Paludisme grave** : le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur) est potentiellement mortel. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, et ce, parfois, même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Au frottis sanguin et à la goutte épaisse, on distingue des formes asexuées de *Plasmodium falciparum*. On note au moins un des critères cliniques et biologiques de gravité (Troubles de la conscience, convulsions répétées, prostration, détresse respiratoire, ictère, hémoglobinurie macroscopique, collapsus circulatoire, oedème pulmonaire, saignement anormal, anémie grave, hypoglycémie, acidose métabolique, hyperlactatémie, hyperparasitémie, insuffisance rénale). Les manifestations cérébrales et l'atteinte rénale sont les plus fréquentes dans les 48 premières heures de la présentation pendant que le syndrome de détresse respiratoire aiguë est souvent rare au début.

Un paludisme grave peut donc prendre différentes formes cliniques dont la plus importante est l'atteinte cérébrale. On regroupe sous le terme de neuropaludisme (accès pernicieux ou "cerebral malaria" chez les anglo-saxons) toutes les manifestations neurologiques conséquence de l'atteinte cérébrale au cours de l'accès palustre : troubles de la conscience, prostration et convulsions.

Le neuropaludisme peut s'installer progressivement ou brutalement. Lorsque l'installation est brutale, le neuropaludisme se traduit par une triade symptomatique (fièvre, coma, convulsions) à laquelle s'ajoute fréquemment une détresse respiratoire. Il est fréquent chez le jeune enfant en zone d'endémie (< 5 ans) et peut entraîner la mort en quelques heures. A la phase d'état, le malade peut présenter un trouble du tonus.

Le tableau est parfois celui d'une défaillance multiviscérale avec  $\pm$  syndrome de détresse respiratoire aiguë,  $\pm$  collapsus,  $\pm$  insuffisance rénale aiguë. Parfois, sans signe neurologique évident, on observe des formes graves avec anémie profonde (chez l'enfant) ou insuffisance rénale aiguë (chez l'adulte).

### ***Autres complications***

Dans les zones d'endémie ou chez des patients ayant souvent pratiqué une automédication insuffisante, l'infestation chronique qui en résulte peut entraîner certaines complications notamment le paludisme viscéral évolutif et la splénomégalie palustre hyperréactive.

Le paludisme viscéral évolutif : les plus atteints sont les enfants vivant en zone d'endémie ou l'adulte non prémuni, soumis à des inoculations parasitaires répétées. On note une anémie et une splénomégalie importantes, une fébricule autour de 38° et, chez l'enfant, un retard staturo-pondéral. L'évolution sous traitement prolongé est spectaculaire.

Splénomégalie palustre hyperréactive (SPH) : initialement décrit sous le nom de « *Splénomégalie Tropicale Idiopathique* », elle est plus fréquente en zone impaludée. Plus fréquente chez l'adulte, il s'agit d'une maladie des immuns-complexes provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des phagocytes mononuclées par des complexes immuns circulants. L'évolution est favorable sous traitement antipaludique mais très lente (Kyabayinze et al., 2008).

#### **1.1.5.1. Diagnostic**

Il existe plusieurs méthodes de diagnostic notamment les tests diagnostiques rapides (TDR) qui doivent toujours faire l'objet d'une confirmation par un frottis sanguin ou une goutte épaisse.

Le frottis sanguin et la goutte épaisse sont le gold standard pour le diagnostic de la malaria. La goutte épaisse détecte la présence ou non du parasite et le frottis mince permet de voir la morphologie et de faire le diagnostic différentiel (permet d'établir la parasitémie et faire le diagnostic de l'espèce plasmodiale). La parasitémie peut être faible au début des prodromes et les schizogonies de *Plasmodium falciparum* peuvent s'installer dans les territoires profonds et être non détectables en périphérie. Pour ces deux raisons, il est recommandé de répéter les prélèvements toutes les 6 à 8 heures pendant les 72 premières heures. La goutte épaisse et le frottis doit être vérifiés au jour 3 (réduction de 25%), J7 (négative) et J 28.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont basés sur la détection d'histidine riche en protéine 2 (HRP-2), du parasite lactate déshydrogénase et de l'aldolase. Ces tests ont une sensibilité entre 88 et 99% pour le *Plasmodium falciparum* mais ont une mauvaise sensibilité pour les autres

*plasmodiums* particulièrement le *Plasmodium ovale* et le *Plasmodium malariae*. Ils doivent toujours être confirmés par un frottis sanguin et une goutte épaisse.

#### **1.1.5.2. Prise en charge**

En présence d'une malaria à *Plasmodium falciparum* de l'adulte, il faut toujours rechercher les signes de gravité. Si ceux-ci sont présents, l'hospitalisation s'impose. Un traitement ambulatoire n'est envisageable que si en plus de l'absence des critères de gravité, le patient ne présente pas de trouble digestif pouvant compliquer la prise orale. Pour éviter les récives tardives éventuelles, le patient sera suivi avec un frottis sanguin et une goutte épaisse à 72 heures, à J7 et à J28.

#### **1.1.5.3. Principe du traitement de la malaria proprement dit**

Les recommandations de l'OMS s'articulent comme suit :

Un traitement efficace doit être rapidement administré dans les 24 heures suivant l'apparition de la fièvre, dans le but de guérir et de prévenir les complications potentiellement mortelles (WHO, 2018b).

#### ▪ **Traitement des infections à *P. falciparum***

Le paludisme sans complications est traité avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) associant deux principes actifs dotés de mécanismes d'action différents. L'OMS recommande l'utilisation de 5 ACT.

Dans les zones à faible transmission, une seule dose faible de primaquine, en tant que gamétocytocide, doit être ajoutée au traitement antipaludique afin de réduire la transmission de l'infection. Il n'est pas nécessaire de rechercher le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car une seule dose faible de primaquine est à la fois efficace pour bloquer la transmission et non susceptible de provoquer une toxicité grave chez les individus présentant l'un des variantes de l'anémie en déficit en G6PD.

#### ▪ **Traitement des infections à *P. vivax***

Dans les zones où *P. vivax* résistant à la chloroquine a été identifié, le traitement est fait sur base des ACT, de préférence dans lequel le médicament partenaire a une longue demi-vie. À l'exception de l'association artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS + SP), tous les ACT sont efficaces contre les infections au stade sanguin de *P. vivax*. Les rechutes sont prévenues en ajoutant de la primaquine au traitement; La posologie et la fréquence d'administration

doivent être guidées par l'activité de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) du patient.

#### ▪ **Traitement du paludisme grave**

L'artésunate injectable (intramusculaire ou intraveineux) est administré pendant au moins 24 heures et suivi d'une cure complète de 3 jours d'ACT une fois que le patient peut tolérer les médicaments par voie orale.

Si on ne dispose pas de l'artésunate, la quinine peut être une alternative. S'il y a risque de diminution de la sensibilité du *Plasmodium falciparum* à la quinine, on associera à la quinine la Doxycycline ou la Clindamycine. Lorsque le traitement injectable ne peut être administré, les enfants de moins de 6 ans atteints de paludisme grave devraient recevoir un traitement pré-référence avec de l'artésunate rectal avant d'être immédiatement dirigés vers un établissement de santé où tous les soins peuvent être dispensés.

Pour garantir une guérison complète et empêcher le développement d'une résistance aux dérivés de l'artémisinine, deux mesures sont importantes. Premièrement, les injectables à base d'artémisinine et les suppositoires d'artésunate ne doivent en aucun cas être utilisés comme monothérapie. Et deuxièmement, le traitement initial du paludisme grave avec l'artésunate doit être complété par un cycle de ACT d'une durée de 3 jours (WHO, 2018b).

### **1.1.6. LES INTERVENTIONS DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE**

Dans la lutte contre le paludisme, l'OMS recommande les interventions suivantes : les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD), les pulvérisations d'insecticides à l'intérieur des habitations, le traitement préventif des nourrissons et pendant la grossesse, ainsi que des tests de diagnostic rapide et le traitement des cas confirmés avec des antipaludiques efficaces. Le vaccin antipaludique est proposé comme outil supplémentaire potentiel pour compléter l'ensemble existant de mesures de prévention, de diagnostic et de traitement du paludisme recommandées par l'OMS (WHO, 2019b).

### **1.1.6.1. Approche préventive**

#### **▪ Protection contre le vecteur**

Afin de réduire la population de vecteur et limiter sa transmission, plusieurs approches ont été mises sur pied. Il y a plusieurs années, la pulvérisation d'insecticides rémanents, notamment le DDT, a constitué un autre moyen efficace de contrôle du vecteur. Cependant, depuis qu'il a été démontré l'impact négatif du DDT sur la santé humaine et sur l'environnement, sa production et son utilisation sont strictement réglementées.

La destruction des gîtes larvaires de moustiques par l'assainissement des zones humides stagnantes est une des mesures efficaces et surtout moins coûteuse notamment en milieu tropical.

A ce jour, le meilleur moyen de prévention contre le paludisme est le recours aux moustiquaires imprégnées de perméthrine ou deltaméthrine. La réduction de la mortalité infantile semble avoir été favorablement impactée par leur utilisation. Dans les pays où l'incidence du paludisme a diminué, il a été également rapporté une utilisation optimale des moustiquaires.

D'autres moyens de lutte contre le vecteur, comme la protection physique des parties du corps exposées et l'utilisation de répulsifs, sont également utiles, surtout pour les voyageurs.

#### **▪ Chimio prophylaxie**

La chimio prophylaxie doit être réservée aux groupes à risques de développer des complications graves notamment les jeunes enfants, les femmes enceintes et voyageurs non immunisés.

L'objectif de ces interventions est de prévenir le paludisme en maintenant les taux de médicaments thérapeutiques dans le sang pendant la période où le risque de paludisme est le plus élevé.

En Afrique, dans les zones de transmission modérée et élevée du paludisme, l'OMS a recommandé un traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte. Ce traitement est constitué de 2 doses de l'association sulfadoxine - pyriméthamine lors des 2 premières visites prénatales. Le TPI est également recommandé dans les mêmes zones chez les nourrissons. L'administration du traitement doit correspondre au calendrier de vaccination habituel. Dans les zones de transmission du paludisme fortement saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique, la chimio prophylaxie saisonnière est recommandée chez les enfants de 3 à 59 mois. Elle consiste en l'administration d'une association sulfadoxine-pyriméthamine + amodiaquine.

Les voyageurs provenant de zone épargnée par la maladie vers des zones endémiques de malaria sont susceptibles de développer des accès graves. Le choix du médicament dépend du niveau de résistance de la zone à visiter aux antipaludiques. Les plus fréquemment utilisés sont l'association atovaquone + proguanil (Malarone<sup>®</sup>), la doxycycline et la méfloquine (Lariam<sup>®</sup>) ; la chloroquine n'est utilisée que dans les zones indemnes de résistances, qui sont devenu assez rares (WHO, 2019c).

#### ▪ **Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP)**

Les essais du vaccin sont à la phase III. Il s'agit du RTS, S qui est le premier et, à ce jour, le seul vaccin à montrer un effet protecteur contre le paludisme chez les jeunes enfants. Il est le premier vaccin contre le paludisme fourni aux jeunes enfants dans le cadre de programmes de vaccination de routine. Le Ghana, le Kenya et le Malawi sont les trois pays concernés dans le cadre d'un programme pilote de mise en œuvre à grande échelle du vaccin. Pendant l'essai de phase 3, chez les enfants âgés de 5 à 17 mois ayant reçu 4 doses de RTS, S, le vaccin a permis de prévenir environ 4 cas de paludisme sur 10 (39%) en 4 ans de suivi et environ 3 cas de paludisme grave. Des réductions significatives ont été observées dans le nombre total d'hospitalisations ainsi que dans les admissions pour paludisme ou anémie sévère. Le vaccin a également permis de réduire de 29% le nombre de transfusions sanguines chez les enfants présentant une anémie paludéenne menaçant le pronostic vital.

Il a été remarqué plus des cas de méningite chez les enfants ayant reçu le vaccin par rapport à ceux qui n'en n'ont pas reçu, sans pour autant établir un lien de causalité (WHO, 2019b).

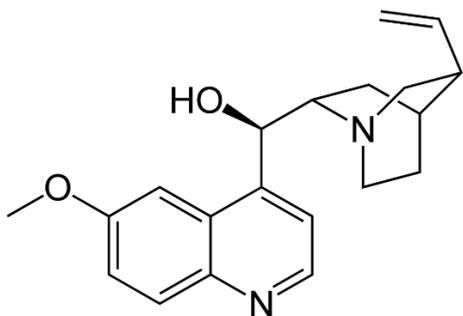
#### **1.1.6.2. Approche curative**

Les médicaments antipaludiques peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Ils sont présentés ci-dessous en fonction de leur mode ou site d'action sur le *Plasmodium*.

#### ▪ **Composés interférant dans la détoxification de l'hème**

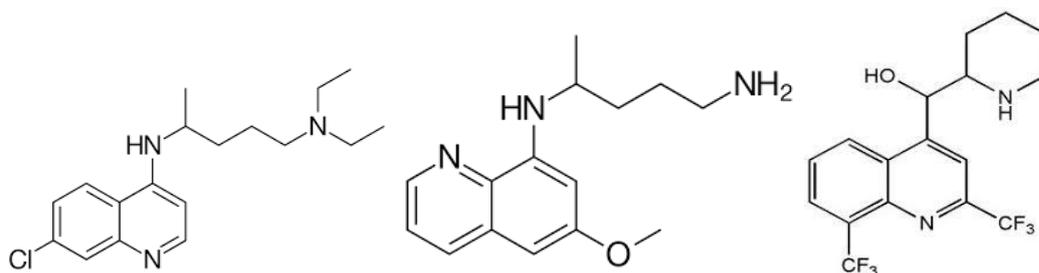
C'est en 1820 que la quinine, premier médicament antipaludique toujours utilisé en thérapeutique, fut isolée de l'écorce de quinquina (*Cinchona* sp.) par Pelletier.

Il s'agit d'un alcaloïde quinoléique possédant des propriétés schizonticides. Elle inhibe la formation de l'hémozoïne (produit de détoxification de l'hème) dans la vacuole digestive du parasite. Une fois dégradée par le plasmodium, l'hémoglobine libère l'hème. Ce dernier s'accumule et devient alors toxique pour le parasite. D'autres modes d'action complémentaires sont décrits pour la quinine, notamment en bloquant la synthèse protéique.



**Figure 1-9.** Structure chimique de la Quinine

Actuellement en thérapeutique antipaludique, il existe plusieurs dérivés synthétiques à noyau 4-amino-quinoléine notamment la chloroquine et l'amodiaquine, et à noyau 8-amino-quinoléine notamment la primaquine. Il existe également d'autres dérivés plus lointains notamment la méfloquine et la luméfantrine.



**Figure 1-10.** La structure chimique de la Chloroquine, Primaquine et Méfloquine

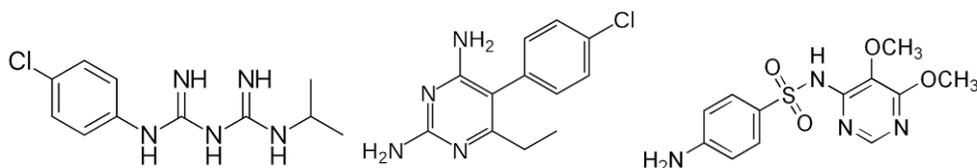
▪ **Composés interférant dans la synthèse d'acides nucléiques**

La cyclisation par déhydrogénation du proguanil, une prodrogue, donne la forme triazinique active. Ce dernier est un « antimétabolite » de type antifolinique plus actif chez le parasite que chez l'homme. Il bloque la synthèse des acides nucléiques chez le *Plasmodium* par inhibition de la dihydrofolate réductase.

L'analogue de la forme active du proguanil est la pyriméthamine qui agit également comme inhibiteur de la dihydrofolate réductase.

La sulfadoxine est une sulfonamide qui agit comme analogue compétitif de l'acide para-amino-benzoïque indispensable à la synthèse de l'acide folique.

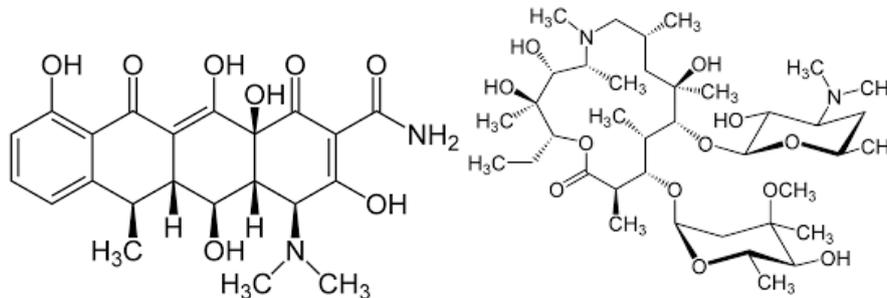
L'atovaquone, est une naphtoquinone, inspirée d'un dérivé du lapachol, une substance naturelle isolée de *Tabebuia chrysotricha*. Elle est associée au proguanil dans la spécialité Malarone®.



**Figure 1-11.** La structure chimique de Proguanil, Pyriméthamine et Sulfadoxine

▪ **Composés interférant dans la synthèse protéique**

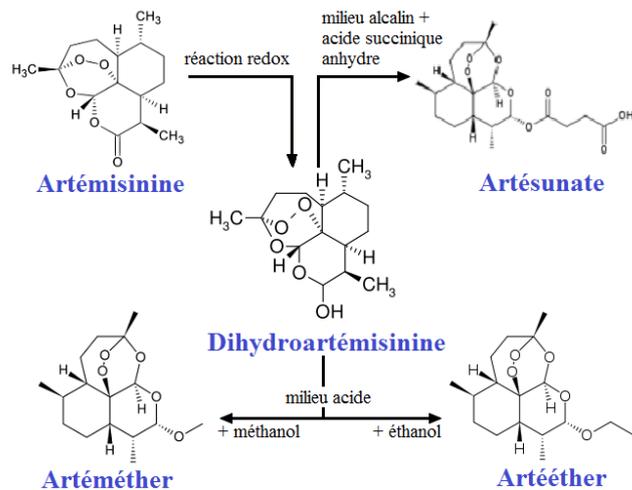
Dans les régions où il a été rapporté une résistance notamment à la chloroquine, des antibiotiques tels que des tétracyclines (doxycycline) et les macrolides (azithromycine), sont utilisés en association, notamment avec la quinine. Parler de l'effet sur les différents types de Plasmodium



*Figure 1-12. La structure chimique de Doxycycline et Azithromycine*

- **Composés induisant un stress oxydatif**

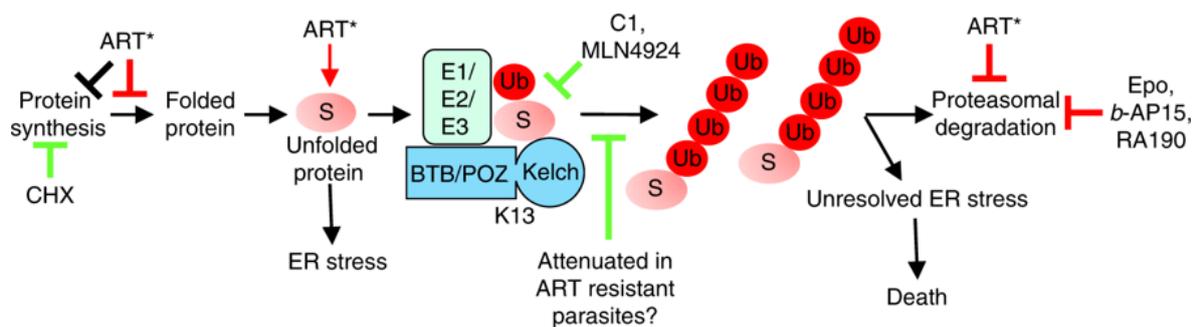
L'artémisinine fut isolée en 1972 à partir d'une plante médicinale utilisée depuis 2000 ans en Chine, l'*Artemisia annua* (Qinghao). L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique qui s'est montrée hautement active sur toutes les phases du cycle intraérythrocytaire de *P. falciparum*. L'artémisinine présente une faible biodisponibilité orale et est peu résorbée, et ce à cause de sa faible solubilité dans l'eau.



**Figure 1-13. La structure chimique de l'Artémisinine et ses dérivés semi-synthétiques**  
(Source : Meyer, 2019)

Des alternatives existent en thérapeutique grâce au développement des dérivés hémisynthétiques notamment la dihydroartémisinine, l'artémether, l'artéether et l'artésunate sodique. Ce dernier, sous forme de sel, a permis la mise au point de formes injectables.

Le mécanisme d'action de l'artémisinine et de ses dérivés héli-synthétiques n'est pas encore totalement élucidé. Les résultats de récentes études révèlent que la dihydroartémisinine, métabolite actif de l'artémisinine, semble présenter un double effet destructeur : d'une part elle induit des radicaux libres par le clivage de son pont endoperoxyde, provoquant des dommages protéiques sévères, et d'autre part, elle empêche leurs dégradations grâce au protéasome. Ce qui provoque une accumulation de ces protéines polyubiquitinées endommagées, éléments clé conduisant à la mort du parasite. Cette hypothèse a été schématisée par Bridgford et al., 2018 telle que présentée dans la figure 1-14.



**Figure 1-14. Modèle du mécanisme d'action de l'artémisinine**  
(source: *Bridgford et al., 2018*)

L'artémisinine activée (ART\*) agirait sur plusieurs voies liées à l'homéostasie des protéines et perturberait le protéasome. Dans le schéma, la toxicité est représentée par des barres rouges. Elle engendrerait un dysfonctionnement dans la synthèse et le repli des protéines, un stress au niveau du réticulum endoplasmique parasitaire, et une accumulation de substrats (S) polyubiquitinés toxiques ne pouvant être éliminés par le protéasome. D'autres inhibiteurs de protéasomes tel que l'Epoxomicine (Epo), sont toxiques pour le parasite. Certains inhibiteurs de l'ubiquitination (C1, MLN4924) ou des inhibiteurs de la synthèse protéique (CHX = Cycloheximide) préviennent l'accumulation de protéines ubiquitinées et améliorent la survie du parasite soumis à l'artémisinine (effet décrit par des barres vertes) (Bridgford et al., 2018).

A cause de leur courte demi-vie et pour réduire le risque de l'apparition de résistances, il est recommandé d'utiliser les dérivés d'artémisinine en combinaison avec un antipaludique de plus longue durée d'action. Généralement la méfloquine ou la luméfantine lui sont associées.

La pharmacodynamie clinique des antipaludiques recommandés est détaillée dans le tableau 1-1.

**Tableau 1-1. Clinical pharmacodynamics of recommended antimalarials (Kiang et al., 2015)**

Drug	General chemistry	Clinical pharmacodynamics
Chloroquine	4-aminoquinoline	Mostly effective against erythrocytic forms of <i>P. vivax</i> , <i>ovale</i> , and <i>malariae</i> . Mostly now resistant to <i>P. falciparum</i> in endemic regions but maintains activity against some strains. Resistance conferred by <i>pfcr</i> ( <i>P. falciparum</i> chloroquine resistance transporter). Alleles with 4–8 mutations highly associated with resistance by encoding putative transporter that actively effluxes chloroquine away from heme target. Variant <i>pfcr</i> alleles may partially confer resistance to other agents (amodiaquine, quinine) but increase susceptibility to lumefantrine and artemisinin derivatives
Amodiaquine	Synthetic 4-aminoquinolone	Given in combination with artesunate for <i>P. falciparum</i> . Resistance documented to amodiaquine for <i>P. falciparum</i> but activity remains against some chloroquine-resistant strains
Sulfadoxine	Sulfonamide	Synergy with pyrimethamine results from inhibition of: (1) utilization of p-aminobenzoic acid for synthesis of dihydropteroic acid and (2) reduction of dihydrofolate to tetrahydrofolate. Resistance conferred by several point mutations in dihydropteroate synthase gene. Resistance to both sulfadoxine and pyrimethamine causing decline in use

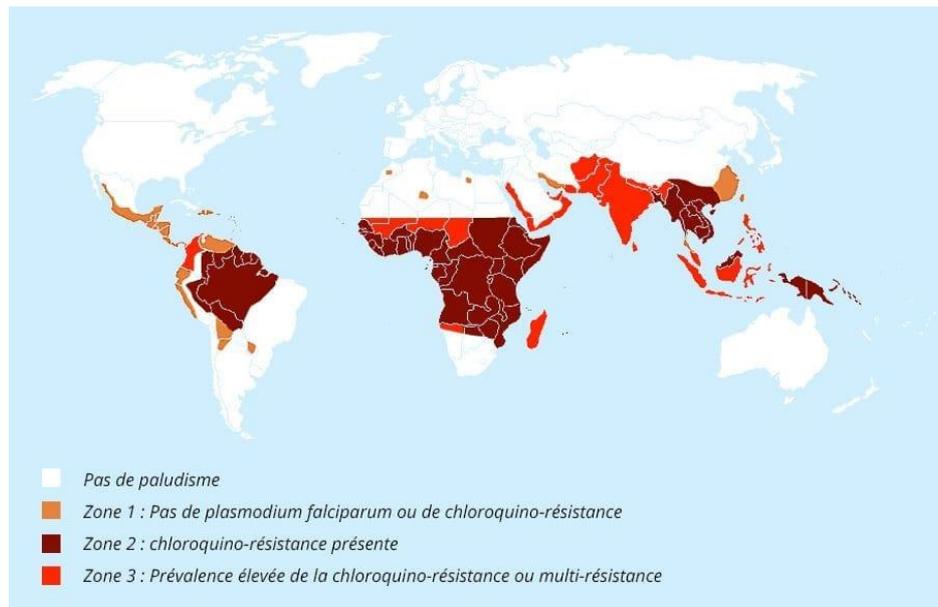
Pyrimethamine	2,4-diaminopyrimidine	Slow-acting blood schizonticide. Efficacy against hepatic forms of <i>P. falciparum</i> less than proguanil. Fails to eradicate <i>P. vivax</i> hypnozoites or gametocytes of any species. Resistance conferred by mutations of dihydrofolate reductase. Resistance to both sulfadoxine and pyrimethamine causing decline in use. Recommended for intermittent preventative treatment of malaria in pregnancy
Mefloquine	4-quinoline	Highly effective blood schizonticide with no activity against hepatic stages or mature gametocytes of <i>P. falciparum</i> . Used for prevention as monotherapy or treatment as an ACT Increased pfmdr1 copy numbers associated with resistance (may increase import into digestive vacuole and create resistance if drug's main target is cytosolic)
Quinine/quinidine	Alkaloids of cinchona (powdered bark of South American cinchona tree)	Acts on asexual erythrocytic forms with no effect on hepatic forms of malaria. Valuable for parenteral treatment of severe forms of resistant <i>P. falciparum</i> . Resistance correlated with some strains of resistance to chloroquine but also may be closer linked to mefloquine and halofantrine. Point mutations in pfmdr1 can contribute to resistance (N1042D mutation)
Artemisinin	Sesquiterpene lactone endoperoxide derived from qing hao ( <i>Artemisia annua</i> )	Potent and fast acting. Rapidly clears parasites and resolve fever faster than any other marketed antimalarial. Effective for <i>P. falciparum</i> and asexual erythrocytic stages of <i>P. vivax</i> . Also demonstrates

## 1.1.7. MENACES DE LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

### 1.1.7.1. Résistances

Le paludisme et les fièvres intermittentes ont été, pendant plusieurs siècles, pris en charge avec des préparations de la pharmacopée traditionnelle (infusions de qinghaosu, *Artemisia annua* ou de quinquina, *Cinchona calisaya* et *C. pubescens*).

Dans les années 1950-1970, le recours à la chloroquine dans l'approche préventive et curative a constitué un des deux piliers de la campagne d'éradication du paludisme avec la lutte antivectorielle au moyen du dichloro-diphényltrichloroéthane (DDT).



**Figure 1-15. Zone de résistance à la chloroquine**  
 (Source : Sylvain, 2018 and WHO, 2019d)

Malheureusement en 1957 et 1960, les premiers cas de résistance à la chloroquine ont été rapportés dans plusieurs pays (Colombie et Venezuela, Cambodge et Thaïlande, Papouasie Nouvelle Guinée, Philippines). Et progressivement, toutes les régions d'endémicité ont été concernées (Wongsrichanalai et al., 2002). La résistance a été rapportée à plusieurs autres médicaments devant remplacer la chloroquine notamment l'amodiaquine, les antifolates, la méfloquine (Figure 1-15). Depuis 2006, l'OMS a recommandé l'utilisation de combinaisons comprenant un dérivé de l'artémisinine (ACT, *artemisinin combination therapy*) (WHO, 2010). Les dérivés d'artémisinine ont la particularité d'agir sur toute les formes de développement du parasite et ont une action remarquablement rapide (Amaratunga et al., 2012; Dondorp et al., 2009; Phyo et al., 2012).

Les combinaisons à base d'artémisinine, actuellement recommandées dans la plupart des pays d'endémie, restent très peu accessibles aux populations surtout pauvres. Les premiers signes d'émergence de parasites résistants aux dérivés d'artémisinine ont été rapportés en Asie du Sud-Est (Amaratunga et al., 2012; Dondorp et al., 2009; Phyo et al., 2012). A ce jour, aucune solution thérapeutique de remplacement n'est disponible. La situation devient donc critique, l'urgence étant d'enrayer la dissémination des parasites résistants (Enserink, 2010).

La non compliance au traitement associée à la mauvaise qualité des médicaments sont parmi les facteurs qui tendent à aggraver la problématique de la résistance.

Par ailleurs, l'apparition de souches de moustiques résistants aux insecticides est un autre facteur préoccupant qui pourrait compromettre le contrôle de la maladie.

Beaucoup de difficultés sont rapportées dans la recherche fondamentale axée sur la lutte contre le paludisme. Les différents laboratoires des pays du nord, équipés de technologies de pointe mènent des recherches sur des souches de référence, souvent récoltées puis entretenues en laboratoire depuis plusieurs décennies. Dans l'intervalle, dans les régions impaludées, les parasites ont depuis été soumis à plusieurs pressions médicamenteuses et ont évolué pendant plus d'une centaine de générations. Les analyses sur l'efficacité des médicaments en développement devraient être réalisées sur des souches contemporaines et provenant de différentes régions du monde (Ménard et al., 2013).

#### **1.1.7.2. Accès aux produits antipaludiques**

En 2017, une personne à risque sur deux (50%) a dormi sous la MILD. Une couverture qui ne s'est améliorée que légèrement depuis 2015 et a stagné depuis 2016. Et plus d'une femme enceinte éligible sur cinq (22%) ont reçu les 3 doses recommandées en plus du traitement préventif intermittent de la grossesse. En 2017, le pourcentage des enfants de moins de 5 ans avec fièvre ayant reçu un ACT était de 29% en Afrique subsaharienne ; on est donc loin de l'objectif des 80% que s'était fixé l'OMS (WHO, 2018a). Pour pallier ce faible accès, dont les bénéficiaires sont les enfants amenés dans des formations sanitaires, la stratégie de la gestion intégrée des cas dans les communautés a été adoptée par l'OMS. Cette approche favorise la gestion intégrée des affections courantes menaçant le pronostic vital chez les enfants notamment le paludisme, la pneumonie et diarrhée au niveau des formations sanitaires et des communautés (WHO, 2018a).

Avec une si faible couverture de la population aux produits antipaludiques, le recours à la médecine traditionnelle et aux plantes médicinales, notamment pour le traitement du paludisme reste la meilleure alternative thérapeutique pour cette population ayant un faible pouvoir d'achat.

De leur côté, l'OMS et d'autres organisations internationales, encouragent et soutiennent les Etats Membres à investir dans la recherche en santé, en particulier dans la médecine traditionnelle, orientée de manière appropriée vers la résolution des problèmes sanitaires prioritaires notamment le paludisme. La recherche en médecine traditionnelle recouvre l'identification de composés, la conduite d'essais cliniques visant à établir l'innocuité et l'efficacité de ces composés et à développer des techniques nouvelles et modernes de production de médicaments traditionnels (WHO, 2016a).

### 1.1.8. NOUVELLES INITIATIVES DANS LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME

La trajectoire positive des 15 dernières années a changé de cap. Des informations inquiétantes ont été révélées par le *Rapport sur le paludisme dans le monde 2018* notamment l'augmentation des cas dans les dix pays les plus touchés d'Afrique, la faible couverture de la lutte antivectorielle efficace en Afrique subsaharienne estimée à 50%, le faible taux de protection des femmes enceintes par un traitement préventif contre le paludisme dans la région, estimé à 22% et l'apparition de cas de résistance à l'artémisinine et ses combinaisons. Ces résultats ont contribué à susciter de nouvelles initiatives.

Le 19 novembre 2018, au Mozambique, a été lancée une nouvelle riposte au paludisme centrée sur les pays. Cette approche, catalysée par l'OMS et le [RBM Partnership to End Malaria](#), a pour objectif de renforcer l'engagement commun à soutenir les communautés et les pays les plus touchés par le paludisme. La mobilisation des ressources nationales est un pilier majeur de la nouvelle approche, car la prise en charge du défi du paludisme est aux mains des gouvernements aux plus hauts niveaux.

Les réponses basées sur les meilleures données disponibles sont les mieux adaptées aux besoins locaux. C'est dans cette optique que la nouvelle campagne panafricaine « Zero Malaria Starts With Me » a été lancée, une action à la base qui permet aux gens de se protéger.

La nouvelle approche « high burden to high impact » repose sur quatre piliers : mobiliser l'attention politique pour réduire le nombre de décès dus au paludisme ; générer un impact grâce à l'utilisation stratégique de l'information ; établir les meilleures orientations, politiques et stratégies mondiales pour les pays d'endémie du paludisme ; et, surtout, mettre en œuvre une réponse coordonnée et dirigée par les pays.

Les actions qu'entreprendra l'OMS au cours des deux prochaines années détermineront si elle atteindra ou non les étapes cruciales de la lutte antipaludique, notamment la réduction de l'incidence des cas de paludisme et des taux de mortalité d'au moins 40% d'ici 2020 et l'objectif de développement durable n° 3 qui consiste à mettre fin à l'épidémie de paludisme d'ici 2030 (WHO, 2019e, 2018a, 2016b; WHO and RBM, 2018).

### **1.1.9. INTERACTION (SYNERGIE/ANTAGONISME) ENTRE LES MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES**

Lorsque la puissance de l'activité antimicrobienne de la combinaison de deux médicaments ou plus est supérieure (synergie) ou inférieure (antagonisme) à celle attendue des activités individuelles simplement additionnées, on parle d'interaction entre ces médicaments.

Dans la majorité des cas, l'interaction n'implique pas un contact physique réel entre les différentes drogues en question. Le plus souvent, en ce qui concerne les interactions pharmacodynamiques, ce sont les interactions moléculaires des médicaments avec les composants de la cellule cible et des conséquences biochimiques / physiologiques de ces interactions qui expliquent que l'activité d'un médicament A soit affectée par un médicament B et/ou inversement. Les études mécanistiques sur les médicaments antimicrobiens sont souvent complétées par des études d'interactions médicamenteuses *in vitro*.

La maîtrise optimale des maladies infectieuses exige de plus en plus une connaissance suffisante des effets des interactions médicamenteuses sur le traitement d'association (ou prophylaxie) avec des agents antimicrobiens. En effet, lorsqu'une combinaison est synergique, elle est préférée car les doses de médicaments peuvent être réduites tout en maintenant l'effet antimicrobien. Le risque d'un échec thérapeutique encouru avec un seul agent est également réduit. A l'opposé, l'association de deux médicaments antagonistes sera couramment évitée.

#### **1.1.9.1. Pertinence des interactions médicamenteuses (synergie/antagonisme) avec le traitement clinique et la prophylaxie du paludisme**

L'apparition tardive de parasites résistants liée souvent à la monothérapie a motivé l'utilisation de combinaisons d'antipaludiques en clinique (White, 1998).

Les interactions chez l'hôte humain sont de plus en plus prédites par le recours aux données expérimentales sur les interactions médicamenteuses. De ces dernières dépendent en partie la sélection de partenaires d'association, comme ce fut le cas avec le proguanil pour l'atovaquone.

#### **1.1.9.2. Analyse des interactions médicamenteuses antipaludiques (synergie/antagonisme)**

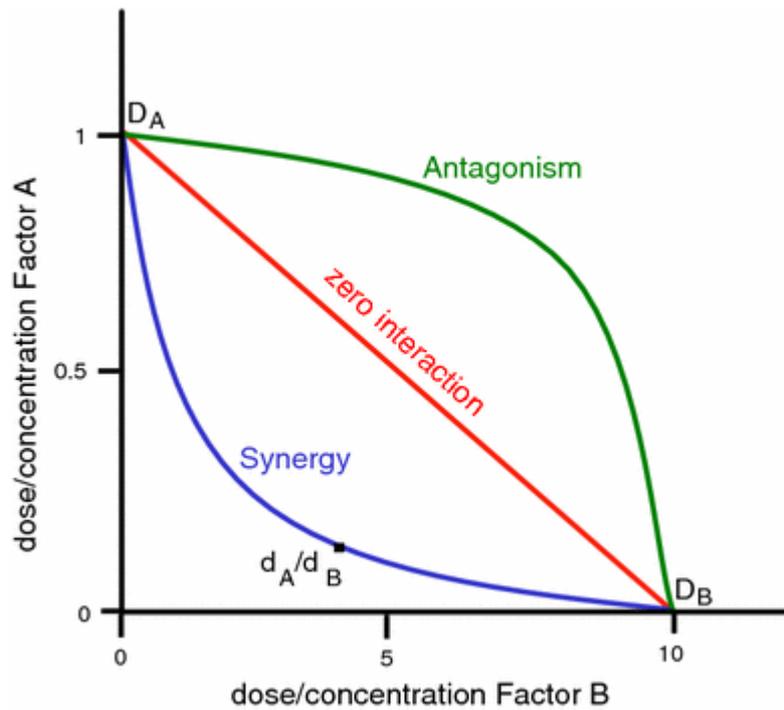
Il existe plusieurs niveaux d'analyse de l'interaction médicamenteuse antipaludique : *in vitro* dans des extraits sans cellules ou en utilisant des mélanges de macromolécules isolées, dans des cellules en culture, dans des modèles animaux de paludisme ou chez des patients humains. C'est vers la fin de la liste que la pertinence de ces niveaux pour le traitement antipaludéen augmente. Cependant, la majorité des données disponibles concerne des études d'interaction

médicamenteuses antipaludiques menées sur des parasites cultivés et la plupart utilisent les stades asexués érythrocytaires de *Plasmodium falciparum*.

Une fois les techniques des cultures maîtrisées, les études d'interaction médicamenteuse utilisant *P. falciparum* intra-érythrocytaire principalement asexué en culture sont faciles à mettre en place. En règle générale, les médicaments sont titrés dans des plaques multipuits, les érythrocytes parasités sont inoculés dans les puits et une lecture commode de la croissance est obtenue après une incubation de 24 à 96 h. Diverses lectures sont disponibles, y compris l'incorporation de précurseurs métaboliques radiomarqués tels que [<sup>3</sup>H] hypoxanthine, les activités ou quantités de protéines marqueurs telles que la lactate déshydrogénase ou les nombres et morphologies de parasites sur des frottis colorés au Giemsa (Noedl et al., 2003). . La plupart de ces méthodes se prêtent à l'essai de tableaux de concentrations et de combinaisons. L'analyse des données obtenues n'est pas aussi simple. Les données sont le plus généralement présentées sous forme de tableau ou de diagramme à barres ou sous forme d'isobogramme. La meilleure des présentations est l'isobogramme. Ce type de graphique, qui remonte à plus de 100 ans, a le potentiel de montrer non seulement la différence entre synergie (ou antagonisme) et simple additivité, mais également le degré de synergie (ou antagonisme). Les valeurs de la concentration inhibitrice médiane (CI<sub>50</sub>) du médicament A en présence de diverses concentrations de médicament B sont tracées en abscisse et inversement en ordonnée, à l'aide d'échelles linéaires.

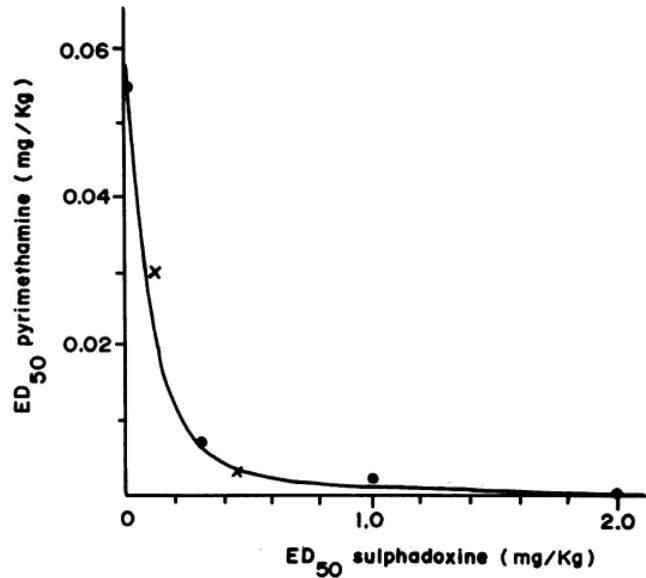
Une ligne de meilleur ajustement, qui coupe l'axe des abscisses de la IC<sub>50</sub> pour le médicament A seul et l'axe des ordonnées de la IC<sub>50</sub> pour le médicament B seul, est tracée. On peut également construire des isoboles pour IC<sub>90</sub> ou pour tout effet donné. Une ligne droite indique l'additivité, une ligne concave (déplacée vers le bas à gauche) la synergie, et une ligne convexe (déplacée vers le haut à droite) l'antagonisme.

La force de la synergie (ou de l'antagonisme) est indiquée par le degré de déviation par rapport à la droite d'additivité. Ceci peut être exprimé sous forme algébrique, le plus souvent en tant que concentration inhibitrice fractionnaire (minimale). La concentration inhibitrice fractionnaire (FIC) est définie comme la concentration inhibitrice présente dans la combinaison divisée par la concentration inhibitrice seule donnant le même effet (Elion et al., 1954). La somme des FIC ( $\Sigma$ FIC) des médicaments A et B au milieu de la courbe de la Figure 1-23 est égal à 1 pour une combinaison additive, <1 pour une combinaison synergique et > 1 pour une combinaison antagoniste. Parfois, les étiquettes d'axe des isobogrammes sont exprimées en FIC au lieu de IC<sub>50</sub> mais l'effet est identique. Cette approche peut être étendue aux combinaisons de trois agents ou plus (Berenbaum, 1978).



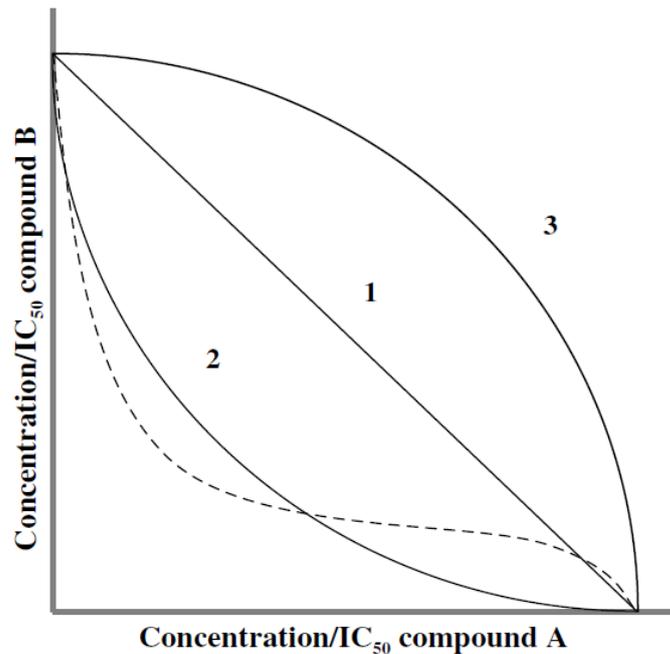
**Figure 1-16. Isobologramme idéalisé montrant les interactions possibles entre deux composés A et B (Source : Dunne, 2010).** La courbe rouge indique une additivité (pas d'interaction), la courbe rouge indique une synergie et la courbe verte révèle un antagonisme.

Pour les combinaisons fortement synergiques telles que celles de la sulphadoxine et de la pyriméthamine (Figure 1-24), la ligne est très concave, le  $\Sigma\text{FIC} \ll 1$  et il ne fait aucun doute que les deux agents ont une interaction positive.



*Figure 1-17. Effet potentialisateur de la pyriméthamine et de la sulfadoxine sur souris infectées par P. chabaudi sensible à la pyriméthamine. (Source : Sirawaraporn and Yuthavong, 1986)*

Ce sont les résultats moins nets qui posent des problèmes. Les lignes qui ne sont que moyennement concaves (ou convexes) laissent planer un doute quant à savoir si la combinaison est significativement synergique (ou antagoniste). En réponse à cette difficulté, une valeur seuil de  $\Sigma FIC = 0,5$  a été largement utilisée, de sorte que  $FIC < 0,5$  est considéré comme synergique et  $FIC > 0,5$  pas. Le seuil correspondant utilisé pour l'antagonisme est 2 ou 4. Selon Angus Bell (Bell, 2005) ces valeurs sont complètement arbitraires. Il est absurde de suggérer, par exemple, qu'une combinaison qui donne une  $\Sigma FIC$  cohérente de 0,6 n'est, sur cette base uniquement, pas synergique ( $p = 0,05$ ), comme dans tout autre type d'expérience. Ce fait n'a pas été pris en compte par plusieurs chercheurs et éditeurs, qui continuent à admettre les valeurs  $FIC 0,5$  et  $2/4$  comme seuils entre interaction et absence d'interaction. Angus Bell (Bell, 2005) propose que ces « seuils » soient évités et que les données soient par contre soumises à une analyse statistique appropriée. Le plus large éventail de concentrations / rapports (c.-à-d. la conception en damier) donnera le maximum de données pour la construction et l'analyse d'isobogrammes et est préférable à un nombre limité de concentrations fixes. En outre, l'interaction peut différer selon le rapport médicament A : médicament B comme l'illustre l'isobole asymétrique dans la Figure 1-25. Les expériences n'utilisant que des combinaisons à rapport fixe limitées peuvent être d'une utilité limitée.



**Figure 1-18. Isobologramme idéalisé montrant les interactions possibles entre deux composés A et B. La ligne pointillée donne un exemple d'isobole asymétrique.**  
(Source : Angus Bell, 2005).

Les données provenant de modèles animaux sont probablement plus prédictives de l'efficacité chez les patients et certaines recherches ont révélé que les effets pharmacocinétiques conduisent à des conclusions *in vivo* différentes de celles obtenues avec des cellules en culture. La difficulté réside dans le fait que les animaux sont plus variables que les puits d'une plaque de culture et ne peuvent pas être utilisés dans les mêmes nombres. De ce fait, les titrages et les isobologrammes de type damier requièrent davantage de travail. Dans les études cliniques, le plan expérimental est (naturellement) rarement du type approprié pour générer des isobologrammes ou des analyses similaires. De manière générale, l'efficacité du composé A + du composé B est comparée à celle de l'un des composés seul (ou d'autres traitements), de sorte que seuls les cas de fort antagonisme (par exemple, où l'efficacité de A + B est inférieure à celle de A seul) seraient évidents. Une approche hybride utilisée par certains chercheurs consiste à mesurer les interactions à l'aide de parasites cultivés en présence des concentrations / ratios de médicament pouvant être atteints chez l'homme (ou à défaut, chez l'animal) selon les études de pharmacocinétique.

S'il est clair que des interactions synergiques et antagonistes confirmées et cohérentes ont des implications sur les mécanismes d'action des agents concernés, il existe dans la littérature une flexibilité considérable dans l'interprétation des résultats. En général, il est probablement préférable de commencer par une prédiction de synergie ou d'antagonisme basée sur une

hypothèse préexistante, puis de vérifier si cette prédiction est correcte. Si l'on adopte l'approche opposée, c'est-à-dire que l'observation est faite, puis que l'on essaie de l'intégrer à l'hypothèse, les données sur les synergies / antagonismes ont tendance à être subordonnées aux idées préconçues des chercheurs et à contribuer peu ou rien à la forme du modèle mécaniste proposé. Les synergies de médicaments antipaludiques utilisées pour le moment et recommandées par l'OMS sont présentées dans le tableau 1-2.

*Tableau 1-2. Summary of in vitro pharmacodynamic drug interaction (Kiang et al., 2015)*

<b>Drug or drug class</b>	<b>Antagonism</b>	<b>Additive</b>	<b>Synergism</b>
Artemisinins <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artemisinin</li> <li>▪ Artemether</li> <li>▪ Artesunate</li> <li>▪ DHA</li> </ul>	Chloroquine	Chloroquine	Amodiaquine Atovaquone Clindamycin Doxycycline Mefloquine Quinine
Amodiaquine and DEAQ	Chloroquine		Artemisinins Quinine
Atovaquone	Chloroquine Mefloquine Quinine		Amodiaquine Artemisinins DEAQ Proguanil Tetracycline
Chloroquine	Amodiaquine Artemisinins Mefloquine Quinine Sulfadoxine- Pyrimethamine	Artemisinins Azithromycin	Azithromycin
Mefloquine Primaquine Proguanil	Chloroquine	Azithromycin	Artemisinins Azithromycin Atovaquone
Quinidine/Quinine	Chloroquine	Azithromycin	Amodiaquine Artemisinins Azithromycin DEAQ

DEAQ : Desethylamodiaquine,

DECQ : Desethylchloroquine,

DHA : Dihydroartemisinin.

### **1.1.10. CONCLUSION**

Au regard des différentes menaces qui pèsent sur la lutte antipaludique notamment le phénomène de la résistance aux médicaments antipaludiques, l'approche qui semble être prioritaire est l'appui à la recherche fondamentale pour la mise au point de nouvelles combinaisons des molécules afin de réduire le risque de la chimiorésistance.

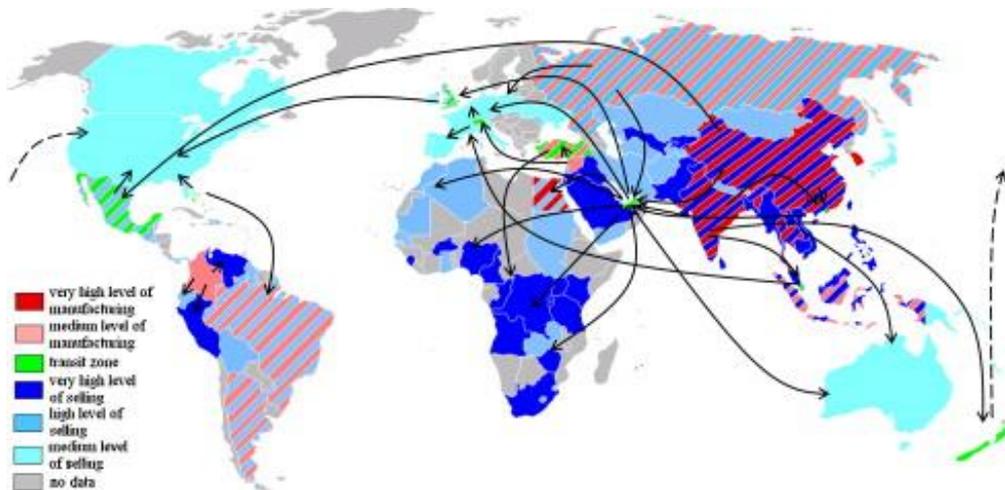
Plusieurs procédés peuvent être utilisés dans la recherche de nouveaux lead compounds notamment le « drug design », la synthèse chimique, et l'isolement de nouveaux produits d'origine naturelle. Cette dernière approche qui se base dans la majorité des cas sur les savoirs traditionnels offre l'avantage de travailler sur des plantes présentant une efficacité contre des parasites des générations récentes. A ce titre, les acteurs situés en zone d'endémie, détenteur du savoir traditionnel sur les plantes présentant une efficacité antipaludique, occupent une position stratégique pour participer au développement de nouveaux médicaments ou de nouvelles combinaisons médicamenteuses.

Les savoirs traditionnels concernant les plantes médicinales ayant une efficacité antipaludique reconnue par la communauté méritent par ailleurs une attention particulière en vue de leur valorisation à travers la mise au point de médicaments traditionnels améliorés qui seront rapidement disponibles et accessibles aux populations locales. Ces dernières qui ont généralement un faible pouvoir d'achat ne leur permettant pas d'accéder aux médicaments antipaludiques, sont également les plus touchées par le paludisme. Les médicaments traditionnels améliorés semblent être la meilleure alternative dans le contexte des pays du sud.

## 1.2. LÉGISLATION ET RÉGLEMENTATION PHARMACEUTIQUES DANS UN CONTEXTE DE CRIME PHARMACEUTIQUE INTERNATIONAL

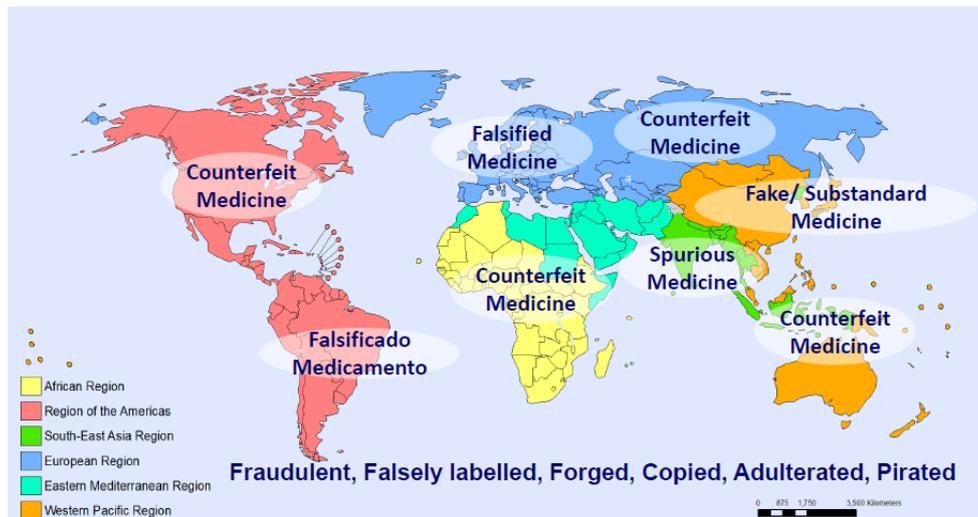
Le risque d'émergence et de propagation de la résistance aux médicaments antipaludiques est amplifié notamment par les médicaments antipaludiques falsifiés et de qualité inférieure. Ce qui constitue un danger immédiat pour les populations vulnérables (Worldwide Antimalarial Resistance Network, 2019).

L'augmentation inquiétante du trafic des médicaments de mauvaise qualité constitue un réel problème de santé publique (Figure 1-19).



*Figure 1-19. L'organisation du trafic des médicaments  
(Source : Dégardin et al., 2014).*

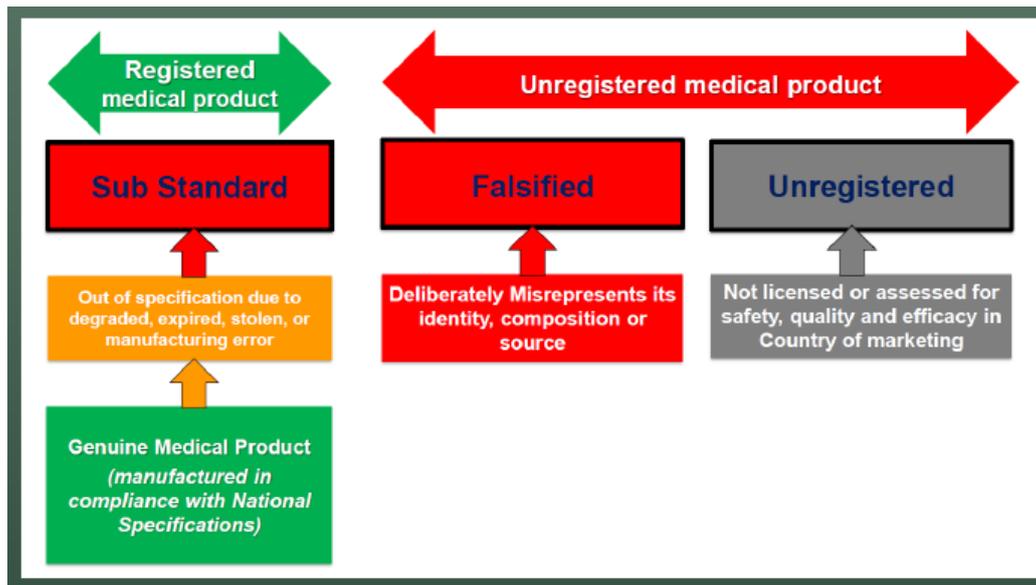
La lutte contre ce fléau s'est heurtée à la difficulté même d'une définition faisant l'unanimité. Les débats étaient alimentés sur des définitions complexes donnant lieu à des significations différentes pour des personnes différentes (Figure 1-20).



**Figure 1-20. Différentes appellations du trafic des médicaments en fonction des régions**

(Source : Ball, 2016)

Depuis mai 2017, l’OMS a revu l’énonciation de ces définitions sous l’angle de la santé publique, sans considérer les aspects relevant de la propriété intellectuelle. Trois définitions ont été adoptées (Figure 1-21) : (i) les médicaments de qualité inférieure également appelés « non conformes aux spécifications » sont des médicaments autorisés qui ne répondent pas aux normes de qualité ou aux spécifications se rapportant à eux, voire ni aux unes, ni aux autres ; (ii) les médicaments non enregistrés/non homologués sont ceux qui n’ont été ni évalués ni approuvés par l’autorité nationale ou régionale de réglementation en charge du marché sur lequel ils sont commercialisés/distribués ou utilisés, sous réserve des dispositions autorisées par la réglementation et la législation nationales ou régionales ; (iii) les médicaments falsifiés sont ceux dont l’identité, la composition ou la source est indiquée de façon trompeuse, que ce soit délibérément ou frauduleusement (WHO, 2018c).



*Figure 1-21. Définitions des différentes sortes des médicaments  
(Source: WHO Global Surveillance System, 2016)*

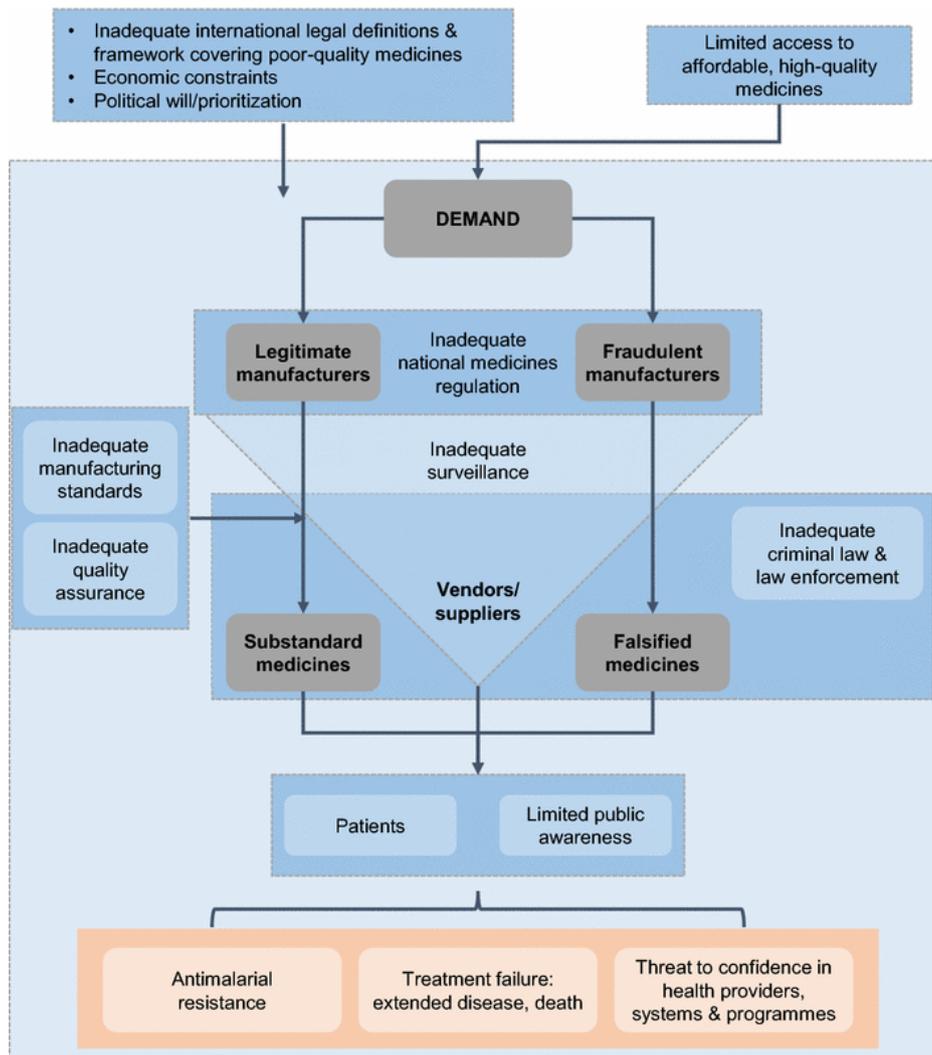
On trouve trois catégories de médicaments de mauvaise qualité (Newton et al., 2009). Deux catégories ont été abordées dans les définitions de l’OMS ci-dessus. Il s’agit des médicaments de qualité inférieure et des médicaments falsifiés. La troisième catégorie est celle des médicaments dégradés qui, suite à des conditions de conservations inappropriées particulièrement sous les climats tropicaux, ont connu une instabilité biologique ou chimique avec comme conséquence une perte de la qualité d’origine ou une expiration avant même la date légale de celle-ci.

La détection des médicaments falsifiés est très difficile, car l’objectif visé pendant leur fabrication est la ressemblance quasi-totale avec le produit authentique (Figure 1-22) (WHO, 2018d).



**Figure 1-22. Médicaments antipaludiques falsifiés**  
(Source : OMS, 2016)

Les médicaments de qualité inférieure et falsifiés peuvent ne pas traiter les maladies qu'ils ciblent et au pire des cas représenter un danger allant jusqu'à la mort du consommateur. Ils favorisent la survenue de la résistance aux antimicrobiens et aux infections résistantes aux médicaments (Arie, 2012). Au vu de leurs conséquences sur la santé de la population, Il s'installe un ébranlement de la confiance dans les médicaments, les prestataires de soins, les systèmes de santé dans son ensemble et dans leurs autorités de surveillance (Figure 1-23) (Conseil de l'Europe, 2018).



**Figure 1-23. Facteurs clés dans la fabrication et la circulation d'antipaludéens de mauvaise qualité : cibles d'action**  
(Source : Bassat et al., 2016)

Les médicaments falsifiés sont souvent fabriqués dans des conditions d'hygiène précaires par des gens non qualifiés. Ils peuvent ne contenir aucun principe actif, un autre principe actif, ou le principe actif correct mais à un dosage non conforme. Ils sont parfois contaminés par des bactéries et peuvent contenir également de l'amidon de maïs, de pomme de terre, de la craie, des impuretés inconnues ou des produits chimiques toxiques. L'identification des produits chimiques toxiques a été faite dans des médicaments falsifiés notamment le safrol (utilisé lors de la fabrication de l'Ecstasy), mais également dans des médicaments de qualité inférieure comme le diéthylène-glycol (DEG). Le DEG absorbé dans l'organisme est très toxique, notamment pour les reins, entraînant la mort ou de graves séquelles (dialyse à vie ou une greffe de rein) (Newton et al., 2006; Scalzo, 1996).

L'intérêt de la falsification porte sur l'ensemble des médicaments, princeps et générique, que ce soit des médicaments moins coûteux comme des antalgiques ou très coûteux comme des anticancéreux (IFPMA, 2012; Wei and Hong, 2014).

Toutes les principales classes thérapeutiques sont concernées par ce phénomène notamment les médicaments, les vaccins et les produits de diagnostic in vitro. Cependant, les antipaludiques et les antibiotiques sont les plus souvent signalés comme produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés (WHO, 2018e).

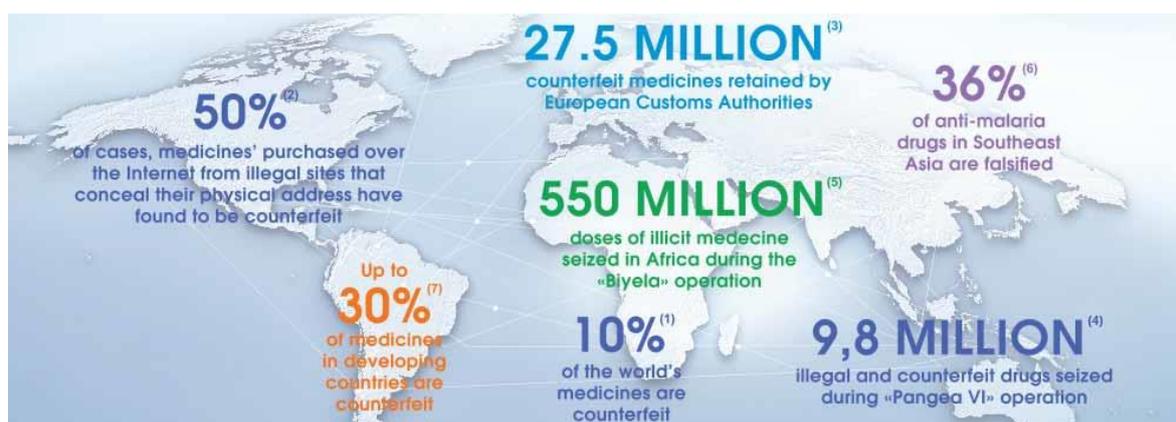
Ces produits sont retrouvés dans tous les points et réseaux de vente des médicaments notamment les sites internet non réglementés, les marchés de rue illégaux, les pharmacies, voir même dans des formations sanitaires comme des dispensaires et des hôpitaux.

Ces médicaments de qualité inférieure et falsifiés, sont retrouvés dans toutes les régions du monde.

En effet, aucun pays n'est protégé face à ce fléau. Ce qui était considéré auparavant comme un problème des pays à ressources limitées devient une préoccupation mondiale.

Cependant, les pays à revenu faible ou intermédiaire, ceux situés dans des régions de conflits, d'instabilité sociopolitique et ceux ayant des systèmes de santé peu efficaces ou inefficace paient le plus lourd tribut des médicaments de qualité inférieure et falsifiés.

En termes de continent, c'est l'Afrique qui est la grande cible du trafic des médicaments falsifiés (Figure 1-24) (Fondation Chirac, 2016a).



*Figure 1-24. Quelques chiffres concernant le trafic des médicaments dans le monde (Source : Sanofi, 2013)*

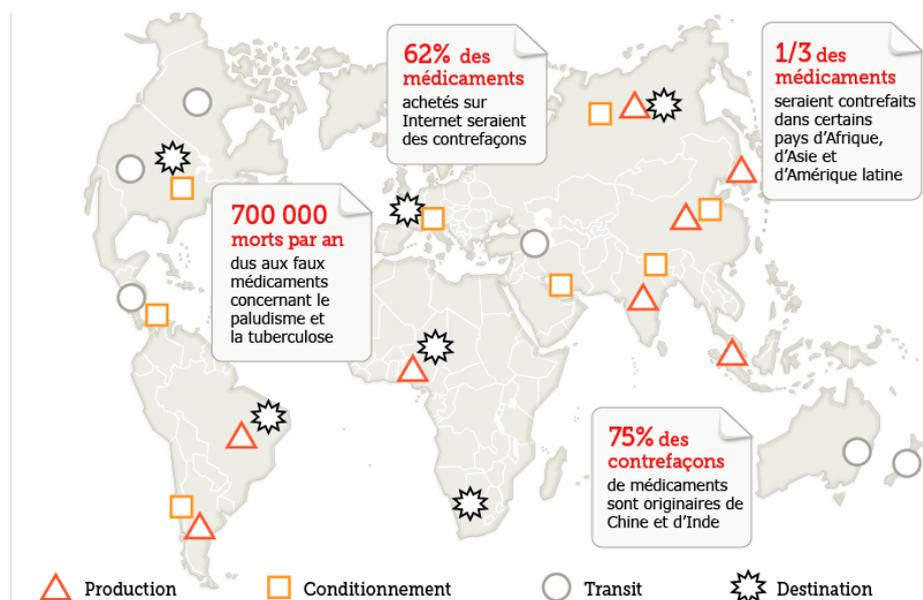
L'OMS, dans une récente étude, estime qu'un médicament sur dix en circulation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est soit de qualité inférieure soit falsifié.

En Afrique subsaharienne, chez les patients souffrant du paludisme nécessitant un traitement, 3,8 % à 8,9 % des décès sont dûs aux antipaludiques de qualité inférieure ou falsifiés.

En Afrique Centrale, l'on estime que les médicaments de qualité inférieure ou falsifié représentent plus de 25% des médicaments en circulation. Des proportions pouvant aller jusqu'à 80% pour certains pays (Mazière, 2007; McGinnis, 2013).

En effet, la perméabilité des frontières géographiques entre pays liée à la similitude des cultures de part et d'autre de ces frontières ont facilité des mouvements de transhumance géographique des populations, dans un contexte sociopolitique et économique instable caractérisé par des guerres à répétition (Marini Djang 'eing et al., 2013).

Il faut noter des avancées sur la législation pharmaceutique au niveau international, continental et régional. La falsification des médicaments et la criminalité associée menacent le droit à la vie. Depuis plusieurs années, l'implication d'organisations criminelles intervenant dans le trafic des médicaments falsifiés au niveau international a généré de grandes inquiétudes, face à une inexistence de législation harmonisée au niveau international et des mesures dissuasives correspondant aux dommages provoqués chez les patients (Figure 1-25).



**Figure 1-25. De la production à la distribution, L'organisation d'un trafic mondial**  
(Source : IRACM, 2013)

Partant de ces inquiétudes, plusieurs structures internationales notamment l'Organisation Mondiale de la Santé et le Conseil de l'Europe se sont accordé sur le fait que l'instauration de législations efficaces, l'intensification des mesures punitives contre le trafic des médicaments falsifiés et la coopération internationale sont des points essentiels pour contrôler ce fléau de santé publique (Fondation Chirac, 2015).

En 2011, l'Union Européenne s'est résolu de lutter contre le trafic de médicaments falsifiés en renforçant la sécurité de son circuit de distribution. Pour ce faire, elle a adopté la directive

« médicaments falsifiés » dont le contenu a essentiellement concerné la lutte contre la vente des médicaments falsifiés sur Internet, la mise en place d'un logo européen commun de certification des pharmacies en ligne (qui déjà existe en France depuis juillet 2015), l'instauration du système d'inviolabilité sur les boîtes de médicaments et l'adoption de l'identifiant unique par boîte pour assurer la traçabilité (effectif à partir de février 2019) (Fondation Chirac, 2018).

La directive « médicaments falsifiés » a également recommandé à chaque pays de l'Union Européenne des sanctions efficaces, proportionnées et dissuasives contre le trafic et les trafiquants des faux médicaments, en prenant toutes les dispositions nécessaires pour que ces sanctions soient appliquées.

Tout en reconnaissant que les peines ont été irréfutablement durcies ces dernières années, le rapport de la commission européenne, publié fin janvier 2018, révèle de grandes disparités entre les Etats.

Pour répondre à l'absence de législation harmonisée au niveau international et de la non application des sanctions dissuasives, le Conseil de l'Europe a rédigé une convention internationale appelé « convention Medicrime » entrée en vigueur le 01 janvier 2016. Celle-ci criminalise la falsification, mais également la fabrication et la distribution de médicaments mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité. En droit pénal, cette convention est considérée comme un instrument juridique coercitif.

La convention medicrime prévoit des sanctions pénales et des mesures de prévention et de protection des victimes. La convention offre l'opportunité d'une coopération internationale et des dispositions permettant de renforcer la coordination au niveau national. Elle est ouverte à la signature de tous les Etats du monde qui partagent un intérêt commun avec le Conseil de l'Europe sur cette problématique vitale. A ce titre, certains pays africains l'ont signée notamment la Guinée Conakry (10 octobre 2012), le Maroc (13 décembre 2012) et le Burkina Faso (16 février 2017) (IRACM, 2019).

C'est à partir de la ratification de la Guinée Conakry le 24 septembre 2015 que la convention Médicrime a pu réunir les conditions qui lui ont permis d'entrer en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2016. En effet, l'entrée en vigueur exigeait 5 ratifications dont au moins trois états du Conseil de l'Europe. La Guinée Conakry a été le cinquième Etat à ratifier après l'Ukraine le 20 août 2012, l'Espagne le 5 août 2013, la Hongrie le 9 janvier 2014, et la Moldavie le 14 août 2014. Actuellement 26 Etats sont signataires de la Convention Médicrime (Conseil de l'Europe, 2011).

En Afrique, la volonté d'améliorer la qualité des produits pharmaceutiques a poussé en janvier 2016 au sommet de l'Union Africaine à Addis Abeba, les Chefs d'Etat et de gouvernements

africains à adopter une loi type pour harmoniser les systèmes de réglementation des produits médicaux. Les pays signataires ont eu pour mission de réviser leur loi existante sur la réglementation et l'harmonisation des lois sur les médicaments (AUDA-NEPAD, 2018).

La lutte contre la falsification des médicaments en Afrique anglophone a connu comme avancée avec l'instauration du système « mpedigree », qui est un système d'authentification des médicaments. Celui-ci permet d'assurer le consommateur que son médicament est authentique et de qualité. Le téléphone portable constitue l'outil principal. Grâce à l'envoi d'un SMS, le consommateur peut vérifier en quelques secondes l'authenticité du médicament en sa possession. Quoique ce système ne met pas fin au trafic des médicaments falsifiés, il offre l'avantage de protéger le patient et de renforcer le système d'alerte destiné à informer les fabricants et les autorités de santé (Fondation Chirac, 2016b).

En Afrique centrale, en juin 2017 à Yaoundé au Cameroun, les Ministres de la santé publique de la Communauté Economique et Monétaire des Etats d'Afrique Centrale (CEMAC) se sont ainsi engagés pour une lutte commune et coordonnée contre le trafic de médicaments falsifiés et les circuits illicites des médicaments en Afrique Centrale.

Cet engagement devrait aboutir à la mise en place d'une politique pharmaceutique commune relative notamment à l'approvisionnement et la traçabilité en médicaments essentiels, mais aussi la sensibilisation de la population sur le danger des médicaments falsifiés (Fondation Chirac, 2016c).

## **1.3. LA RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO**

### **1.3.1. CONTEXTE NATIONAL**

La RDC compte près de 40 ethnies catégorisées en quatre principaux groupes ethniques, à savoir les Bantous (majoritaires), les Nilotiques, les Soudanais et les Pygmées. Le français est la langue officielle de l'administration et d'enseignement. Quatre langues nationales sont parlées en RDC, à savoir : le Kikongo (à l'Ouest), le Lingala (à Kinshasa et au Nord-Ouest), le Swahili (à l'Est) et le Tshiluba (au Centre - Sud) (Ministère de Santé Publique, 2016).

#### **1.3.1.1. Situation géographique**

La RDC se situe en Afrique centrale et figure parmi les géants du continent avec une superficie de 2 345 409 Km<sup>2</sup>. Le pays partage 9.165 kilomètres de frontière avec 9 pays limitrophes. Elle est limitée au nord par la République Centrafricaine et le Soudan du Sud, à l'Ouest par la République du Congo, l'Enclave angolaise de Kabinda, à l'Est par l'Ouganda, le Burundi, le Rwanda et la Tanzanie, au Sud par la Zambie et l'Angola. L'extension de ses frontières, combinée au manque d'infrastructures de transport et de communication, rend particulièrement ardues les échanges et les déplacements des biens et de personnes.

Le relief de la RDC est diversifié. Au centre, se trouve une cuvette qui occupe 48 % de la superficie du territoire national et dont l'altitude moyenne est de 350 m. Cette cuvette est couverte par une forêt dense avec de nombreuses étendues marécageuses. Autour de la cuvette s'étale une série de plateaux étagés qui s'étendent jusque dans les pays frontaliers, à l'exception de la partie orientale où les plateaux se terminent par des montagnes dont l'altitude moyenne dépasse les 1 000 m.

La RDC connaît un climat chaud et humide sur la majeure partie de son territoire. Dans la cuvette, on observe une pluviométrie élevée atteignant parfois 2 000 mm par an. Celle-ci s'accompagne d'une température également élevée dont la moyenne annuelle est de 25°C. La pluviométrie et surtout la température s'abaissent au fur et à mesure qu'on s'approche du relief montagneux de l'est. Influencés par le relief, le climat et l'hydrographie, le sous-sol et le sol offrent également des potentialités minières et agricoles importantes et variées.

Ses conditions climatiques et géologiques favorisent une grande diversité de cultures. Le pays est situé à cheval sur l'Équateur et compris entre 5°20' latitude nord et 13°28' latitude sud d'une part et entre 12°10' et 33°27' longitude et d'autre part, avec un climat équatorial chaud, humide au centre et tropical au Sud et au Nord. Cette variété des climats fait profiter le pays de précipitations suffisantes et d'un large ensoleillement. La moitié de la végétation est incluse en

grande partie dans les forêts. Ainsi, six des onze anciennes provinces de la RDC ont une forte proportion de zones forestières de l'ordre de 40 à 70 pour cent. L'autre moitié proche des tropiques est dominée par la savane. Toutes ces régions abritent une diversité de population dont une bonne partie, notamment les pygmées, n'est pratiquement pas recensée.

En outre, le pays dispose d'un important réseau hydrographique dont le fleuve Congo, long de 4.374 km et classé 2<sup>ème</sup> au monde après le Fleuve Amazone au Brésil en ce qui concerne son débit (Ministère de Santé Publique, 2016, 2011; Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014).

### 1.3.1.2. Situation sociodémographique

Le recensement administratif de 1958 ayant servi de base à l'estimation de la population au moment de l'indépendance et celui de 1970 sont considérés comme relativement fiables. Cependant, le recensement scientifique de juillet 1984 est celui qui offre pour la première fois un ensemble d'informations chiffrées réalisé dans les conditions optimales. C'est également le dernier recensement réalisé qui, associé à des enquêtes (sur la structure par âge de 2001, enquête démographique et de santé de 2007 et 2013-2014), servent de références auxquelles un taux de croissance annuelle de 2,9% est appliqué afin d'obtenir les projections de la population jusqu'en 2020.

Les récentes estimations des Nations Unies indiquent que la RDC compte 84 millions d'habitants en 2018. En revanche, une grande incertitude pèse sur sa répartition spatiale, les mobilités étant difficile à évaluer faute d'un recensement exhaustif.

Tous les auteurs s'accordent à affirmer que la RDC est le pays qui connaît la plus forte croissance démographique au monde, le terme « explosion démographique » y trouve tout son sens.

**Tableau 1-3. Evolution de la population de la RDC (en million) (Sources: United Nations, 2018)**

1880	1920	1960	1984	2017	2050
15 à 20	10	14,5	30,7	81,3	197

Le rapport de l'Etude Démographique et de santé de 2014 (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014) indique une fécondité estimée à 6,6 enfants et un rythme de croissance annuelle de la population de 2,9 % (Tableau 1-1). Au regard de ces chiffres, la RDC devrait s'attendre à un doublement de sa population tous les 25 ans. Ce qui correspond à une augmentation annuelle de plus de 2

millions de personnes. Si cette fécondité n'est pas maîtrisée, la population atteindra plus de 120 millions d'habitants en 2030 et sera composée de plus de 45% de jeunes de moins de 15 ans. La proportion de la population non active dépassera celle de la population active. Dans un contexte de ressources nationales limitées, il en résultera une aggravation de l'inaccessibilité aux services sociaux de base notamment l'éducation et la santé (Ministère de Santé Publique, 2011).

### **1.3.1.3. Dynamique de l'urbanisation**

Les grandes agglomérations, voir les petites villes de la RDC sont toutes sujettes à une croissance particulièrement spectaculaire. Les observations sur terrain et les images satellitaires témoignent de la rapidité de cette croissance. Quelques recensements notamment celui de Lubumbashi réalisé en 2000 avec l'appui de la Ville de Liège (il dénombra 1 200 000 habitants) donnent les tendances de cette dynamique urbaine. Kinshasa passe de 400 000 habitants en 1960 à environ 10 millions aujourd'hui. Lubumbashi et Mbuji Mayi dépassent les 1,5 millions d'habitants, Kananga et Kisangani, probablement 1 million d'habitants.

Le taux de la population urbaine est passé de 12% en 1960 à environ 40% aujourd'hui. Selon les dernières estimations des Nations Unis, en 2030 un congolais sur deux vivra en ville, et 64% en 2050.

L'urbanisation de la RDC se développe autour de deux principaux axes. Le premier axe est grossièrement ouest-est, construit sur l'exploitation minière prend en écharpe le Congo méridional de Matadi à Lubumbashi, en passant par Kinshasa, Kikwit, Kananga et Mbuji-Mayi. Le deuxième axe est nord-sud, il traverse les villes sur les hautes terres de l'extrême Est, d'Uvira à Bunia, en passant par Bukavu, Goma, Butembo, Beni (Bureau d'aménagement et d'urbanisme, 2004).

Un troisième axe, actuellement moins dynamique mais qui pourrait se renforcer dans l'avenir, suit la courbe du fleuve Congo de Kisangani à Mbandaka et Kinshasa. Ces trois axes dessinent un anneau urbain gravitant autour du centre peu peuplé du territoire (Figure 1-26) (Pourtier, 2013).

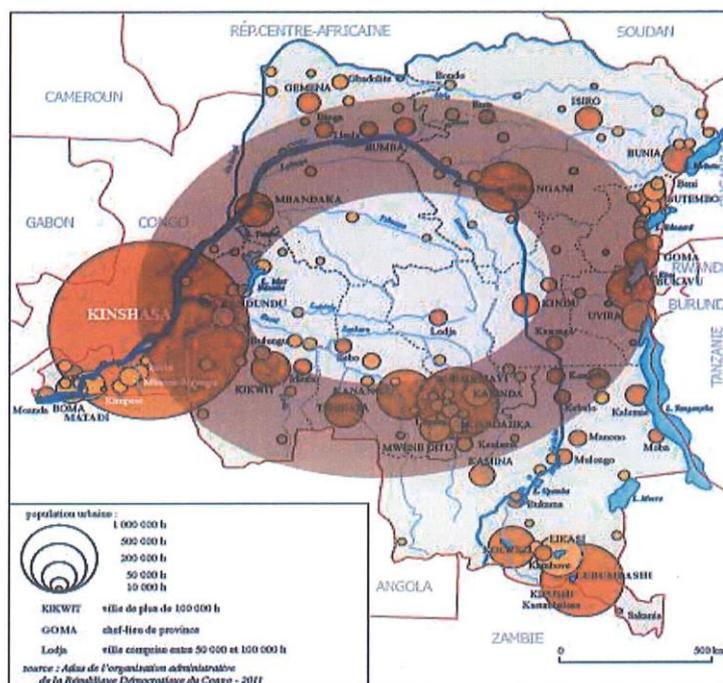


Figure 1-26. L'anneau urbain (Source : Pourtier, 2018)

Dans un contexte où la population a été multipliée par 25 depuis 1960, où le niveau de vie de la plupart des habitants stagne, avec une explosion des inégalités sociales, ces grandes villes, Kinshasa en tête, sont devenues des lieux de fortes tensions, faisant craindre des mobilisations de jeunes en situation précaire. Ces jeunes au futur incertain constituent également une source d'insécurité. Kinshasa compterait entre 20000 (RTBF, 2008), et 35000 (Aguilar, 2017), *shégués*, qui sont des enfants des rues, livrés à la délinquance et à la prostitution pour leur survie, parfois même organisés en gang des jeunes, les *kulunas*.

#### 1.3.1.4. Situation économique et financière

En 2017, le PIB était estimé à 808 US\$ par habitant avec une croissance annuelle de 0,4%. Avec cette estimation de PIB, la RDC fait partie des quatre pays ayant le plus faible PIB au monde selon l'indice de développement humain (PNUD, 2018).

La proportion de la population se retrouvant en dessous du seuil de pauvreté multidimensionnelle est estimée à 74% (Ministère de Santé Publique, 2016). Ce seuil est calculé sur base de l'indice de pauvreté multidimensionnelle qui identifie les multiples privations subies par un individu ou un ménage en matière de santé, d'éducation et de niveau de vie (UNDP, 2019).

Le rapport sur les indices et les indicateurs de développement humain 2018 (PNUD, 2018) a évalué le taux d'activité. Ce taux correspond au pourcentage de la population d'un pays en âge de travailler dite active, c'est-à-dire qui travaille ou recherche du travail. En RDC, le taux

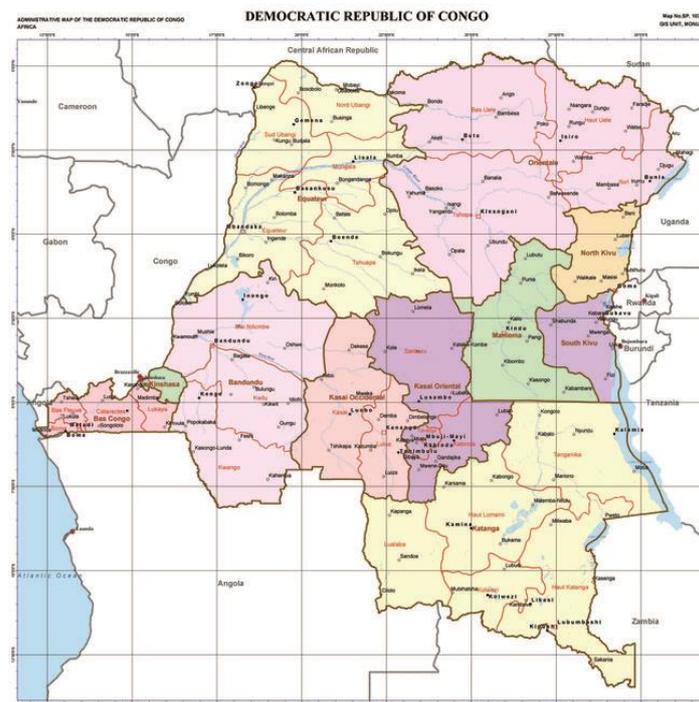
d'activité a été estimé à 72,4%. La même étude décrit une précarité criante des emplois avec une proportion très élevée des travailleurs pauvres touchant 3,1 dollars américains par jour qui a été évaluée à 90,5 %.

Les emplois du secteur formel ne représentent que 11,5 % de l'ensemble des emplois. Du fait de la forte dépendance de l'informel, la population est confrontée à un phénomène de précarité qui accentue la pauvreté, la misère et l'iniquité dans l'accès et l'utilisation de services sociaux de base, notamment l'éducation et la santé (Ministère de Santé Publique, 2016).

### 1.3.1.5. Situation politico-administrative

Depuis 2007-2008, après deux décennies de guerre, la RDC a entamé une phase de consolidation politique et institutionnelle. En 2010, le Gouvernement a entrepris d'engager des réformes en profondeur afin d'améliorer la stabilité macroéconomique et fiscale de son économie (Barroy et al., 2014).

La RDC est un Etat unitaire fortement décentralisé qui comprend 26 provinces (Figure 1-27). Elle compte 96 villes, 151 territoires, 471 secteurs, 261 chefferies, 337 communes urbaines, 267 communes rurales et 5.397 groupements (Ministère de Santé Publique, 2016).



**Figure 1-27. Organisation administrative de la RDC**  
(Source : Ministère de Santé Publique, 2016)

### 1.3.1.6. Etat de santé de la population

Selon le Rapport de Développement Humain (PNUD, 2018), l'espérance de vie à la naissance en RDC est passée de 52,5 ans en 2016 à 60 ans en 2017. Le taux de mortalité maternelle est de 693 pour 100 000 naissances vivantes. Pour 1000 naissances vivantes, le taux de mortalité des nourrissons et des enfants de moins de cinq ans étaient respectivement de 72,0 et 94,3. Les taux de mortalité des femmes et des hommes étaient respectivement de 232 et 280 pour 1000 personnes. Selon l'indice de développement humain, la RDC est classée 176 sur 189.

### 1.3.2. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME DE SANTÉ CONGOLAIS

Le Ministère de la Santé Publique est organisé en 3 niveaux notamment le niveau central ou national, le niveau intermédiaire ou provincial et le niveau périphérique ou opérationnel (Barroy et al., 2014) (Tableau 1-2).

*Tableau 1-4. Nouvelle Gouvernance du système de santé en RDC*

	Organisation administrative	Organisation sanitaire
Niveau central	Cabinet du Ministre de la santé Secrétariat Général de la santé Directions centrales et programmes	Hôpital national (Niveau tertiaire)
Niveau provincial	Ministère provincial de la santé Division provinciale de la santé Inspection provinciale de la santé	Hôpital provincial (Niveau secondaire)
Niveau opérationnel	Bureau Central de la zone de santé	Hôpital Général de Référence Centre de santé Poste de santé

Source : Barroy et al., 2014

### - **Le niveau central**

Le niveau central est constitué du Cabinet du Ministre, du Secrétariat Général avec les Directions centrales, les Programmes Spécialisés, l'Inspection Générale de la Santé et les hôpitaux et autres structures à vocation nationale. Il a une responsabilité normative, de régulation et de prestation de soins tertiaires. Il définit les politiques, les stratégies, les normes et les directives. Il assure un appui conseil, le contrôle de conformité et le suivi de la mise en œuvre en provinces. Il joue aussi le rôle de mobilisation et de redistribution des ressources. Ce niveau est en pleine réforme administrative. Ainsi, le nouveau cadre organique prévoit de passer de 13 à 7 Directions.

En plus de ces Directions, le Gouvernement a initié la mise en place des Directions transversales à compétences standards dans toutes les administrations y compris dans le Ministère de la Santé Publique. Il s'agit de la Direction des Affaires Financières (DAF) et la Direction Archives et Nouvelle Technologies de l'Information et Communication (DANTIC).

### - **Le niveau intermédiaire ou provincial**

Il est composé du Ministre Provincial en charge de la Santé, d'une Division Provinciale de la Santé, d'une Inspection Provinciale de la Santé, de l'hôpital provincial et des autres structures sanitaires à vocation provinciale.

Ce niveau assure la gestion et l'administration des services sanitaires provinciaux. Il a aussi la mission d'offrir les soins de santé de référence secondaire à travers l'Hôpital Provincial. Il assure aussi l'inspection et le contrôle des établissements des soins, pharmaceutiques et de science de la santé.

### - **Le niveau opérationnel qui est la Zone de Santé (ZS)**

Le niveau périphérique comprend 516 ZS avec 393 Hôpitaux Généraux de Référence et 8.504 aires de santé (AS) planifiées dont 8.266 disposent d'un Centre de Santé. Ce niveau a pour mission la mise en œuvre de la stratégie des soins de santé primaires.

#### **1.3.2.1. Infrastructures sanitaires**

Seuls 31% des centres de santé primaires sont considérés comme fonctionnels et à même de délivrer le paquet de soins attendu. Seuls 8% des hôpitaux généraux de référence sont considérés à même de délivrer le paquet complémentaire d'activité (Tableau 1-3). La majorité

des structures hospitalière (59%) ont été construites et équipées avant l'indépendance, et peu d'investissements ont été réalisés depuis. Moins de 10 hôpitaux ont été construits entre 1960 et 2010.

**Tableau 1-5. Disponibilité et fonctionnalité des infrastructures sanitaires (Source : Barroy et al., 2014)**

	Prévus	Existants	Fonctionnels	% fonctionnel sur total existants	Ratio (par rapport à la population)	Norme RDC
<b>Centres de santé</b>	<b>8628</b>	<b>8266</b>	<b>2588</b>	<b>0,31</b>	<b>1,08 pour 10 000</b>	<b>1 pour 10 000</b>
<b>HGR</b>	<b>516</b>	<b>393</b>	<b>31</b>	<b>0,08</b>	<b>0,49 pour 10 000</b>	<b>1 pour 10 000</b>
<b>Hôpitaux provinciaux</b>	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>

### 1.3.2.2. Ressources humaines du secteur de la santé

Au regard des normes internationales, la RDC fait partie des pays en crise aiguë de personnel de santé. En 2013, le pays aurait disposé d'à peine moins de 6000 médecins et de 72 000 infirmiers/ères, soit 11 personnels qualifiés pour 10 000 habitants. Selon les normes de l'OMS, le pays devrait plus que doubler son personnel médical et compter 23 personnels pour 10 000 habitants. Avec seulement 0,7 médecin pour 10 000 habitants en 2013, la RDC se classe parmi les pays ayant les plus faibles ratios de médecins au monde (Barroy et al., 2014).

**Tableau 1-6. Personnel de santé par catégorie professionnelle en RDC (Source : Barroy et al., 2014)**

	Médecins	Infirmiers/ ères et sages- femmes	Total personnel de santé	Personnel Administratif
<b>RDC</b>				
<b>Effectif (2013)</b>	5319	71472	89557	52 202
<b>Ratio pour 10 000 (2013)</b>	0,7	8,9	11,1	6,5
<b>Comparaisons internationales (pour 10 000 habitants)</b>				
<b>Afrique sub-saharienne (2009)</b>	0,3	1,7	2,0	N/A

<b>Monde (2009)</b>	1,4	2,8	4,1	N/A
<b>Normes (pour 10 000 habitants)</b>				
<b>Norme RDC</b>	0,3	4,8	1,3	N/A
<b>Norme OMS</b>	N/A	N/A	23	N/A

Selon les normes nationales, inférieures aux standards de l’OMS, le stock du personnel serait en surnombre (Tableau 1-4). En particulier le personnel infirmier et les sages-femmes (8,9 en activité pour 10 000 habitants) représenteraient presque le double des normes nationales (4,8 pour 10 000 habitants).

### **1.3.2.3. Organisation de l'offre des soins**

L'organisation de l'offre des soins est assurée par les structures du secteur public et du secteur privé. Le secteur public est composé des Centres de Santé, des Hôpitaux Généraux de Référence, des Hôpitaux Provinciaux, les Hôpitaux Nationaux et englobe d’autres structures étatiques, paraétatiques impliquées dans la fourniture de soins notamment le service médical des armées, de la police et d’autres départements organisant des soins pour leurs travailleurs. Le secteur privé est composé de trois sous-secteurs qui sont le lucratif, le confessionnel et associatif et le pharmaceutique privé (Ministère de Santé Publique, 2016).

## **I. Couverture Santé Universelle**

Le troisième Plan National de Développement Sanitaire (2016-2020) (Ministère de Santé Publique, 2016) a défini les nouveaux objectifs post-millénaires du système de santé de la RDC parmi lesquels la couverture santé universelle occupe une place de choix. En 2015, afin d’accompagner la RDC dans son processus de transition vers la Couverture Santé Universelle (CSU), la Banque Mondiale (Barroy et al., 2014) a initié une étude qui visait d’établir un diagnostic du financement du secteur de la santé à l’échelle nationale et provinciale. Il ressort de cette étude quatre observations :

- Espace budgétaire : Les ressources publiques consacrées au secteur de la santé (1 dollar par habitant) ne sont pas en adéquation avec les besoins du secteur.
- Le volume, la nature et la distribution des dépenses publiques de santé est inéquitable, et manque d’efficacité et d’efficience. Ces dépenses, ne prennent en charge qu’un tiers du personnel, ce qui a un impact négatif sur leur motivation et la qualité des services. La décentralisation n’a pas été harmonisée ou optimisée avec le financement et la gouvernance du secteur.

Une nouvelle stratégie de financement de la santé efficace afin d'atteindre la CSU n'est toujours pas mise en œuvre alors que 2020 est l'année buttoir pour le processus vers la CSU. Sans cette CSU, la problématique de l'accessibilité financière continuera à se poser avec tous ses effets pervers dont souffre également le secteur pharmaceutique.

## **II. Qualité des soins et des services offerts**

La qualité des soins et des services a certes évolué au fil des années, mais reste encore assez faible. Le Rapport de l'Etat de Santé et Pauvreté en RDC de la Banque Mondiale de 2005 (Ministère de Santé Publique, 2016) a révélé que 82% des ménages n'étaient pas satisfaits des services de soins offerts. Plus récemment, le rapport de l'Indice de Développement Humain 2018 (PNUD, 2018) a rapporté une proportion plus petite estimée à 58% des ménages qui n'étaient pas satisfaits des services de soins entre 2012 et 2017.

## **III. Utilisation des services de soins de santé**

Le taux de consultation curative estimé à 33,1% en 2014 est très faible. L'utilisation des services est affectée d'une part par la qualité des soins et service tel qu'évoqué précédemment et d'autre part par la notion de l'accessibilité tant financière, géographique que l'acceptabilité socioculturelle.

### **Accessibilité financière**

L'obstacle financier pour se faire soigner ou recevoir un avis médical a été rapporté par 69% des femmes dans le rapport de l'EDS 2013-2014 (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014). Une inégalité se dégage lorsque l'on répartit les femmes en milieu rural (75%) et milieu urbain (58%). La moitié des paiements directs des usagers est constituée des frais de consultation au Centre de santé (13%) et des médicaments (32%). Les prix élevés des médicaments, dans la majorité des cas non subventionnés par l'Etat congolais, rendent difficile leur achat par une grande partie de la population.

L'inaccessibilité financière constitue la principale barrière à l'utilisation des services des soins. Cette situation est imputée essentiellement au manque des subsides de l'Etat, en l'absence de politique et mécanisme de protection de risque social, en l'absence des mécanismes de partage des risques entraînant le paiement direct, individuel et non prévisionnel des soins et services, au faible pouvoir d'achat de la population. Pour améliorer l'accessibilité financière aux soins de qualité, Manzambi (Manzambi Kuwekita, 2009) recommande un dialogue avec la

population, des modes de financement et de tarification en vigueur ou à mettre au point soient étudiés. Suite à ces barrières financières, une partie de la population est poussée à recourir à la Médecine traditionnelle et aux plantes médicinales. Manzambi rapporte également que les coûts des soins offerts par le tradipraticien sont jugés acceptables chez ceux qui ont un faible pouvoir d'achat.

### **Accessibilité géographique**

La dispersion de la population, la distance à parcourir pour accéder aux CS (soit au-delà de 5 km ou plus d'une heure de marche) et les obstacles naturels en milieu surtout rural limitent l'accès aux services de santé (Ministère de Santé Publique, 2016). En milieu urbain, la distance pour atteindre un service de santé constitue une barrière à l'accès aux soins de santé de 25% des femmes, la situation est plus dramatique en milieu rural où on estime à 48% les femmes affectées par cette barrière (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014).

### **Acceptabilité socioculturelle**

Les us et coutumes non favorables à la santé, associés au bas niveau d'instruction entretiennent une perception inappropriée de la santé et de la maladie. Ces différents aspects expliquent la faiblesse de l'accessibilité socioculturelle. Cette dernière peut être contrôlée par une forte sensibilisation communautaire (Ministère de Santé Publique, 2016). L'influence des facteurs culturels sur la décision de consulter ou le choix du recours thérapeutique a été abordée dans plusieurs études. Parmi ces dernières, on peut citer :

- Le rapport de l'EDS 2013-2014 (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014) révèle que 33% des femmes n'ont pas eu accès aux soins de santé pour n'avoir pas obtenu l'autorisation du mari ;
- Jacques Rodriguez et Jean-Michel Wachsberger (Rodriguez and Wachsberger, 2015) ont mis en évidence le poids des valeurs ou cultures religieuses sur les comportements en matière des recours thérapeutiques en RDC. Ils rapportent que les individus appartenant à un ménage dont le chef est sans religion consultent moins fréquemment que ceux dont le chef de ménage appartient à une confession religieuse, notamment Catholique ou protestante. Ce qui explique leur plus fort recours à l'automédication ;
- Joseph Manzambi (Manzambi Kuwekita, 2009) indique dans son étude sur les déterminants du comportement de recours au tradipraticien menée à Kinshasa, qu'une partie de la population qui recourait à la Médecine traditionnelle se justifiait par la

polyvalence de l'offre des services du tradipraticien. Ce dernier ne s'occupe pas que du type de maladie pour laquelle il serait consulté, ses services sont polyvalents et intégrés. Selon qu'il s'agit de tel ou de tel autre type de tradipraticien, ce dernier peut s'occuper à la fois de la maladie en présence, de l'état spirituel du patient et de son environnement social physique ou métaphysique;

- A propos de cette polyvalence, Eholie (Eholié et al., 2006) apporte la lumière sur une situation particulière survenant lorsque les examens bio-médicaux ont révélé des résultats négatifs alors même que les plaintes du patient persistent, la polyvalence du tradipraticien peut lui permettre de réaliser des séances de délivrance spirituelle car, en Afrique Subsaharienne, le concept de maladie sans guérison n'existe pas et l'on recherche et/ou retrouve toujours une cause extérieure à la maladie. Cette caractéristique de la Médecine traditionnelle rencontre les représentations de la population en matière des soins de santé.

### **1.3.3. APPROVISIONNEMENT ET DISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS EN RDC**

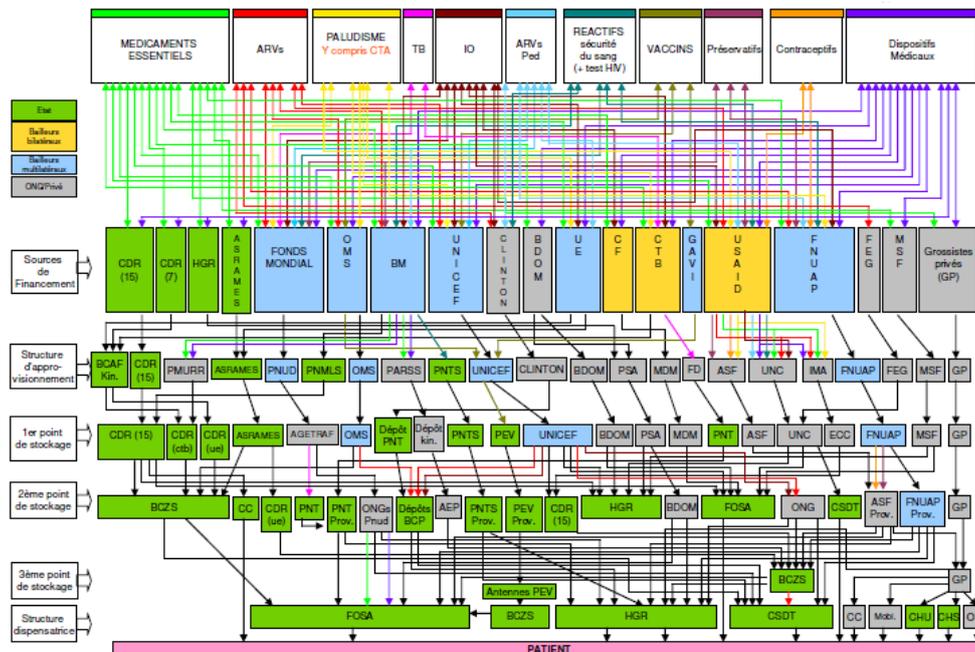
#### **1.3.3.1. Chaîne d'Approvisionnement des médicaments**

En RDC, il coexiste deux systèmes nationaux d'approvisionnement et de distribution qui sont le système public également appelé Système National d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels (SNAME) et le système privé (Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010).

#### **I. Le Système National d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels**

Le SNAM est coordonné par le Programme National d'Approvisionnement en Médicaments essentiels (PNAM) pour mettre en œuvre la Politique Pharmaceutique Nationale (PPN). Le PNAM est responsable de la totalité du système d'approvisionnement des médicaments et des autres intrants médicaux en RDC (Médecins Sans Fronrières, 2016). Le principe de fonctionnement du SNAME est axé sur deux activités essentielles. Premièrement, une centralisation des achats à travers deux agences d'approvisionnement, le Bureau de Coordination des Achats à Kinshasa et l'Association Régionale pour l'Approvisionnement en Médicaments Essentiels à Goma. Deuxièmement la décentralisation de la distribution des médicaments et autres produits de santé au niveau des provinces à travers un réseau de 17 Centrales de Distribution Régionales (CDR) réparties sur le pays sans le couvrir totalement (Médecins Sans Fronrières, 2016). Les deux agences d'approvisionnement et les quinze CDR sont membres de la Fédération des Centrales d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels

en sigle FEDECAME (Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010) . Malgré l'existence du SNAME, l'analyse de la cartographie fait apparaître l'extrême complexité de la chaîne d'approvisionnement et de distribution en RDC (Figure 1-28), articulée autour de 19 agences d'approvisionnement et de 99 circuits de distribution qui mobilisent 54 partenaires différents (Médecins Sans Fronrières, 2016; Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010).



**Figure 1-28. Système d'approvisionnement des produits pharmaceutiques**  
(Source : Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010)

Cette fragmentation fragilise l'efficacité du système à tous les échelons du cycle d'approvisionnement (sélection, quantification, passation des marchés, gestion de l'information) et dans le financement, crée de fortes disparités dans l'accessibilité des médicaments.

## II. Le Système d'approvisionnement du secteur privé

L'approvisionnement et la distribution en gros des médicaments et autres produits de santé sont assurés par 150 établissements autorisés, qui s'approvisionnent auprès des fabricants locaux ou des fabricants et distributeurs internationaux. La RDC compte 29 industries pharmaceutiques de différentes tailles dont la production locale de médicaments ne couvre qu'environ 10% de besoins du pays (Ministère de Santé Publique, 2016). La distribution de détail aux patients est assurée par les pharmacies privées, les cliniques privées et les hôpitaux du niveau central ainsi

que par les ONG et les structures confessionnelles (Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010).

Ces différentes structures sont censées être soumises à la réglementation pharmaceutique, donc le contrôle de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) (Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010). Cependant, selon la DPM, autorité nationale de réglementation, le marché privé s'est développé depuis quelques années de façon anarchique et échappe en partie à son contrôle. Jusqu'à ce jour, le nombre exact de détaillants en pharmacie en RDC reste inconnu (Ministère de Santé Publique, 2016; Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010).

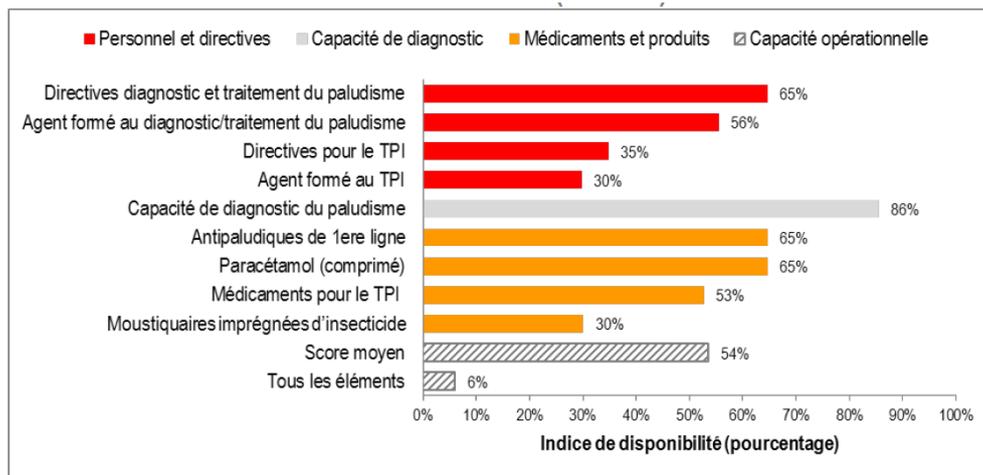
### **1.3.3.2. Disponibilité des médicaments dans les structures sanitaires**

L'amélioration de la disponibilité et de l'accès aux médicaments que devrait apporter la mise en place du Système National d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels (SNAME) en 2002 n'a été que faible. Ceci lié notamment à la faiblesse de la performance du réseau des Centrales de Distribution Régionales (CDR). L'un des principaux goulots d'étranglement pour une offre de soins de qualité est la faible disponibilité des médicaments essentiels dans les structures sanitaires. (Barroy et al., 2014).

L'enquête indice de disponibilité et de capacité opérationnelle des services (SARA) (Ministère de la Santé Publique, 2014) réalisée sur un échantillon de plus de 1000 formations sanitaires, rapporte une disponibilité de 20% en moyenne. Aucune des formations sanitaires ne disposait de la totalité des médicaments essentiels.

Concernant le paludisme, cette même enquête SARA a évalué la capacité opérationnelle des formations sanitaires à fournir des services pour la lutte contre le paludisme. Elle s'est basé sur la présence des 9 éléments traceurs qui sont les recommandations en matière de diagnostic et de traitement du paludisme, les recommandations sur le traitement préventif intermittent, le personnel formé au diagnostic et au traitement du paludisme, le personnel formé sur le traitement préventif intermittent, la capacité de diagnostic du paludisme, l'antipaludique de première intention en stock, le paracétamol en gélule/comprimé, le médicament pour traitement préventif intermittent et les moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Parmi toutes les formations sanitaires qui offrent des services de diagnostic et traitement du paludisme, 6% seulement disposent des 9 éléments traceurs (Figure 1-29).



**Figure 1-29. Disponibilité des éléments traceurs pour la lutte contre le paludisme dans les structures sanitaires (N=1531)**  
(Source : Ministère de la Santé Publique, 2014)

En moyenne, 5 des 9 éléments traceurs sont disponibles dans les structures sanitaires qui offrent ce service, soit un score de capacité opérationnelle de 54%. Parmi les formations sanitaires offrant ces services, 86% déclarent avoir les moyens de diagnostiquer le paludisme (TDR ou microscopie) mais seule 56% de ces structures disposent de personnel formé pour le diagnostic et le traitement du paludisme.

Les directives et le personnel formé au traitement préventif intermittent (TPI) sont disponibles dans respectivement 35% et 30% des structures sanitaires. Enfin, les antipaludiques de première ligne et le paracétamol étaient disponibles dans 65% des structures sanitaires.

Cette faible disponibilité, associée aux fréquentes ruptures de stock incitent les formations sanitaires et les patients à recourir au secteur privé pour s'approvisionner en médicaments. Cependant l'insuffisance de régulation du secteur privé a eu un impact négatif sur la qualité des médicaments en circulations. La plupart des importateurs et grossistes privés agissent hors des règles de bonnes pratiques de distribution pharmaceutique (Barroy et al., 2014).

### 1.3.4. LA MÉDECINE TRADITIONNELLE

#### 1.3.4.1. Historique de la Médecine traditionnelle en RDC

Pendant la période coloniale au Congo Belge, la Médecine traditionnelle n'était pas autorisée à être exercée en milieu urbain. En milieu rural, elle était tolérée tant qu'elle ne perturbait pas l'ordre public. Le Décret du 19 mars 1952 relatif à l'art de guérir et l'Ordonnance n°27 bis du 15 mars 1933 réglementant l'exercice de la pharmacie ont servi d'imposer la Médecine conventionnelle.

Malgré cette interdiction de l'exercice de la Médecine traditionnelle, les recherches sur les plantes médicinales ont été effectuées par plusieurs structures notamment l'Institut National pour l'Étude Agronomique au Congo (INEAC), qui était chargé de l'inventaire floristique (Plante du Congo Belge et du Rwanda Urundi) et de la constitution de l'Herbarium National, l'Université Officielle du Congo à Lubumbashi et l'Université Lovanium, toutes deux chargées de l'étude chimique et pharmacologique des plantes médicinales.

Après l'indépendance, les recherches sur les plantes ont été poursuivies. La création d'autres structures a permis non seulement de mener les recherches sur les plantes médicinales, mais également sur la médecine traditionnelle dans sa globalité. Il s'agit notamment de l'Office National de la Recherche et du Développement (ONRD) créé par l'Ordonnance n°312 du 10 août 1967, devenu Institut de Recherche Scientifique. Ce dernier va ensuite s'éclater en plusieurs Institut de recherche dont l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé s'occupant de la Médecine traditionnelle (WHO, 2006).

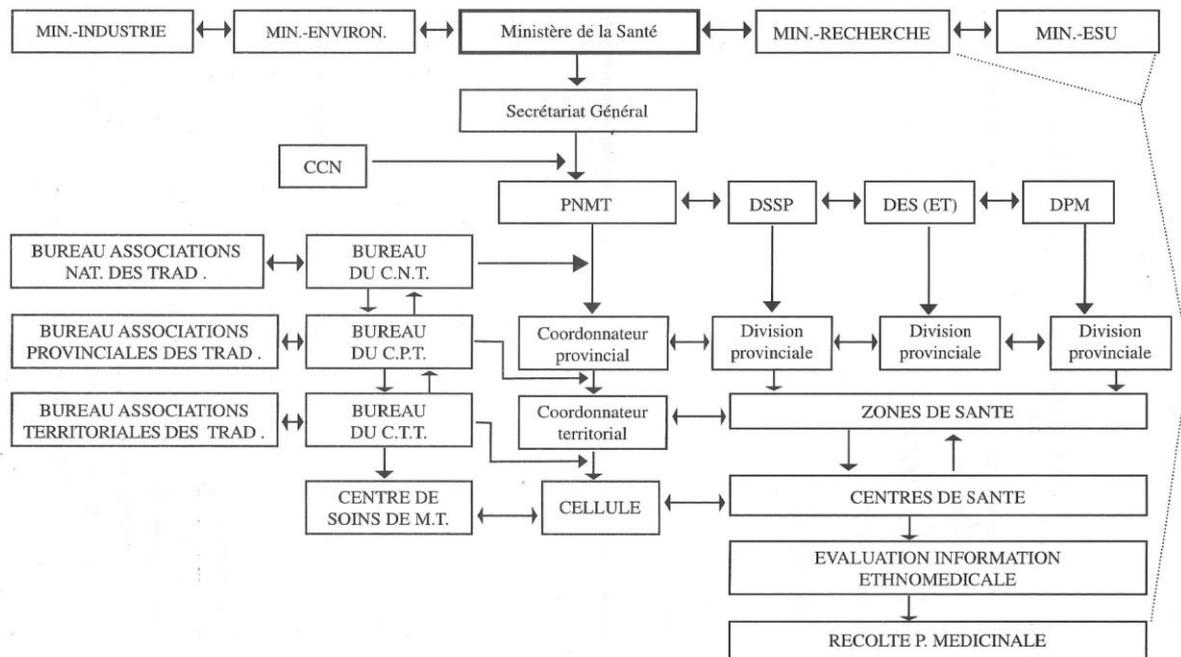
#### **1.3.4.2. Intégration de la médecine traditionnelle dans le système de santé**

La faible disponibilité des structures sanitaires modernes, les barrières financières et les représentations de la population sur l'origine de certaines pathologies ont fait de la médecine traditionnelle, dans certains milieux, le premier recours thérapeutique. La médecine traditionnelle constitue ainsi une part non négligeable de l'offre de soins. A cet effet, Joseph Manzambi (Manzambi et al., 2000) a étudié les possibilités d'exploiter ou de créer des lieux de communication entre les tradipraticiens et le personnel des centres de santé.

En vue d'intégrer la médecine traditionnelle, dont l'importance est reconnue en RDC, dans le système de santé, le Gouvernement congolais a élaboré différents textes notamment (WHO, 2006) l'Arrêté Ministériel n°1250/CAB/MIN/SPF/012/97 portant création du Comité National de Recherche, de Coopération et de Coordination en matière de plantes médicinales, l'Arrêté Ministériel n°1250/CAB/MIN/S/CJ/KIZ/32/2002 du 25/10/2002 portant organisation de l'exercice de la profession de praticien de la Médecine traditionnelle, l'Arrêté Ministériel n°1250/CAB/MIN/S/AJ/DJK/12/2002 du 6/11/2002 portant création et organisation d'un Programme National de Promotion de la Médecine Traditionnelle et des Plantes Médicinales (PNPMT-PM), le Cadre Organique du Ministère de la Santé (Ord.82-027 du 19/3/82 et l'Arrêté Ministériel n°CAB.MIN/FP/JMK/PPS/044/2003 du 28 mars 2003) portant agrément provisoire du Cadre et des Structures Organiques du Ministère de la Santé.

Le Ministère de la Santé Publique a organisé la pratique de la médecine traditionnelle en mettant en place le Programme National de la Médecine Traditionnelle et des Plantes Médicinales

(PNMT-PM) représenté dans les 26 provinces du pays par des coordonnateurs provinciaux (Figure 1-30).



**Figure 1-30. Place de la Médecine traditionnelle dans le système de santé (Source : WHO, 2006)**

Dans chaque territoire un coordonnateur territorial organise plusieurs cellules. Le Comité Consultatif National (CCN) est un groupe de travail multidisciplinaire mis en place par le Gouvernement, chargé d’analyser la dynamique de l’intégration de la médecine traditionnelle. Il existe également un Conseil National des Tradipraticiens (CNT) qui est représenté dans chaque province par des Conseils Provinciaux des Tradipraticiens (CPT) et dans chaque territoire par des Conseils Territoriaux des Tradipraticiens (CTT). Les associations de tradipraticiens interagissent avec les différentes structures citées précédemment (Mavungu Landu et al., 2017a).

Au niveau des hôpitaux et centre de santé, la Médecine traditionnelle n’est pas encore reconnue comme étant efficace, ainsi il n’y a pas de mécanisme de référence et de contre référence des patients. Cependant, certains prestataires des soins de santé ont recours aux tradipraticiens de manière informelle.

Le PNMT-PM a mis en place un cadre de concertation entre les différents acteurs du secteur de la santé notamment les prestataires des soins, les enseignants des Facultés de Médecine et des instituts supérieurs de technique médicale, les chercheurs et les tradipraticiens. Le but poursuivi est l’amélioration de la collaboration, le partage d’expérience et de savoir. Quoique certains

acteurs restent sceptiques quant à sa faisabilité, dans l'ensemble, toutes les parties prenantes sont favorables à cette collaboration officielle (Mavungu Landu et al., 2017a).



**Figure 1-31. Un Centre de recherche des médicaments traditionnels améliorés en territoires périurbains de Kinshasa**

(Image : Don Jethro Mavungu, 2015)

Avec l'appui de l'OMS, ce cadre de concertation a porté ses premiers fruits, l'élaboration de la première édition de la « Pharmacopée traditionnelle de la République Démocratique du Congo » en juillet 2009 (Ministère de la Santé Publique, 2009). Les principales raisons ayant motivé le Ministère de la Santé Publique à réaliser cette élaboration sont notamment :

- l'impact croissant de l'utilisation quotidienne des plantes médicinales à travers la RDC,
- la promotion et l'intégration de la Médecine traditionnelle dans le système national de santé qui devient un besoin incontournable en vue d'améliorer la qualité des soins et de vie de la population,
- la production des médicaments à base des plantes en vue d'augmenter la couverture sanitaire,
- la disparition progressive des guérisseurs au savoir éprouvé,
- la constitution d'une banque des données pour les recherches scientifiques.



**Figure 1-32. Médicament traditionnel amélioré produit en RDC**

Hormis les Universités du pays et Instituts d'enseignements supérieurs, certains centres privés mènent également de recherches/développement sur les plantes en vue de la production de phytomédicaments. On peut citer notamment le Centre de Recherche Pharmaceutique de Luozi « CRPL de Luozi », le Centre d'Etude et de Promotions des Médicaments d'Origine Naturelle (CEPMON), le Centre de Recherche des Médicaments Traditionnels Améliorés

« CRMTA » à Kinshasa (Figure 1-31) (WHO, 2006). Ce dernier produit plusieurs médicaments traditionnels améliorés notamment contre le paludisme (Figure 1-32).

### **I. Expérience du PNMT-PM en territoires urbains et périurbains de Kinshasa**

La stratégie de l’OMS/Afro 2013-2023 (WHO, 2015) recommande aux états membres d’intégrer dans le système de soins les praticiens, les pratiques et les produits de la médecine traditionnelle pour lesquels existent des preuves d’efficacité, d’innocuité et de qualité ainsi que de produire ces preuves quand elles font défaut. Raison pour laquelle le PNMT-PM a mis en place le projet pilote d’intégration de la médecine traditionnelle dans 3 Zones de santé (ZS) de Kinshasa dont une en territoires urbains (Kasa Vubu) et deux en TPU (Masina 1 et Selembao). Ce projet crée un cadre de collaboration entre l’équipe cadre de la Zone de santé et les tradipraticiens exerçant dans cette zone de santé (ZS) (Mavungu Landu et al., 2017a).

De 2014 à 2015, la collecte des données était assurée par les animateurs communautaires au niveau de la ZS mais l’évaluation faite *a posteriori* a révélé une insuffisance dans la récolte des données. Suite à cela, en 2016, dans chaque aire de santé, le relais communautaire a été chargé de collecter mensuellement les informations relatives au travail des Tradipraticiens notamment le nombre total des patients reçus, le nombre de patients reçus par pathologie, la durée du traitement par pathologie, les recettes utilisées par pathologie, le nombre de cas de réussite et d’échec par pathologie, les attitudes du tradipraticien face au cas d’échec. L’objectif de cette collecte était d’identifier et de sélectionner les meilleurs tradipraticiens, les meilleures pratiques et les meilleurs produits afin d’initier des études préalables à leur intégration.

Ce projet pilote a permis de tester et de valider les outils de collecte des données ainsi que d’intégrer dans le processus les 32 ZS restantes de la ville de Kinshasa en 2018.

Dans cette phase de mise en œuvre, la priorité du Ministère de la santé publique est la collecte des informations qui seront ensuite intégrées dans le canevas SNIS (système national d’information sanitaire). Cette démarche permettra d’identifier les meilleurs praticiens, pratiques et produits. Ces derniers seront étudiés afin de déterminer leur innocuité, qualité et efficacité (Mavungu Landu et al., 2017a).

Cette initiative devrait rendre possible l’intégration de la MT et va favoriser l’augmentation de la couverture sanitaire à travers la collaboration, la communication, l’harmonisation, l’établissement de partenariats entre la médecine traditionnelle et la médecine conventionnelle.

## II. Expérience de l'Université Notre-Dame du Kasayi

L'intégration des cours de Médecine traditionnelle dans le programme des cours de la Faculté de Médecine remonte de 1997. Les objectifs éducationnels étaient de former un nouveau type de Médecin capable d'appréhender et de concilier les deux approches thérapeutiques (médecine traditionnelle et conventionnelle) tant en milieu rural qu'en milieu urbain. Parti de l'initiative des fondateurs de l'Université Notre-Dame du Kasayi, et sous l'encadrement de l'OMS dans cette expérimentation, des outils d'enseignement et de l'OMS/AFRO, aujourd'hui l'enseignement est inscrit dans le programme national de la RDC.

Au départ l'enseignement était modulé. En deuxième graduat sciences biomédicales le cours portait sur « Les sources des médicaments », en troisième graduat le cours portait sur « La validation de l'information thérapeutique (recherche et statistiques) », en premier doctorat il était axé sur « La Médecine traditionnelle et Obstétrique », en deuxième doctorat on parlait de « La Phytodiététique » et en troisième doctorat l'objet du cours était « la Législation et l'organisation de la médecine traditionnelle dans les soins de santé primaire en RDC ». Pendant les cours théoriques, des exposés des tradithérapeutes étaient souvent organisés. Pendant les travaux pratiques, les étudiants étaient également envoyés auprès des tradipraticiens assister à leurs consultations pour élaborer un rapport.

Actuellement, pour se conformer au programme officiel des enseignements, tous les modules se donnent en 3<sup>ème</sup> doctorat et l'intitulé du cours est « Phytothérapie et Médecine traditionnelle » (45H). La partie pratique du cours consiste à la réalisation d'enquêtes ethnopharmacologiques par les étudiants auprès des tradipraticiens et de différentes communautés et présentent leurs rapports d'enquête à la Faculté.

Depuis sa création jusqu'à ce jour, 1000 médecins ont été formés avec cette nouvelle vision à l'U.KA. Les Médecins évoluant dans les milieux ruraux rapportent que les deux médecines sont complémentaires. Pour certaines situations notamment l'épilepsie et l'inceste qui demandent un rituel du lignage, ils réfèrent les malades aux spécialistes de la médecine traditionnelle.

Dans la culture kasaïenne, le rituel de lignage fait référence à la réparation des maux et maladies incurables. La première phase de ce rituel est un interrogatoire de l'inculpé reconnaissant son forfait pour la délivrance vis-à-vis des aïeux. La deuxième phase est celle des réprimandes infligées à l'infortuné par l'observation des rites et amulettes de la tradition. Ce rite est accompagné des sacrifices d'animaux dont le pacte de sang sanctionne l'acceptation du pardon. Depuis 2013, l'U.Ka a initié un projet de la sauvegarde et des essais de domestication des 30 plantes médicinales identifiées lors des enquêtes qu'elle a organisée à Kananga (Mavungu

Landu and Mikobi Mikobi, 2018). L'herbarium aménagé (Figure 1-33) sert de réserve de cette diversité biologique et d'outil pédagogique pour les étudiants de la Faculté de Médecine et le public universitaire.



**Figure 1-33. Herbarium aménagé dans le cadre du projet de la sauvegarde et des essais de domestication à l'Université Notre-Dame du Kasayi**

La flore médicinale en essai de domestication était constituée des classes de Magnoliopsida et Liliopsida issues des 8 familles botaniques et dont les 30 spécimens ciblés sont les suivants: *Cassia occidentalis*, *Cassia floribunda*, *Cassia alata*, *Leucaena glauca*, *Jatropha curcas*, *Myrtacarpus scaber*, *Calanchoe bizannata*, *Cymbopogon citratus*, *Moringa oleifera*, *Albizzia adiantifolia*, *Dioscorea bulbifera*, *Aloe vera*, *Tithonia diversifolia*, *Ageratum sp*, *Tephrosia vogelii*, *Vigna unguiculata*,

*Euphorbia hirta*, *Alchornea cordifolia*, *Vinca rosea*, *Ocimum brasiliensis*, *Ocimum basilicum*, *Ananas comosus*, *Gnetum africanum*, *Morinda acida*, *Annona senegalensis*, *Harungana madagascariensis*, *Afromomum africanus*, *Wapaca sp*, *Caloncoba welwitch* et *Hymenocardia acida* (Mavungu Landu et al., 2017b).

### **1.3.5. PALUDISME EN RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO**

#### **1.3.5.1. Epidémiologie du Paludisme**

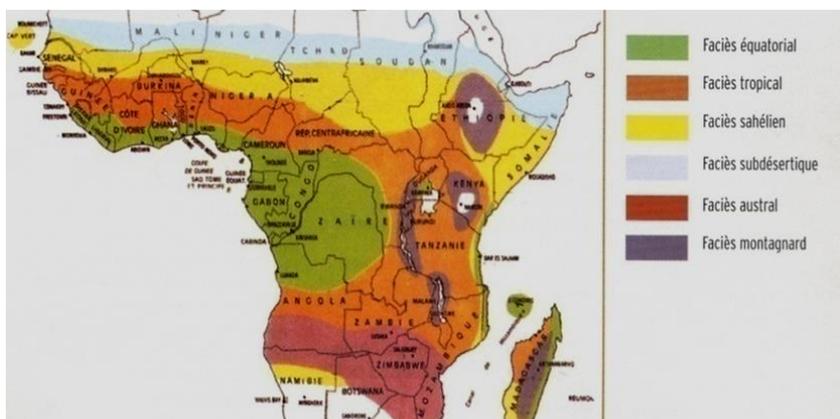
##### **I. Distribution géographique du paludisme**

La RDC comprend deux profils épidémiologiques notamment la zone à paludisme stable et la zone à paludisme instable. La zone à paludisme stable couvre la cuvette centrale où la transmission du paludisme est permanente. Habitée par près de 97% de la population du pays, cette zone est caractérisée par les faciès équatorial et tropical. Elle comprend une zone d'hyper endémicité (50 à 75% des personnes infectées) et une zone d'holo-endémicité. Les 3% restant de la population vivent dans les régions montagneuses de l'Est de la RDC où le paludisme est instable mais avec existence du risque de survenue des épidémies. La transmission est sporadique et saisonnière sur les hauts plateaux de l'Est (ancienne province du Katanga), les provinces du Sud, du Nord Kivu, et de l'Ituri.

## II. Stratification et Cartographie du Risque

Une actualisation des données s'impose pour une meilleure connaissance des facteurs et des zones à risque. Les données disponibles sur la stratification épidémiologique du paludisme sont peu détaillées (Ministère de la Santé Publique, 2012). Cependant, elles permettent de diviser le pays en 3 faciès épidémiologiques (Figure 1-34) :

- Le Faciès Equatorial (forêts et savanes) : la transmission est intense et permanente pouvant atteindre jusqu'à 1000 piqûres infectées par personne et par an. Toute la population est touchée et développe une prémunition pendant la prime enfance au prix d'une mortalité infanto-juvénile élevée, les adultes sont ensuite peu touchés par la maladie (Mouchet et al., 1993). Ceci permet une acquisition précoce de la prémunition. 30 à 50 % des fièvres des enfants de moins de 5 ans sont attribuées au paludisme et on décrit le plus de formes graves du paludisme dans cette tranche d'âge (Ministère de la Santé Publique, 2012).
- Le Faciès Tropical (zones humides) : la transmission est à recrudescence saisonnière longue, avec 60 à 400 piqûres infectées par personne et par an. La morbidité est plus importante en saison des pluies dont la durée varie entre 5 et 8 mois. La prémunition apparaît plus tardivement, vers l'âge de 10 ans. Les formes graves du paludisme sont décrites jusqu'à un âge plus avancé (Ministère de la Santé Publique, 2012).



*Figure 1-34. Faciès épidémiologique du paludisme dans la région afrotropicale (Source : Mouchet et al., 1993)*

- Le Faciès Montagnard (zones situées entre 1000 et 1500 mètres d'altitude) représente la Strate IV de l'OMS. Dans ces zones, la période de transmission est très courte avec parfois des années sans transmission (Ministère de la Santé Publique, 2012). L'irrégularité de la transmission n'entraîne pas le développement d'une prémunition et, au cours de certaines années pluvieuses et/ou chaudes, des épidémies, touchant toutes les classes d'âges, peuvent éclater (Mouchet et al., 1993). Les formes graves du paludisme s'observent dans toutes les tranches d'âge.

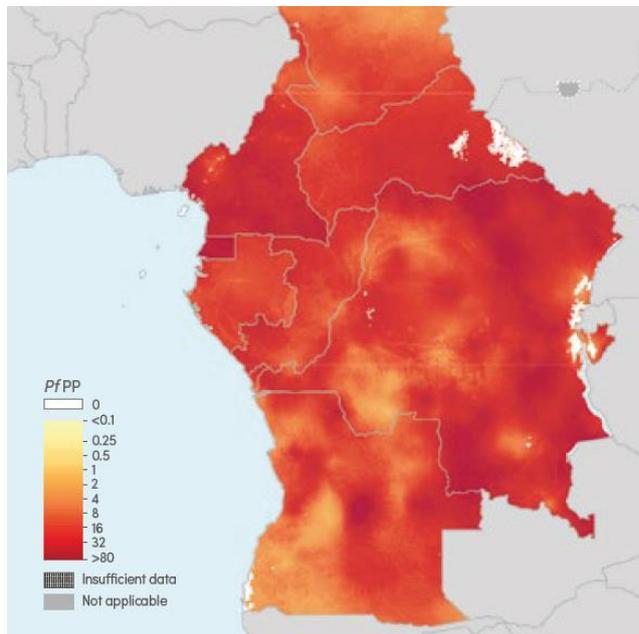
### III. Vecteurs du paludisme

L'absence d'une cartographie entomologique récente et d'une stratification épidémiologique basée sur des cas biologiquement confirmés ne permettent pas une description précise et exacte de l'épidémiologie du paludisme en RDC. La revue de la performance du PNLP 2012 (Ministère de la Santé Publique, 2012) rapporte que les données datant de 1927 décrivaient 5 espèces au niveau du pays. Les *Anopheles gambiae s.l.*, *Anopheles funestus*, *Anopheles nili* et *Anopheles moucheti* qui étaient habituellement capturées dans la région de Kinshasa, *Anopheles paludis* et *Anopheles moucheti* qui étaient retrouvées dans la région de Kikwit dans la Province de Kwilu. Depuis mars de 2007, la RDC dispose d'une carte de distribution de quelques espèces anophéliennes intitulée « *Profil entomologique du paludisme en RDC* » mais qui demeure jusqu'alors très incomplète (Ministère de la Santé Publique, 2012).

*L'Anopheles gambiae* est un vecteur très efficace en RDC. Il est anthropophile, endophage et exophile ce qui le rend moins accessible aux pulvérisations intra domiciliaires d'insecticide. On rapporte également une tendance à la baisse de sa sensibilité aux insecticides. Il se retrouve surtout dans les zones inférieures à 1000 mètres d'altitude. Ses gîtes sont des collections d'eaux temporaires ensoleillées et sans végétations (mares, flaques d'eau, ornières, etc.). *L'Anopheles funestus* dont les larves se développent dans les eaux semi-permanentes ou permanentes à végétation dressées comme les rizières en phase d'épiaisons qui constituent les gîtes principaux. Très endophile, il est particulièrement bien contrôlé par la pulvérisation intra domiciliaire d'insecticides rémanents. Son caractère anthropophile l'a rendu responsable des épidémies meurtrières de la fin des années 80 (Ministère de la Santé Publique, 2012).

#### IV. Le parasite

Trois espèces plasmodiales sont rencontrées au niveau du pays :



**Figure 1-35. Prévalence du *Plasmodium falciparum* en 2017 (Source : WHO, 2018).**

Le *Plasmodium falciparum* qui est l'espèce principale (Figure 1-35), le *Plasmodium ovale* et le *Plasmodium malariae*.

Les conséquences du long conflit à l'Est du pays, notamment la présence d'un important contingent militaire d'origine étrangère fait craindre l'apparition de l'espèce *Plasmodium vivax* (Ministère de la Santé Publique, 2012).

##### 1.3.5.2. Organisationnelle de la lutte contre le paludisme

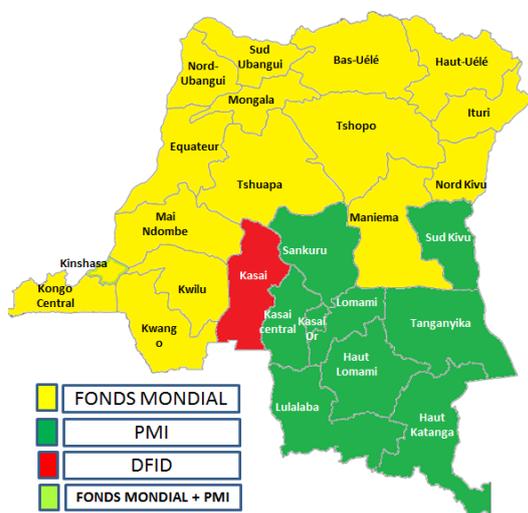
Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), qui matérialise la priorisation nationale de la lutte antipaludique, a été créé par l'Arrêté Ministériel n° 1250/CAB/MIN/SP/008/1998 du 22 Juillet 1998). Cet engagement s'est renforcé davantage en 2001 par l'adoption de l'initiative « Faire Reculer le Paludisme » et par le développement des plans stratégiques nationaux (Ministère de la Santé Publique, 2012). Le PNLP comprend une Direction conduite par un Médecin Directeur et un Médecin Directeur Adjoint et 8 Divisions dirigées par des Chefs de Division. D'un point de vue fonctionnel, il dépend de la 4<sup>ème</sup> Direction du Ministère de la Santé Publique et est structuré à l'image de l'organisation du système de santé en 3 niveaux notamment le niveau central qui est composé de la Direction du PNLP et des 8 divisions techniques, le niveau intermédiaire qui comprend le service provincial de lutte contre le paludisme responsable de la coordination technique du secteur, le niveau périphérique où le PNLP est entièrement intégré dans l'équipe cadre du Bureau Central de la Zone de Santé (BCZS) (Ministère de la Santé Publique, 2012).

## I. Gouvernance de la lutte antipaludique

Au niveau national, l'impulsion de la lutte contre le paludisme est donnée par le Ministère de la Santé Publique à travers le Comité National de Pilotage (CNP) qui comprend la sous-commission de la lutte contre la maladie dont dépend le « Task Force » de la lutte contre le paludisme. Ce groupe technique constitue le cadre national de la coordination du partenariat Faire Reculer le Paludisme (FRP) (Ministère de la Santé Publique, 2012).

## II. Financement de la lutte antipaludique

Les activités de la lutte antipaludique sont financées par le Gouvernement congolais avec le concours des différents partenaires techniques et financiers (Figure 1-36).



*Figure 1-36. Cartographie des bailleurs d'appui à la lutte antipaludique pour la période 2016-2020 (Source : Losimba Likwela, 2017)*

Cependant, le PNLP rapporte souvent des carences financières pour la mise en œuvre du plan d'action opérationnel, occasionnées par le décaissement sous-optimal des fonds par les différents bailleurs. En 2016, par rapport aux prévisions, le décaissement était évalué à 83% pour le Fonds Mondial, 87% pour le Dfid et 79% pour le Gouvernement. Ce qui a un impact négatif dans l'implémentation des interventions antipaludiques (PNLP, 2016).

## III. Politique et Directives

En 2016, les normes, directives et stratégies de la lutte antipaludique actualisées ont été publiées (Situakibanza, 2016) et se présentent comme suit :

Diagnostic : Les Tests de Diagnostic Rapide (TDR) sont formellement acceptés dans les hôpitaux combinés à la Microscopie (Goutte épaisse et Frottis mince).

## Traitement

Pour le paludisme simple, il est recommandé d'utiliser l'une de deux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivantes : Artésunate-Amodiaquine et Artéméther-Luméfantine pour le traitement de première intention (Programme National de Lutte contre le Paludisme, 2012). Si le traitement à base d'un CTA est administré et abouti à un échec thérapeutique ou à une intolérance, le patient est placé sous l'autre CTA. En cas d'échec thérapeutique confirmé avec les deux CTA de première ligne, le patient devra être placé sous bithérapie à base de quinine per os associée à la clindamycine ou à la doxycycline (Programme National de Lutte Contre le Paludisme, 2016). Pour les accès à *Plasmodium vivax* ou *P. ovale*, il faudrait poursuivre la cure avec la primaquine après la combinaison CTA.

Quant au paludisme grave, l'Artésunate injectable est préconisé. Il est recommandé de ne recourir à la quinine injectable qu'en cas de contre-indication.

Épidémies de paludisme : si elles sont dues aux formes simples, il faut recourir à une combinaison thérapeutique efficace autre que Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) et Artéméther-Luméfantine (AL). La Dihydroartémisinine-pipéraquline (DHP) a été proposée.

Prévention : pour la prévention non médicamenteuse, l'approche multisectorielle est préconisée. Les secteurs visés sont notamment l'agronomie, la biologie et les sciences sociales.

## Traitement préventif

Le Traitement Préventif Intermittent (TPIg) chez la femme enceinte à la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) comprend 4 doses obligatoires, soit une dose à chaque consultation prénatale (CPN).

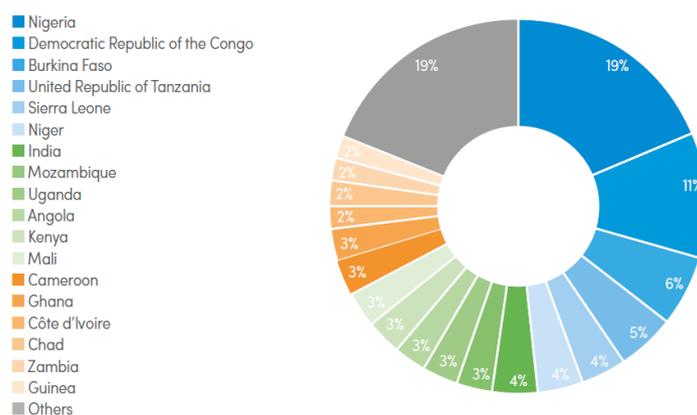
Concernant le traitement préventif des migrants, quatre catégories de migrants à risque de paludisme sont définies en RDC : (1) Sujet venant d'une région indemne de paludisme, (2) sujet ayant quitté la RDC depuis plus de 6 mois (en général) et qui y revient, (3) sujet partant d'une zone de paludisme à transmission instable (faciès montagnard) pour celle à transmission stable (faciès tropical/équatorial), (4) déplacés en situation de précarité car obligés à vivre loin de chez eux.

Le traitement préventif n'est réservé qu'au migrant dont le séjour n'excède pas trois mois. Pour l'adulte et l'adolescent, il est recommandé l'association Atavaquone-Proguanil (Malarone®) à consommer un jour avant le voyage, un comprimé par jour à une heure fixe durant tout le séjour et un comprimé par jour pendant encore sept jours au retour, en prise orale. Si cette association n'est pas disponible, il est recommandé de prescrire le Sulfalène-Pyriméthamine ou la

Sulfadoxine-Pyriméthamine. Soit trois comprimés en une prise, une fois par mois à une heure fixe durant tout le séjour et encore une fois au retour, en prise orale.

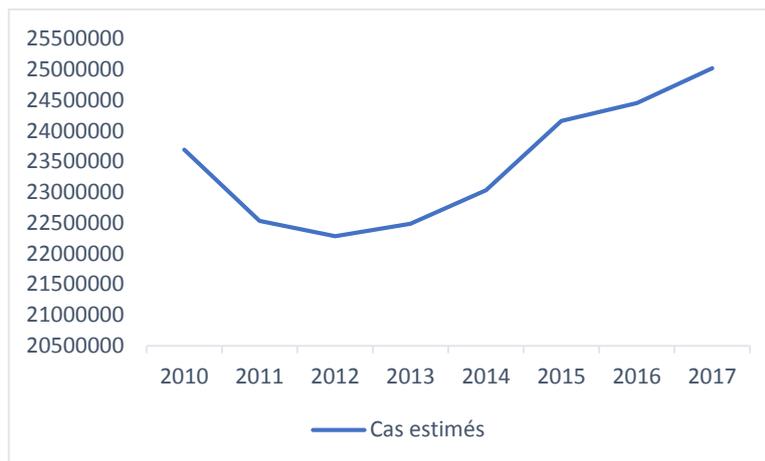
### 1.3.5.3. Evolution des cas et décès imputables au paludisme

Le paludisme demeure la première cause de morbidité et mortalité en RDC, il continue à représenter plus de 40% des causes de mortalité infantile (Ministère de Santé Publique, 2016). Le rapport sur le paludisme dans le monde 2018 (WHO, 2018a) rapporte que le pays porte le deuxième fardeau du paludisme au monde en termes des cas estimé à 11 % et des décès estimé à 11% (Figure 1-37).



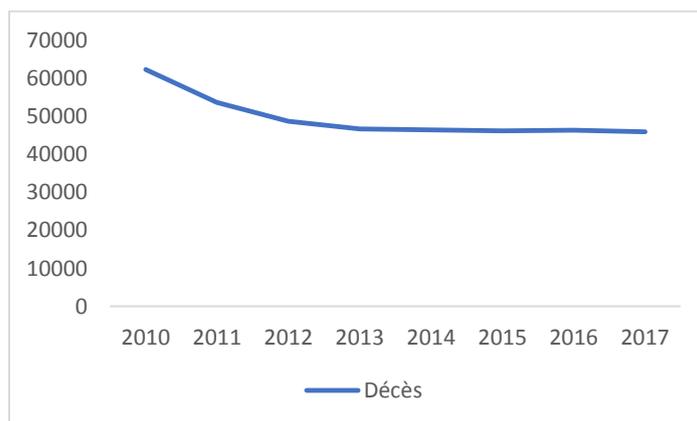
**Figure 1-37. Pourcentage estimé des décès dus au paludisme. Part imputable aux 18 pays avec près de 80% des décès dans le monde dus au paludisme en 2017 (Source : WHO, 2018)**

La RDC, le Nigéria et le Madagascar sont les trois pays africains qui auraient enregistré les plus fortes augmentations du nombre de cas en 2017 par rapport à 2016, une augmentation estimée à 567 195 cas pour la RDC. Depuis 2013, le nombre des cas en RDC est en hausse. En 2017, l'augmentation des cas a été de 2,3% par rapport à l'année précédente, atteignant le point culminant estimé à 25 021 891 cas (IC 95% : 15 670 000 - 38 570 000) (Figure 1-38).



**Figure 1-38. Evolution des cas du paludisme en RDC entre 2010 et 2017 (Source des données : WHO, 2018).**

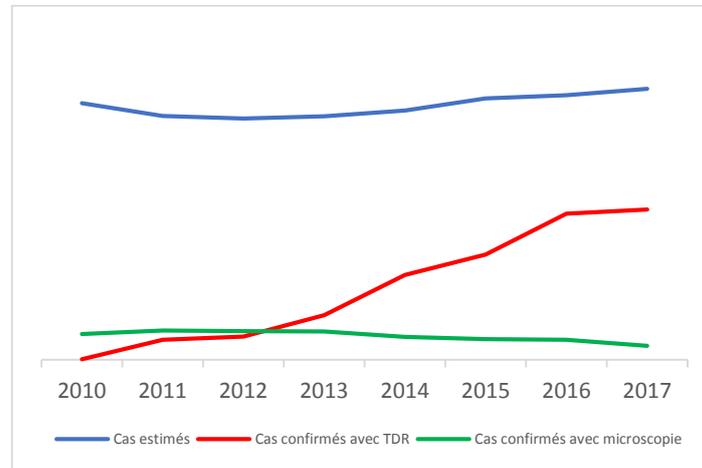
Le Nigéria et la République Démocratique du Congo, qui représentent ensemble près de 40% de la charge mondiale de paludisme, n'ont pas été en mesure de déployer des agents de santé communautaires dans la plupart des zones difficiles à atteindre des deux pays (WHO, 2018a). Globalement le nombre de décès causé par le paludisme est passé de 62 375 (IC 95% : 48 100 - 76 600) en 2010 à 46 007 (IC 95% : 35 400- 56 600) en 2017, soit une diminution de 26,2% (Figure 1-39). Cependant, le ralentissement de cette régression depuis 2013 suscite beaucoup d'inquiétudes. Avec cette lente décroissance du nombre des décès, les objectifs de la vision « Zéro décès dû au paludisme en 2015 » (Ministère de la Santé Publique, 2012) qui a conduit le PNLP depuis 2013 n'ont pas été atteints en 2015.



**Figure 1-39. Évolution des décès causés par le paludisme entre 2010 et 2017 (Source des données : WHO, 2018)**

Entre 2010 et 2017, le recours à la microscopie pour le diagnostic du paludisme a régressé et a atteint le niveau le plus bas en 2017 avec un nombre d'utilisations rapporté à 1 291 717 (Figure

1-40). Ce chiffre reflète une baisse de l'utilisation de la microscopie estimée à 45,6% par rapport à 2010. En revanche le recours au TDR est en constante progression, avec une forte augmentation rapportée à partir de l'année 2013, cette période correspond également à l'augmentation de nombre de cas estimés de paludisme.



**Figure 1-40. Evolution des diagnostics du paludisme en RDC (Sources des données : WHO, 2018)**

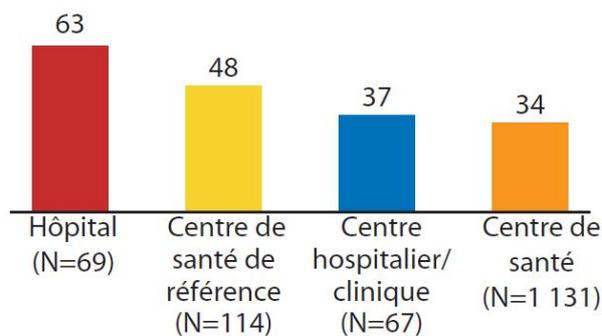
Le recours aux différentes méthodes de diagnostic semble être influencé d'une part par la disponibilité des différents kits des TDR et des microscopes dans les structures sanitaires du pays, et d'autre part par la capacité des prestataires à réaliser correctement la microscopie. L'enquête sur l'évaluation des prestations des services de soins de santé (Université de Kinshasa and ICF, 2019) a analysé cette disponibilité dans 1 380 structures sanitaires de la RDC. Elle révèle que 87% des structures sanitaires offrant le diagnostic et/ou le traitement du paludisme avaient des kits de TDR non périmés et disponibles, pendant que seulement 3 structures sanitaires sur 10 avaient la capacité de diagnostiquer le paludisme par microscopie.

### **1.3.5.3. Paludisme chez les personnes vulnérables : enfants de moins de 5 ans et femmes enceintes**

Concernant les enfants de moins de 5 ans, l'enquête démographique et de santé 2013 (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014) rapporte que la proportion d'enfants ayant dormi sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide était estimée à 55%, celle d'enfants qui ont eu une fièvre récente et qui ont bénéficié d'un test de paludisme était estimée à 18%. La proportion d'enfants ayant eu recours à un traitement ou conseil pour fièvre était estimée à 55%, et celle d'enfants ayant eu la fièvre et qui ont reçu un antipaludique recommandé était estimé à 5 %.

Récemment lors de l'évaluation des prestations des services de soins de santé (Université de Kinshasa and ICF, 2019) les consultations de 2 004 enfants malades ont été observées. De ces enfants, 74 % ont été diagnostiqués comme ayant le paludisme et 6 % comme ayant de la fièvre. Parmi les enfants diagnostiqués comme ayant le paludisme, la proportion de ceux qui ont reçu un antipaludique recommandé était de 57 %.

Lors de la même enquête, l'indicateur du niveau de préparation des services de paludisme (diagnostic, traitement préventif et curatif du paludisme) pour les structures offrant des soins curatifs pour enfants malades a été mesuré. L'indicateur du niveau de préparation des services de paludisme combine les indicateurs individuels sur la préparation des services dans un indice qui inclut la capacité de diagnostic du paludisme, les normes et protocoles sur le traitement du paludisme, les médicaments de première intention et le personnel formé.



**Figure 1-41. Indicateur de niveau de préparation des services de paludisme selon le type de la structure sanitaire offrant des soins curatifs pour enfants malades (N= 1 380) (Source : Université de Kinshasa and ICF, 2019)**

Globalement, 36 % des structures sanitaires offrant des soins curatifs pour enfants malades atteignent l'indicateur du niveau de préparation des services de paludisme. L'indicateur est le plus élevé dans les hôpitaux (63 %) et plus faible dans les centres hospitaliers/cliniques (37 %) et les centres de santé (34 %) (Figure 1-41). Les centres de santé, structures sanitaires de premier échelon constituant la première interface entre le système des soins de santé et la population, sont celles

qui présentent le plus faible indicateur (Université de Kinshasa and ICF, 2019).

Chez la femme enceinte, l'enquête démographique et de santé (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014) a indiqué que 60,2% d'entre elles ont dormi sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide et 16,8% ont reçu au moins deux doses du Traitement Préventif et Intermittent de la femme enceinte (TPIg). L'évaluation des prestations des services de soins de santé (Université de Kinshasa and ICF, 2019) indique que toutes les structures sanitaires évaluées avaient un prestataire récemment formé en TPIg, cependant, seulement 54 % de ces structures avaient des directives sur le TPIg.

Ces chiffres révèlent la faible efficacité des interventions antipaludiques à tous les niveaux, de la prévention à la prise en charge des cas. Cette faiblesse constitue un des facteurs favorisant

l'augmentation des cas de paludisme et la mortalité importante des enfants de moins de cinq ans.

#### **1.3.5.4. Défis du PNLP**

En 2017, en marge du 28<sup>ième</sup> Sommet de l'Union africaine (UA), l'Alliance des leaders africains contre la malaria (ALMA) a décerné à la RDC le prix d'excellence pour la lutte contre le paludisme à Addis-Abeba. Ce prix a couronné des efforts consentis pour réduire sensiblement l'incidence du paludisme et le taux de mortalité de plus de 40% entre 2010 et 2015 (President's Malaria Initiative and Center of Communication Programs, 2016). En cette même année le PNLP a rédigé un Plan stratégique de communication pour le changement social et comportemental (CCSC) en République démocratique du Congo (RDC). L'objectif de ce plan stratégique est d'asseoir la vision du Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) contenue dans le Plan stratégique national (PSN) 2016-2020, à savoir 'un Congo sans paludisme', dont l'atteinte passe inéluctablement par l'application de différentes stratégies de communication détaillées dans ce plan.

Les efforts consentis par le Gouvernement congolais et ses partenaires dans la lutte antipaludique sont encourageants. Cependant, à la lumière des différents rapports, les indicateurs mesurés ne permettent pas de préconiser un Congo sans paludisme d'ici 2020. L'augmentation du nombre des cas et le ralentissement de la régression du nombre des décès observés ces dernières années constituent une source de grandes inquiétudes quant à l'efficacité de l'ensemble des interventions. Les faiblesses révélées par différents rapports et plus récemment par l'audit du programme constituent un réel défi pour l'accomplissement de la mission ultime confiée au PNLP qui est l'éradication du paludisme en RDC.

En 2014, le PNLP a bénéficié d'un audit (President's Malaria Initiative, 2014) dont l'objectif était d'évaluer la capacité organisationnelle du PNLP à coordonner efficacement les interventions du programme et créer les conditions essentielles pour atteindre les objectifs fixés par la stratégie nationale de lutte contre le paludisme dans le contexte de la réforme du Ministère de la Santé. Du point de vue organisation du programme, il ressort de cette enquête que le niveau central du PNLP compte plus d'administratifs que des techniciens avec 10 médecins, 1 Pharmacien, 12 personnels de santé et 22 administratifs. Un effectif estimé pléthorique suite aux affectations qui ne tiennent pas compte des besoins exprimés par le programme d'une part et d'autre part, du fait du séjour prolongé du personnel en instance de retraite. Les conséquences de ce pléthore d'un effectif jugé inadéquat sur le programme avaient déjà été évoquées par le rapport de la revue de performance du programme en 2012 (Ministère de la Santé Publique,

2012). Il a été observé une gestion non optimale du Programme liée à une mauvaise communication et partage de l'information au sein de l'équipe de coordination.

Du point de vue épidémiologique, la stratification du risque du paludisme divise le pays en trois zones distinctes notamment les zones à faible risque (<5% de la prévalence palustre chez les enfants de moins de 5 ans), les zones à moyen risque (5% et 40%) et les zones à fort et très fort risque (> à 40%). Cependant, l'audit révèle que l'approche de mise en œuvre des interventions antipaludiques reste uniforme sur l'ensemble du territoire sans prendre en compte cette stratification.

Le cadre élimination paludisme (WHO, 2017) souligne que les résultats d'une stratification précise de l'intensité de transmission et une bonne compréhension des caractéristiques épidémiologiques, écologiques et sociales de chaque zone permettent aux programmes nationaux de lutte de contre le paludisme de définir un ensemble d'interventions adapte à chaque zone. La stratification permet un meilleur ciblage et une plus grande efficacité, avec la mise en œuvre d'ensembles d'interventions et de stratégies en fonction de chaque strate préalablement définie. Conformément à la vision de l'OMS en matière d'élimination du paludisme, la démarche de la stratification permet un meilleur alignement des actions de terrain au niveau national sur la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 (WHO, 2015).

La revue des performance 2012 (Ministère de la Santé Publique, 2012) avait évoqué en son temps quelques défis dont certains restent d'actualité notamment :

- La faible contribution financière du gouvernement au budget de la santé y compris la lutte contre le paludisme, responsable de la démotivation du personnel liée notamment aux irrégularités et au faible niveau de salaires et des primes à tous les niveaux ;
- Le faible leadership du PNLN a rendu la coordination des différents partenaires inefficace. Et a également fragilisé la mobilisation des ressources auprès du secteur privé ;
- Suite à la complexité du Système National d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels (SNAME), qui compte 19 agences d'approvisionnement et 99 circuits de distribution qui mobilisent 52 partenaires différents, près de 85% des partenaires financiers utilisent leurs propres agences d'approvisionnement qui fixent leur calendrier ou cycle d'achat. Cette situation rend la planification, la coordination et l'harmonisation du système de Gestion des Approvisionnement des Stocks (GAS) difficile en occasionnant notamment des fréquentes ruptures de stocks.

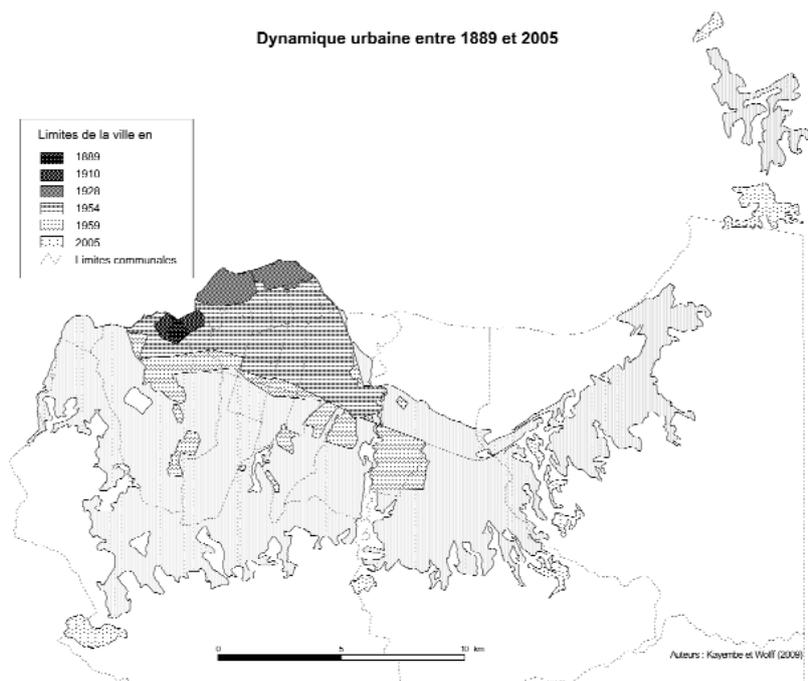
## **1.4. CARACTÉRISTIQUES DE LA VILLE DE KINSHASA**

### **1.4.1. EXTENSION DE LA VILLE DE KINSHASA**

La ville de Kinshasa couvre une superficie de 9.965 kilomètres carrés (Saint-Moulin and Kalombo, 2005) dont environ 600 kilomètres carrés seulement seraient urbanisés et est la plus grande ville de la RDC (Kayembe Wa Kayembe et al., 2009). Elle s'étend le long de la rive méridionale du « Pool Malebo » et constitue un immense croissant couvrant une surface plane peu élevée avec une altitude moyenne d'environ 300m. Située entre les latitudes 4° et 5° et entre les longitudes Est 15° et 16°32, la ville de Kinshasa est limitée :

- à l'Est par les provinces de Mai-Ndombe, Kwilu et Kwango ;
- à l'Ouest et au Nord par le fleuve Congo formant ainsi la frontière naturelle avec la République du Congo Brazzaville ;
- au Sud par la province du Kongo Central (Shomba Kinyamba et al., 2015).

Née à l'ouest vers la baie de Ngaliema, la ville a connu ses premiers développements vers l'est avec la naissance des anciennes cités (Kinshasa, Barumbu, Lingwala, Kintambo) et la fusion de Gombe (jadis Kalina) et Leo-Est vers la fin des années 1920. Depuis lors la ville a progressé vers le sud de la ville actuelle (Kalina et Leo-Est) avec la naissance des nouvelles cités (Kasa Vubu et Ngiri Ngiri) entre les années 1930 et 1940. C'est au courant des années 1950 que la ville a repris la direction de l'est depuis la fusion de Kalina (Léo Ouest) avec Léo Est. En comparant le périmètre urbain de 1959, on constate que la ville s'est beaucoup plus étendue au sud et sud-ouest qu'à l'est, au-delà des communes de Kimbanseke et de Masina. L'extension de la ville n'a pas épargné après 1960 des zones de fortes pentes impropres à l'implantation humaine en l'absence d'un aménagement particulier (Kayembe Wa Kayembe et al., 2009) (Figure 1-41).



**Figure 1-42. Croissance urbaine de Kinshasa de 1889 à 2005.**  
(Sources : Kayembe Wa Kayembe et al., 2009)

## 1.4.2. LES TERRITOIRES PÉRIURBAINS DE KINSHASA

Trefon (Trefon, 2011) définit le territoire périurbain comme étant un espace hybride situé à la périphérie de la zone urbaine de la ville et ses faubourgs, caractérisé par sa proximité avec une implantation urbaine densément peuplée, sa croissance démographique rapide, la dégradation sévère de son environnement, ses structures hybrides de gouvernance qui juxtaposent des organismes d'état et les autorités traditionnelles, ses activités économiques extractives et productives pour la subsistance et le commerce fortement tributaires des ressources naturelles et de l'agriculture, ainsi que sa position charnière entre la ville et l'arrière-pays.

La ville de Kinshasa est construite essentiellement sur deux ensembles géomorphologiques : « la ville basse » ou « la plaine de Kinshasa » et « la ville haute » ou « la zone de colline » (Katalayi Mutombo, 2014). La plaine, située à 300 mètres d'altitude, s'étend sur environ 200 kilomètres. C'est la zone la plus industrialisée, la plus densément et anciennement habitée. Après l'indépendance en 1960, la ville s'est étendue sur le complexe collinaire entourant la ville basse et culminant environ à 600 m d'altitude. Cette zone est essentiellement occupée par des quartiers spontanés et constitue les territoires périurbains (TPU) de Kinshasa (Kayembe Wa Kayembe et al., 2009). Les routes de Matadi et du Bandundu traversent les TPU et établissent la communication entre la capitale et ses deux provinces frontalières qui sont le

Kongo central et le Kwango. Elles constituent à ce titre les deux voies d'entrée à Kinshasa des populations venant des provinces voisines. Les extensions du bâti du sud et sud-ouest ont concerné la Ville Haute ouest.

La commune de Mont-Ngafula est l'entité administrative la plus importante de la ville Haute ouest (Katalayi Mutombo, 2014). La route de Matadi qui la traverse a permis un accès en transport en commun vers le centre-ville où l'essentiel des emplois urbains sont concentrés. Cependant, depuis le début des années 1990, des quartiers abritant des populations défavorisées se développent loin de cette route et ne bénéficient pourtant d'aucune commodité urbaine. Dans la commune de Mont-Ngafula on constate qu'entre 1995 et 2005, d'une part 30 % de la croissance urbaine s'est effectuée sur des pentes de plus de 15 %, soit présentant un risque important d'érosion, et d'autre part, près de 50 % de la croissance urbaine s'effectue à plus d'un kilomètre des axes majeurs de communication, soit dans les espaces interstitiels peu accessibles (Kayembe Wa Kayembe et al., 2009). La commune de Mont-Ngafula partage ses limites à l'est avec les communes de Kisenso, Kimbaseke et Nsele. Les communes de Kisenso et Kimbaseke, situées dans la troisième couronne de résidence, sont non cadastrées et en majorité habitées par des couches sociales à faible revenu (Katalayi Mutombo, 2014; Kayembe Wa Kayembe et al., 2009). Elles font également partie des 15 communes les plus insécurisées sur les 24 existantes (Shomba Kinyamba et al., 2015). La commune de Kisenso est érigée au sud-ouest de la ville de Kinshasa, sur un site autrefois classé *non aedificandi* en raison de son relief collinaire très accidenté. Elle partage les frontières avec les communes planifiées de Matete au nord, de Ndjili au nord-est, de Lemba à l'ouest, et les communes urbano-rurales de Kimbaseke au sud-est et de Mont Ngafula au sud. Kisenso a été littéralement envahie sans viabilisation préalable à partir de 1960. L'Ordonnance Présidentielle n° 68-024 du 20 décembre 1968 portant création de la commune de Kisenso et l'Arrêté Départemental n° 69/0042 du 23 janvier 1969 fixant ses limites n'ont fait que confirmer et régulariser une situation de fait sans que rien ne soit fait pour aménager le site. Kisenso est une commune quasi enclavée du fait de multiples érosions qui la traverse, ses habitants vivent essentiellement des activités de l'économie informelle (Mpiana Tshitenge, 2015).

Les extensions du bâti de l'est de la ville ont touché la commune de N'sele. Dans cette commune, l'étalement de la ville de Kinshasa s'est fait en ruban dans la plaine qui est ici plus étroite. Derrière les quartiers Mpsa I, II, III et Mikonga, l'extension n'a pas eu lieu en raison des fortes pentes. C'est ainsi que l'extension urbaine s'est déplacée au-delà de la Cité Kinkole (Kayembe Wa Kayembe et al., 2009). L'occupation d'une grande partie de la commune de

Kimbanseke a été faite entre 1968 et 1975. Elle a continué vers le Sud de la commune à plus de 8 km du boulevard Lumumba entre 1975 et 1987 (Shomba Kinyamba et al., 2015).

Dans le futur, l'urbanisation continuera à se localiser sur les zones de forte pente comme c'est déjà le cas dans beaucoup d'endroits sur les flancs de collines. Ces dernières sont impropres à l'implantation humaine en l'absence d'un aménagement approprié. En effet, ces zones de fortes pentes sont soumises à un risque important d'érosion dès qu'elles sont mises à nu (Kayembe Wa Kayembe et al., 2009).

### **1.4.3. ORGANISATION SANITAIRE DE LA VILLE DE KINSHASA**

Le Ministère de la Santé Publique est organisé en 3 niveaux, notamment le niveau central ou national, le niveau intermédiaire ou provincial et le niveau périphérique ou opérationnel (Barroy et al., 2014). La Ville de Kinshasa est gérée au niveau intermédiaire. Ce dernier, aussi appelé niveau provincial, est composé du Ministre Provincial en charge de la Santé, d'une Division Provinciale de la Santé, d'une Inspection Provinciale de la Santé, de l'hôpital provincial et des autres structures sanitaires à vocation provinciale. Ce niveau assure la gestion et l'administration des services sanitaires provinciaux. Il a aussi la mission d'offrir les soins de santé de référence secondaire à travers l'Hôpital Provincial. Il assure aussi l'inspection et contrôle des établissements des soins, pharmaceutiques et de science de la santé (Barroy et al., 2014). La décentralisation a conféré au niveau provincial les attributions exclusives d'organisation et de gestion des soins de santé primaires. Les DPS sont des structures décentralisées redevables devant le Ministre Provincial en charge de la Santé (MPS). Les Inspections Provinciales de Santé (IPS) sont des structures « déconcentrées » qui exercent les fonctions de contrôle et d'inspection au niveau provincial, sous la tutelle du Gouverneur de Province (Ministère de Santé Publique, 2016).

Une AS rurale est composée des plusieurs villages, une AS urbaine est composée de plusieurs rues. Pendant qu'une AS urbano-rurale est composée des quelques villages et quelques rues. Pour une meilleure coordination, l'AS est à son tour subdivisée en cellule d'Animation Communautaire (CAC). S'il s'agit d'une AS rurale, chacun des villages constituent une CAC. Si c'est une AS urbain, 2 à 3 rues voisines constituent une CAC.

La cellule d'Animation Communautaire (CAC) est constituée par au moins trois relais communautaires par village/ rue. Elle constitue la structure de base pour l'animation du village / rue, un délégué de la CAC est choisi pour représenter le village/ rue au comité de développement de l'aire de santé (CODESA) (Ministère de Santé Publique, 2006).

Le Président du Comité de Développement (PRESICODEV) est un membre de la communauté à qui est confiée la gestion du comité de développement de l'aire de santé (CODESA). Ce dernier est un organe de participation communautaire, représentatif de tous les villages / rues de l'aire de santé, multisectorielle et multidisciplinaire de par sa composition (Ministère de Santé Publique, 2006). Il est composé par l'ensemble de villages et ou des rues constituant l'aire de santé.

Les relais communautaire (Reco) sont des personnes issues d'une communauté dont les caractéristiques et statuts ont été définis par l'Organisation Mondiale de la Santé : « Ils doivent être des membres de la communauté, choisis par elle, être ses représentants, doivent aussi être supervisés par le système de santé sans faire partie de son organigramme et ont une formation plus courte que les professionnels de santé » (WHO, 1989).

La ville de Kinshasa qui est un niveau intermédiaire est subdivisée en plusieurs entités appelées Zones de santé qui constituent le niveau opérationnel ou périphérique. Ce niveau a pour mission la mise en œuvre de la stratégie des soins de santé primaires. Une ZS est un espace géographiquement limité et couvrant une population théorique de 100.000 à 150.000 habitants avec un hôpital général de référence (HGR) offrant un paquet complémentaire d'activités (PCA). Elle est subdivisée en aires de santé (AS) qui, à travers un centre de santé (CS), couvrent environ 5.000 à 10.000 habitants, pour l'offre du paquet minimum d'activité (PMA).

La ZS est gérée par une équipe cadre de zone de santé (ECZ), elle-même dirigée par un médecin chef de zone (MCZ). L'ECZ assure le pilotage du développement de la ZS en tant que système intégré qui offre des soins de santé de qualité, globaux, continus et intégrés. L'Aire de Santé (AS) est en principe couverte par le Centre de Santé ; ce dernier est une structure déconcentrée de l'Hôpital Général de Référence qui a entre autres missions de veiller la qualité des soins dispensés sous forme de PMA à travers la formation et la supervision des prestataires (Ministère de Santé Publique, 2016).

#### **1.4.4. INFRASTRUCTURES SANITAIRES DE KINSHASA**

Avec le Caire et Lagos, Kinshasa est l'une des trois « mégacités » de plus de dix millions d'habitants en Afrique (United Nations, 2015). Avec près de 40% de la population active sans emploi (Ministère de Santé Publique, 2016), le développement du système de santé de Kinshasa n'a pas suivi l'essor de sa population (Crisis States Research Centre, 2009), qui double tous les 15 ans, contre tous les 26 ans en moyenne dans le pays (UNESCO, 2013).

Actuellement, la ville-province de Kinshasa compte 416 AS qui sont toutes couvertes de 28 Hôpitaux Généraux de Référence (HGR).

Sur 2 150 structures de santé privées recensées dans la capitale en 2010, trois sur quatre (76 %) ne possédaient aucune autorisation du Ministère de la Santé Publique (Wabern, 2014)

Les éléments de confort indispensables pour une bonne prise en charge sont notamment une source d'énergie, une source d'eau améliorée, des installations sanitaires améliorées, un équipement de communication, un ordinateur connecté à l'internet et un transport d'urgence. A Kinshasa, seule 2% d'infrastructures sanitaires possèdent l'ensemble de ces éléments de confort (Ministère de la Santé Publique, 2014).

En 2010, la proportion de CS offrant un PMA répondant aux normes était estimée à 59 % et celle d'HGR offrant un PCA complet, c'est-à-dire répondant aux normes, était estimée à 79% (Ministère de Santé Publique, 2010). L'hôpital du cinquantenaire de Kinshasa considéré comme structure de référence régionale et qui devrait faire diminuer le transfert des malades à l'étranger ne joue pas encore son rôle (Ministère de Santé Publique, 2016).

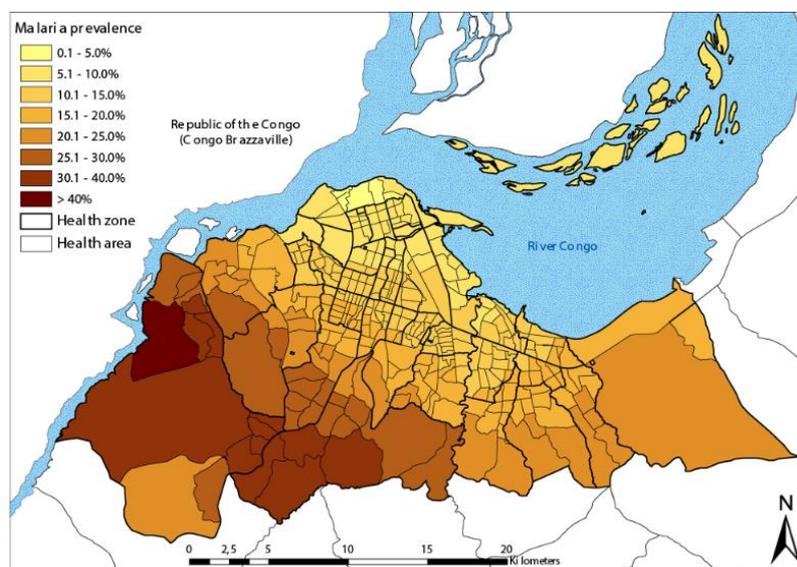
En 2014 on dénombrait à Kinshasa dans les deux secteurs de l'offre des soins de santé, le secteur public et privé, un spécialiste pour plus de 59 000 habitants en chirurgie, en gynécologie-obstétrique, en médecine interne, en pédiatrie et en anesthésie-réanimation. Dix hôpitaux de la capitale estimés couvrir la quasi-totalité de la ville-province de Kinshasa totalisent ainsi 54 chirurgiens, 39 gynécologues, 35 internistes et 16 pédiatres, un effectif en fait de loin inférieur à la réalité vue la difficulté de répertorier tous ceux qui travaillent dans d'innombrables structures privées (Wabern, 2014).

#### **1.4.5. PALUDISME À KINSHASA**

Depuis l'époque coloniale, le paludisme a toujours constitué un problème majeur de santé publique à Kinshasa (Ngimbi et al., 1982). Le paludisme est la principale cause de morbidité et de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans en RDC, représentant environ 40% des visites ambulatoires et 40% de la mortalité globale (Roll Back Malaria, 2014). Le principal vecteur, *Anopheles gambiae*, est plus présent en périphérie de la ville que dans le centre (Coene, 1993; Karch et al., 1992). En 1986-1987, le taux moyen de prévalence du paludisme dans six districts de Kinshasa était de 50%, avec une prévalence plus élevée dans les districts périphériques (Mulumba et al., 1990). Cette répartition de la prévalence est également rapportée par une étude menée en 2000 qui a rapporté une prévalence plus faible dans le centre-ville (taux de parasite de 4%) que dans les zones périurbaines (46%) (Kazadi et al., 2004).

Ferrari (Ferrari et al., 2016) a généré la première carte du risque de paludisme chez les enfants de 6 à 59 mois à Kinshasa (Figure 1-42) afin d'identifier les ZS hautement prioritaires pour la lutte antipaludique à Kinshasa. Sur base de cette carte de risque, trois catégories de zones

pourraient être définies approximativement ; la catégorie à faible risque dans le centre-nord de la ville, où les prévalences étaient généralement faibles ( $\leq 5\%$ ); la catégorie à risque intermédiaire dans le centre-sud de la ville, où les prévalences étaient comprises entre  $> 5\%$  et  $\leq 30\%$  ; et la catégorie à risque élevé dans les zones sud-ouest et est, où les prévalences étaient plus élevés ( $> 30\%$ ) et, en général, répartis de manière plus homogène.

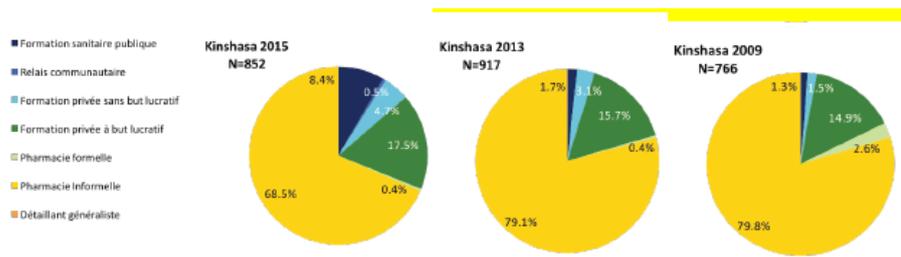


**Figure 1-43. Prévalence du Paludisme à Kinshasa chez les enfants âgés de 6 à 59 mois**  
(Source: Ferrari et al., 2016)

En observant la carte des risques du paludisme, on constate que plus on va vers le sud, notamment le sud-ouest, les prévalences augmentent, suivant ainsi l'extension de la ville qui s'est fait vers le sud, mais plus vers le sud-ouest. La zone de santé de Lingwala et la zone de santé de Kinshasa, situées au centre-ville, ont présenté la plus faible prévalence estimée à 0,7% pour chacune d'elles. Les zones de santé de Biyela, Kimbaseke, Kikimi, Mont-Ngafula 1 et 2, toutes situées en territoires périurbains ont présenté les prévalences les plus élevées du paludisme allant de 32,8% à 46,0%.

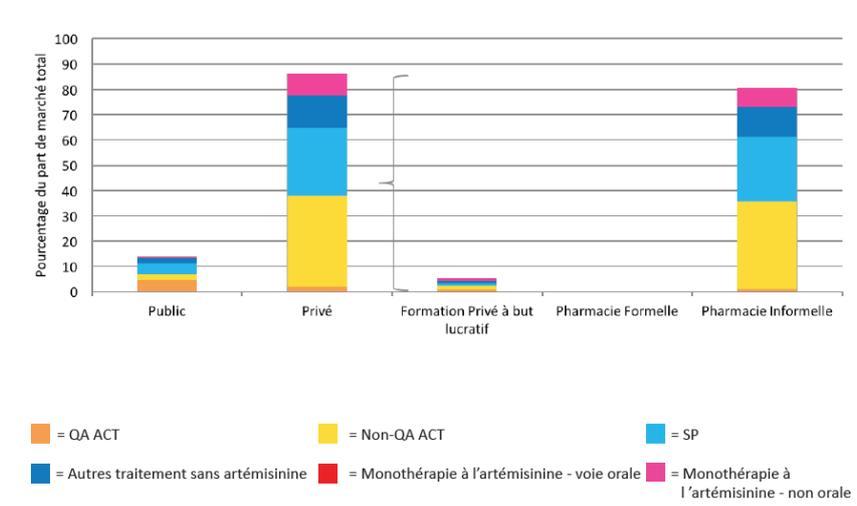
#### **1.4.6. DISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES À KINSHASA**

Les trois enquêtes d'ACT watch (ACTwatch, 2017) menées à Kinshasa rapportent qu'en termes de nombre absolu de points de vente où les médicaments antipaludéens étaient disponibles, la plupart des lieux étaient classés comme pharmacies. La proportion de ces pharmacies privées qui étaient essentiellement informelles (sans autorisation de fonctionner) était estimée à 79,8%, 79,1% et 68,5% respectivement en 2009, 2013 et 2015 (Figure 1-43).



**Figure 1-44. Répartition des médicaments antipaludiques dans les différents points de vente ( Source : ACTwatch, 2017)**

Cette même enquête a évalué la part du marché des médicaments antipaludiques en termes de vente et de distribution. Les rapports des fournisseurs sur le montant du médicament vendu ou distribué au cours de la semaine ayant précédé l'enquête ont été utilisés pour calculer la part de marché des types d'antipaludiques suivants: ACT, thérapie non artémisinine, monothérapie orale à l'artémisinine, et monothérapie non orale à l'artémisinine. Le volume de chaque médicament distribué a été défini comme étant le nombre de « doses de traitement équivalent pour adultes » (AETD) qui auraient été vendues / distribuées au cours de la semaine précédant de l'enquête. Les mesures ont concerné toutes les formes galéniques (comprimés et non comprimés) (Figure 1-44).



**Figure 1-45. Part de marché antipaludique par classe des médicaments antipaludiques à Kinshasa en 2015 (Source : ACTwatch, 2017)**

Cette enquête révèle qu'en 2015, le secteur privé représentait 86 % de la distribution des antipaludéens à Kinshasa. Cette part de marché était en grande partie due aux pharmacies informelles (80 %).

#### **1.4.7. LES PHARMACIES ET MÉDICAMENTS À KINSHASA**

La ville de Kinshasa compte des milliers de pharmacies anarchiquement ouvertes dont le nombre n'est pas connue des autorités sanitaires (Ministère de Santé Publique, 2016). En 2014, à l'occasion du lancement officiel du projet d'évaluation et d'accréditation du curriculum de la faculté des sciences pharmaceutiques de l'université de Kinshasa, le représentant de l'OMS en RDC a estimé que la pénurie de personnels pharmaceutiques compétents, leur répartition inéquitable et les prestations de services par un personnel non autorisé sont autant de facteurs négatifs qui pèsent sérieusement sur la qualité des soins de santé (WHO, 2014). Le Pharmacien est absent aux points de délivrance des médicaments, avec comme conséquence le recours à un personnel non qualifié et non initié qui dispense des médicaments dont la qualité et l'origine est douteuse (Ministère de Santé Publique, 2011). En 2017, le Ministère National de la Santé a interdit l'utilisation de certains médicaments antipaludéens en circulation à Kinshasa qui ont été importés frauduleusement et qui étaient de mauvaise qualité (Ministère de Santé Publique, 2017).

#### **1.4.8. PLANTES MÉDICINALES EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINSHASA**

A Kinshasa, les prestataires des soins rapportent de plus en plus des effets indésirables liés à la prise de plantes. Aux Cliniques Universitaires de Kinshasa situées dans les territoires périurbains de Kinshasa, un patient a été admis au service des urgences pour un coma d'instillation brutal. L'anamnèse de son entourage a révélé dans ses antécédents une notion de prise de *Morinda morindoïdes* à raison de trois fois un litre par jour alors que généralement il en prenait à raison d'un verre par semaine pour prévenir la malaria. Cette augmentation non justifiée de la dose a entraîné une hypoglycémie responsable de ce coma qui a été rapidement traité avec du sérum glucosé 50% en bolus relayé au sérum glucosé 10%. Une dialyse a été également indiquée (Zinga et al., 2014). Plus récemment en 2016, les Cliniques Universitaires de Kinshasa ont publié une étude sur treize cas de toxicité rénale aiguë imputable à la plante *Quassia africana baill*, avec comme signe clinique principal l'anurie (Zinga et al., 2016). *Pour augmenter leur virilité, la plupart de ces patients ont utilisé à la fois la voie orale et rectale.* Le délai entre la prise de la plante et la survenue de la toxicité rénale aiguë était de 1 à 4 jours. Pendant que la reprise de la diurèse et la normalisation de la créatinémie est intervenue respectivement entre 1 à 4 semaines et 3 à 5 semaines.

Devant ce nombre de plus en plus croissant d'effets indésirables liés à la prise de plantes, l'inquiétude des prestataires des soins les pousse à beaucoup de réticence face à l'usage

incontrôlé des plantes médicinales dont ils ne maîtrisent ni la composition, ni, et encore moins, le mécanisme d'action.

## **1.5. AMENAGEMENT INTÉGRÉS DU TERRITOIRE ET APPROCHE SYSTEMIQUE**

Michel Maldague (Maldague, 2010) dans son ouvrage intitulé « Précis d'Aménagement intégré du territoire : Analyse systémique appliquée à l'aménagement et à la gestion intégrés du territoire, des établissements humains et des aires protégées » a décrit le concept de « territoire » et a suffisamment démontré la place incontournable de l'approche systémique dans toute analyse portant sur ce concept.

### **1.5.1. LE TERRITOIRE, UN SYSTÈME GLOBAL**

Concernant le concept « territoire » Michel Maldague (Maldague, 2010) rapporte qu'un territoire donné est une partie délimitée de l'espace géographique, un système global. Dans cet espace, les acteurs de l'aménagement du territoire sont nombreux et leur nombre augmentent avec l'évolution de la société. Il y a dès lors risque de voir le partage des pouvoirs conduire à l'éclatement de la politique d'aménagement du territoire qui pourrait aller jusqu'à perdre toute spécificité pour ne plus ressembler qu'à un « entassement » de politiques sectorielles, destinées à satisfaire des clientèles exigeantes au détriment de la nécessaire cohérence.

C'est pour éviter cette dérive et les conséquences qui en résulteraient, que l'objet de l'aménagement, le territoire, doit être considéré et traité comme un système global, formé de deux systèmes majeurs (l'environnement biophysique et le milieu humain) dont les différentes composantes, multiples et complexes, interagissent. On peut citer parmi ses composantes: les écosystèmes ; les agro-systèmes ou système de production agricole ; les systèmes agroforestiers ; les systèmes entretenant la vie, avec leurs composantes édaphiques et hydriques ; le système rural ; le système de production ; le système urbain, le système de transport, d'information et de communication ; le système énergétique ; le système de santé, etc.

Comme déjà précisé, le territoire considéré est une partie, bien délimitée de l'espace géographique. Il constitue le système global formé de deux entités interagissantes, les systèmes majeurs, qui sont l'environnement biophysique et le milieu humain. La gestion de l'environnement biophysique implique :

- ✓ La conservation du système entretenant la vie (système hydrique et système édaphique) ;

- ✓ La protection de la diversité biologique, conservation de la végétation et de la faune ;
- ✓ Son aménagement rationnel afin de disposer de système de production durable.

Le milieu humain est subdivisé en trois systèmes généraux qui sont les caractéristiques de la population, l'aménagement intégré du territoire et le développement économique régional.

### **1.5.2. L'AMÉNAGEMENT INTÉGRÉ DU TERRITOIRE**

Le terme « aménagement » possède un sens très vaste que Lamotte définit comme « la transformation par l'homme d'un système - étendue de terrain, unité de production, ensemble complexe quelconque – en vue d'une utilisation plus rationnelle et plus efficace. » Le terme « intégré » insiste sur la prise en compte des interactions entre les différentes composantes du territoire. Ce qui est cohérent avec l'approche systémique.

Pour Kuyken, « l'aménagement du territoire constitue la transcription dans l'espace de la vision du développement actuel et futur de la société. C'est dans le cadre de cet aménagement du territoire qu'il faut évaluer toutes les revendications sur l'espace dont nous disposons, revendications résultant de l'ensemble des forces sociales ». Cette définition illustre la tendance anglo-saxonne qui consiste à situer l'aménagement du territoire en aval du processus de la planification.

De son côté, Madiot définit l'aménagement du territoire comme « une politique publique incitative et sélective de traitements territoriaux différenciés en fonction d'une certaine image prospective du développement souhaité du territoire. » Il s'agit d'une politique publique mais dans un cadre où interviennent de nombreux acteurs.

Les activités humaines se déroulent dans un cadre spatial, le territoire, avec ses deux aspects : la structure et la dynamique spatiales. L'organisation du territoire et son utilisation doivent permettre de répondre aux besoins des hommes. Un grand nombre d'éléments appartenant à quatre domaines qui sont la biosphère, les ressources naturelles, les besoins humains et l'utilisation de l'espace interagissent dans la notion d'aménagement intégré du territoire. Dans le territoire se déroulent toutes les activités nécessaires au développement socioéconomique.

Les dégradations considérables observées sont la résultante d'une planification inefficace, sur une longue période, de l'utilisation des ressources et l'exploitation des territoires.

Qu'il s'agisse de la gestion de l'environnement, de l'aménagement du territoire ou des projets de développement, l'utilisation rationnelle des milieux et des ressources naturelles implique une méthode qui en garantira le bon usage, c'est-à-dire, une utilisation durable, susceptible de

satisfaire les besoins actuels de la population, tout en assurant la protection, à long terme, des équilibres écologiques.

Compte tenu des multiples composantes qui interviennent dans le territoire, l'aménagement de ce dernier doit être traité dans une perspective interdisciplinaire et intégrée.

### **1.5.3. PLACE DE L'APPROCHE SYSTÉMIQUE DANS L'ÉTUDE DES TERRITOIRES PÉRIURBAINS**

La transformation du système de santé, particulièrement en TPU, qui doit être analysée est une opération complexe, par suite de multiples facteurs à prendre en compte et de leurs interactions, de l'hétérogénéité des situations et de la pluralité des objectifs poursuivis. Mais cette complexité, comme celle de l'aménagement, résulte surtout du fait que les bénéficiaires de ces transformations sont les humains. Aussi les facteurs humains doivent-ils être pris en compte de façon prépondérante. La vie des collectivités et des groupes sociaux, susceptibles d'être touchés par la transformation du système de santé des TPU, doit recevoir une haute priorité.

Dans chaque cas, les problèmes sont envisagés dans leurs « interrelations dynamiques », sur la base des concepts et des lois de la théorie générale des systèmes qui guide l'analyse systémique. Compte tenu des finalités et des objectifs du développement devant accompagner la périurbanisation, du processus de la planification et de l'aménagement des territoires périurbains, seule une approche globale, interdisciplinaire, intégrée appelée « approche systémique » est en mesure d'apporter des solutions aux problèmes complexes de ces vastes domaines, carrefours de multiples disciplines.

### **1.6. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DU TRAVAIL**

La barrière financière, causée par le paiement direct, constitue la principale cause d'exclusion des usagers des services de soins de santé en RDC. Cependant, lorsque le pouvoir d'achat permet d'accéder à ces services, le faible taux de satisfaction des usagers estimé à 42% reflète la mauvaise qualité des soins offerts qui est aggravée par la faible disponibilité des médicaments dans ces structures de soins, qui est estimée à 20%. La barrière financière, la mauvaise qualité des soins et la faible disponibilité des médicaments constituent les principaux facteurs favorisant la faible utilisation des consultations curatives estimée à 33,1%.

Pour pallier à l'indisponibilité des médicaments dans les structures sanitaires, la population recourt aux pharmacies privées où il est rapporté une plus grande disponibilité des médicaments. Cependant, la faible réglementation du secteur pharmaceutique a entraîné des

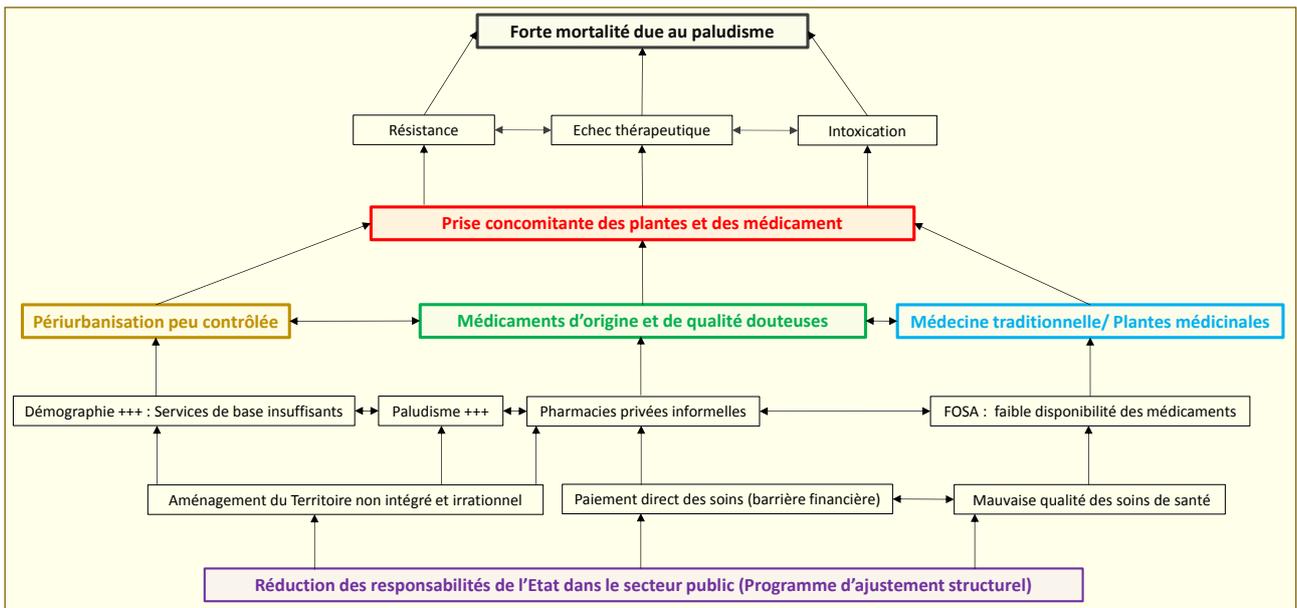
conséquences fâcheuses notamment une ouverture anarchique des pharmacies privées. Ces dernières, dont le nombre reste inconnu jusqu'à ce jour, sont tenues par un personnel non qualifié à qui est confié la responsabilité de respecter de bonnes pratiques de conservation des médicaments et de conseiller leur clients sur les bonnes pratiques de consommation. L'autorité nationale de réglementation déclare que les pharmacies privées favorisent la circulation des médicaments dont l'origine et la qualité sont douteuses.

Les différentes barrières à l'accès aux soins, principalement la barrière financière et les problèmes de qualité des soins ont entraîné en termes d'habitude des soins l'usage de la médecine traditionnelle notamment des plantes médicinales soit comme premier recours, soit comme alternative thérapeutique. Lorsqu'elle constitue le premier recours thérapeutique et que l'issue du traitement est un échec thérapeutique, l'on recourt à la médecine conventionnelle. Lorsque cette dernière a constitué un premier recours et qu'il y a une issue défavorable (échec du traitement, manque d'argent pour continuer les soins, etc.), les ménages utilisent la médecine traditionnelle comme recours alternatif. Ces habitudes des soins suscitent certaines inquiétudes. Les cas d'intoxications liées à l'usage des plantes médicinales sont en plus en plus rapportés par les prestataires des soins. Aussi le recours à ces deux approches thérapeutiques notamment les médicaments et les plantes médicinales avec un court intervalle de temps entre les deux traitements fait craindre des interactions entre ces substances pouvant être délétères pour le consommateur.

A ces problèmes d'accès aux soins de qualité s'ajoutent une pathologie meurtrière, dont le retard de prise en charge se solde généralement par le décès, le paludisme. La RDC porte le deuxième poids mondial de cette maladie en termes de cas (11%) et des décès (11%). Le paludisme est la première raison de consultation externe, la deuxième cause d'hospitalisation tout âge confondu. Il est également responsable de 40% de décès des enfants de moins de 5 ans en RDC. Depuis 2013, l'augmentation du nombre de cas et le ralentissement de la régression du nombre des décès sont devenus très préoccupants. Une deuxième source de préoccupation est que les antipaludiques sont parmi les principales cibles de la falsification des médicaments en Afrique.

La ville de Kinshasa présente une prévalence du paludisme plus élevée dans ses territoires périurbains. Ces derniers — dont l'aménagement a été non intégré et irrationnel suite à une planification inefficace — connaissent une explosion démographique pendant que l'organisation des services publics de base, notamment l'éducation et la santé, n'est pas optimale. Suite à cette forte prévalence du paludisme et à l'insuffisance de service de santé, le secteur informel s'est rapidement développé, offrant des médicaments dont la qualité est

douteuse. Les plantes médicinales présentent plus d'acceptabilité socioculturelle et constituent une alternative non négligeable malgré le nombre croissant des cas d'intoxications rapportés. La complexité de l'accès à des remèdes de qualité en TPU est mieux comprise grâce au recours à l'approche systémique qui permet une présentation compréhension de cette problématique (Fig 1 - 46).



*Figure 1-46 : Pertinence de l'approche systémique: arbre à problème*

## 1.7. OBJECTIFS DU TRAVAIL

C'est dans ce contexte particulièrement complexe décrit ci-haut que s'inscrit ce travail dont l'objectif principal est d'apporter une meilleure compréhension sur l'accès et la qualité des plantes médicinales et des médicaments antipaludiques, ainsi que sur les interactions pharmacodynamiques qui pourraient résulter de leur consommation concomitante dans les territoires périurbains de Kinshasa.

Les objectifs spécifiques de ce travail sont de :

- Évaluer l'existant pharmaceutique dans les territoires périurbains de Kinshasa, principalement en ce qui concerne l'utilisation d'antipaludiques et leur qualité, la proportion d'antipaludiques ne possédant pas d'autorisation de mise sur le marché et les caractéristiques des établissements pharmaceutiques ;
- Décrire les caractéristiques des territoires périurbains de Kinshasa pouvant conditionner l'accès aux antipaludiques ;
- Evaluer le recours aux plantes médicinales, valider les pratiques de traitements antipaludiques traditionnels à Kinshasa, principalement en ce qui concerne l'activité antiplasmodiale des plantes médicinales les plus utilisées et l'interaction d'associations de plantes médicinales avec des médicaments antipaludiques utilisés simultanément par la population lors d'un épisode de paludisme.

## 1.8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES (1)

- ACTwatch, 2017. Résultats de l'enquête points de vente antipaludiques au Katanga et à Kinshasa.
- Aguilar, L.M., 2017. Evaluation de projets "Enfants de la rue" à Kinshasa, RD Congo. Misereor et Kindermissionswerk, Kinshasa.
- Amaratunga, C., Sreng, S., Suon, S., Phelps, E.S., Stepniewska, K., Lim, P., Zhou, C., Mao, S., Anderson, J.M., Lindegardh, N., Jiang, H., Song, J., Su, X., White, N.J., Dondorp, A.M., Anderson, T.J.C., Fay, M.P., Mu, J., Duong, S., Fairhurst, R.M., 2012. Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Pursat province, western Cambodia: a parasite clearance rate study. *Lancet Infect Dis* 12, 851–858. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70181-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70181-0)
- ANOFEL, 2016. Paludisme [WWW Document]. URL <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html> (accessed 3.23.19).
- Arie, S., 2012. Contaminated drugs are held responsible for 120 deaths in Pakistan. *BMJ* 344, e951. <https://doi.org/10.1136/bmj.e951>
- AUDA-NEPAD, 2018. African Medicines Regulatory Harmonisation-Continental Results [WWW Document]. URL <http://www.nepad.org/continental-data/african-medicines-regulatory-harmonisation-continental-results> (accessed 3.25.19).
- Ball, D., 2016. Substandard and fake medicines: undermining health security in the GMS.
- Barroy, H., André, F., Mayaka, S.M.N., Samaha, H.N., 2014. Investing in universal health coverage : opportunities and challenges for health financing in the Democratic Republic of Congo (No. 103444). The World Bank.
- Bassat, Q., Tanner, M., Guerin, P.J., Stricker, K., Hamed, K., 2016. Combating poor-quality anti-malarial medicines: a call to action. *Malar J* 15, 302. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1357-8>
- Bell, A., 2005. Antimalarial drug synergism and antagonism: Mechanistic and clinical significance. *FEMS Microbiol Lett* 253, 171–184. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.09.035>
- Berenbaum, M.C., 1978. A method for testing for synergy with any number of agents. *J. Infect. Dis.* 137, 122–130.
- Bridgford, J.L., Xie, S.C., Cobbold, S.A., Pasaje, C.F.A., Herrmann, S., Yang, T., Gillett, D.L., Dick, L.R., Ralph, S.A., Dogovski, C., Spillman, N.J., Tilley, L., 2018. Artemisinin kills

- malaria parasites by damaging proteins and inhibiting the proteasome. *Nature Communications* 9, 3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06221-1>
- Bureau d'aménagement et d'urbanisme, 2004. Schéma national d'aménagement du territoire, in: *Villes et infrastructures*. Kinshasa.
- CDC, 2019. Malaria [WWW Document]. URL <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html> (accessed 3.26.19).
- Celli, A., Celli-Fraentzel, A., 1933. The History of Malaria in the Roman Campagna from Ancient Times. *The History of Malaria in the Roman Campagna from Ancient Times*.
- Coene, J., 1993. Malaria in urban and rural Kinshasa: the entomological input. *Med Vet Entomol* 7, 127–37.
- Conseil de l'Europe, 2018. La Convention MEDICRIME [WWW Document]. Convention MEDICRIME. URL <https://www.coe.int/fr/web/medicrime/the-medicrime-convention> (accessed 3.24.19).
- Conseil de l'Europe, 2011. Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique [WWW Document]. Bureau des Traités. URL <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list> (accessed 3.25.19).
- Cox, F.E., 2010. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasites & Vectors* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-5>
- Crisis States Research Centre, 2009. Portrait of Kinshasa: a city on the edge (No. 53). Department for International Development, London.
- Dégardin, K., Roggo, Y., Margot, P., 2014. Understanding and fighting the medicine counterfeit market. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Review Papers on Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2013 87, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.01.009>
- Dondorp, A.M., Nosten, F., Yi, P., Das, D., Phyto, A.P., Tarning, J., Lwin, K.M., Ariey, F., Hanpithakpong, W., Lee, S.J., Ringwald, P., Silamut, K., Imwong, M., Chotivanich, K., Lim, P., Herdman, T., An, S.S., Yeung, S., Singhasivanon, P., Day, N.P.J., Lindergardh, N., Socheat, D., White, N.J., 2009. Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. *New England Journal of Medicine* 361, 455–467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808859>
- Dunne, R.P., 2010. Synergy or antagonism—interactions between stressors on coral reefs. *Coral Reefs* 29, 145–152. <https://doi.org/10.1007/s00338-009-0569-6>

- Eholié, S.-P., N'Dour, C.-T., Cissé, M., Bissagnéné, E., Girard, P.-M., 2006. L'observance aux traitements antirétroviraux : particularités africaines. </data/revues/0399077X/00360009/06002368/>.
- Elion, G.B., Singer, S., Hitchings, G.H., 1954. Antagonists of Nucleic Acid Derivatives Viii. Synergism in Combinations of Biochemically Related Antimetabolites. *J. Biol. Chem.* 208, 477–488.
- Enserink, M., 2010. If Artemisinin Drugs Fail, What's Plan B? *Science* 328, 846–846. <https://doi.org/10.1126/science.328.5980.846>
- Ferrari, G., Ntuku, H.M., Schmidlin, S., Diboulo, E., Tshefu, A.K., Lengeler, C., 2016. A malaria risk map of Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Malar. J.* 15, 27. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-1074-8>
- Fondation Chirac, 2018. Union Européenne : quelles sanctions pour les trafiquants de faux médicaments ? [WWW Document]. Fondation Chirac. URL <http://www.fondationchirac.eu/2018/02/union-europeenne-queelles-sanctions-pour-les-trafiquants-de-faux-medicaments/> (accessed 3.25.19).
- Fondation Chirac, 2016a. Afrique centrale : un engagement contre les faux médicaments [WWW Document]. Fondation Chirac. URL <http://www.fondationchirac.eu/2016/07/afrique-centrale-un-engagement-contre-les-faux-medicaments/> (accessed 8.27.18).
- Fondation Chirac, 2016b. Afrique anglophone : mise en place d'un système d'authentification des médicaments [WWW Document]. Fondation Chirac. URL <http://www.fondationchirac.eu/2016/09/afrique-anglophone-mise-en-place-dun-systeme-dauthentification-des-medicaments/> (accessed 3.25.19).
- Fondation Chirac, 2016c. Afrique centrale : un engagement contre les faux médicaments [WWW Document]. Fondation Chirac. URL <http://www.fondationchirac.eu/2016/07/afrique-centrale-un-engagement-contre-les-faux-medicaments/> (accessed 3.25.19).
- Fondation Chirac, 2015. Des sanctions plus importantes contre la falsification de médicaments dans certains pays [WWW Document]. Fondation Chirac. URL <http://www.fondationchirac.eu/2015/03/russie-sanctions-importantes-contre-falsification-medicaments/> (accessed 3.25.19).
- Greenwood, B.M., Bojang, K., Whitty, C.J., Targett, G.A., 2005. Malaria. *The Lancet* 365, 1487–1498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66420-3)

- Hay, S.I., Sinka, M.E., Okara, R.M., Kabaria, C.W., Mbithi, P.M., Tago, C.C., Benz, D., Gething, P.W., Howes, R.E., Patil, A.P., Temperley, W.H., Bangs, M.J., Chareonviriyaphap, T., Elyazar, I.R.F., Harbach, R.E., Hemingway, J., Manguin, S., Mbogo, C.M., Rubio-Palis, Y., Godfray, H.C.J., 2010. Developing Global Maps of the Dominant Anopheles Vectors of Human Malaria. *PLOS Medicine* 7, e1000209. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000209>
- IFPMA, 2012. UCL matrix insight: Falsified medicines and the global public health. URL <https://www.ifpma.org/resource-centre/ucl-matrix-insight-falsified-medicines-and-the-global-publics-health/> (accessed 3.24.19).
- Institut de Recherche pour le Développement, 2012. État actuel de l'endémie palustre [WWW Document]. URL <http://www.suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/maladie/palustre01.html> (accessed 3.26.19).
- IRACM, 2019. La convention médicrime. URL <https://www.iracm.com/observatoire-thematique/la-convention-medicrime/> (accessed 3.25.19).
- Karch, S., Asidi, N., Manzambi, Z., Salaun, J., 1992. The Anopheles fauna and the transmission of human malaria in Kinshasa (Zaire) (in French). *Bull Soc Pathol Exot* 85, 304–9.
- Katalayi Mutombo, H., 2014. Urbanisation et fabrique urbaine à Kinshasa : défis et opportunités d'aménagement (phdthesis). Université Michel de Montaigne - Bordeaux III.
- Kayembe Wa Kayembe, M., De Maeyer, M., Wolff, E., 2009. Cartographie de la croissance urbaine de Kinshasa (R.D. Congo) entre 1995 et 2005 par télédétection satellitaire à haute résolution. *Belgeo. Revue belge de géographie* 439–456. <https://doi.org/10.4000/belgeo.7349>
- Kazadi, W., Sexton, J., Bigonsa, M., W'Okanga, B., Way, M., 2004. Malaria in primary school children and infants in kinshasa, democratic republic of the congo: surveys from the 1980s and 2000. *Am J Trop Med Hyg* 71, 97–102.
- Kyabayinze, D.J., Tibenderana, J.K., Odong, G.W., Rwakimari, J.B., Counihan, H., 2008. Operational accuracy and comparative persistent antigenicity of HRP2 rapid diagnostic tests for Plasmodium falciparum malaria in a hyperendemic region of Uganda. *Malar J* 7, 221. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-7-221>
- Leikind, M.C., 1957. Man's Mastery of Malaria. Paul F. Russell. *Isis* 48, 483–484. <https://doi.org/10.1086/348621>
- Loïzzo, C., 2012. Espaces et territoires du paludisme [WWW Document]. URL <http://geoconfluences.ens-lyon.fr/doc/transv/sante/SanteDoc.htm> (accessed 3.24.19).

- Losimba Likwela, J., 2017. Reconduction de Programme: Paludisme – Elaboration des subventions.
- Maldague, M., 2010. Traité de gestion de l’environnement tropical : Précis d’aménagement intégré du territoire, Académie Nationale des Sciences du Développement de la RDC. ed. Kinshasa.
- Manzambi, J.K., Tellier, V., Bertrand, F., Albert, A., Reginster, J.Y., Balen, H., 2000. Les déterminants du comportement de recours au centre de santé en milieu urbain africain: résultats d’une enquête de ménage menée à Kinshasa, Congo. *Tropical Medicine & International Health* 5, 563–570. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2000.00588.x>
- Manzambi Kuwekita, J., 2009. Les déterminants du comportement de recours au tradipraticien en milieu urbain africain: Résultats d’une enquête de ménage menée à Kinshasa, Congo. *Revue Psychologie et Société Nouvelle* 7.
- Marini Djang ’eing, R., Vancauwenberghe, R., Fillet, M., 2013. Falsification des médicaments : mythe ou réalité ? [WWW Document]. URL <https://lacademie.tv/conferences/falsification-des-medicaments-mythe-ou-realite> (accessed 3.24.19).
- Mavungu Landu, D.J., Mbuyi Kaluka Tshibanda, J., Dasnoy, C., Gretry, L., Mikobi Mikobi, C., Kayembe, J.M., Longo Mbenza, B., Marini Djang’Eing’A, R., Hubert, P., Reginster, J.-Y., Michel, B., Manzambi Kuwekita, J., Jansen, O., Frederich, M., 2017a. Processus d’intégration de la Médecine traditionnelle dans le système national de soins de la République Démocratique du Congo : Cas de trois zones de santé de Kinshasa.
- Mavungu Landu, D.J., Mikobi Mikobi, C., 2018. Phytothérapie et médecine traditionnelle (Cours). Université Notre-Dame du Kasayi (UK.A), Kananga.
- Mavungu Landu, D.J., Mikobi Mikobi, C., Beya, R., Pipo Tshiasuma, M., Kayembe, J.M., Gretry, L., Marini Djang’Eing’A, R., Hubert, P., Reginster, J.-Y., Michel, B., Manzambi Kuwekita, J., Frederich, M., 2017b. Expérience de l’intégration des cours de Médecine traditionnelle dans la Faculté de Médecine de l’Université Notre-Dame du Kasayi à Kananga.
- Mazière, M., 2007. Contrefaçon à la traque. *Pharmaceutiques* 68–83.
- McGinnis, M., 2013. Media Reports on Medicine Quality:Focusing on USAID-assisted Countries.
- Médecins Sans Frontrières, 2016. Etat des lieux sur la disponibilité des intrants essentiels pour la lutte contre le SIDA à Kinshasa. Médecins Sans Frontières, Cape Town.

- Meyer, C., 2019. Structure de l'artémisinine et de ses dérivés semi-synthétiques. Dictionnaire des Sciences Animales.
- Ministère de la Santé Publique, 2014. Indice de disponibilité et de capacité opérationnelle des services (SARA). Kinshasa.
- Ministère de la Santé Publique, 2012. Revue du Programme Paludisme. Ministère de la Santé Publique, Kinshasa.
- Ministère de la Santé Publique, 2009. Pharmacopée Traditionnelle de la République Démocratique du Congo.
- Ministère de Santé Publique, 2017. Communiqué du Ministère de la Santé.
- Ministère de Santé Publique, 2016. Plan National de Développement Sanitaire 2016 - 2020 : vers la couverture sanitaire universelle, RDC.
- Ministère de Santé Publique, 2011. Rapport narratif: Profil pharmaceutique de la République Démocratique du Congo 2011, RDC. Kinshasa, Congo (République démocratique du).
- Ministère de Santé Publique, 2010. Plan national de développement sanitaire 2011-2015. Kinshasa.
- Ministère de Santé Publique, 2006. Recueil des normes de la zone de santé.
- Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité, Ministère de Santé Publique, 2014. Enquête Démographique et de Santé (EDS-RDC) 2013-2014, RDC.
- Mouchet, J., Carnevale, P., Coosemans, M., Fontenille, D., Ravaonjanahary, C., Richard, A., Robert, V., 1993. Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé 3, 220–238.
- Mpiana Tshitenge, J.-P., 2015. Privatisation par le bas du réseau électrique de la SNEL dans la périphérie de la ville de Kinshasa, in: Territoires périurbains : Développement, enjeux et perspectives dans les pays du Sud. Jan Bogaert, Jean-Marie Halleux, Gembloux, pp. 205–2019.
- Mulumba, M., Wery, M., Ngimbi, N., Paluku, K., Van der Stuyft, P., De Muynck, A., 1990. [Childhood malaria in Kinshasa (Zaire). Influence of seasons, age, environment, and family social conditions](in French). Med Trop 50, 53–64.
- Newton, P.N., Lee, S.J., Goodman, C., Fernández, F.M., Yeung, S., Phanouvong, S., Kaur, H., Amin, A.A., Whitty, C.J.M., Kokwaro, G.O., Lindegårdh, N., Lukulay, P., White, L.J., Day, N.P.J., Green, M.D., White, N.J., 2009. Guidelines for field surveys of the quality of medicines: a proposal. PLoS Med. 6, e52. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000052>

- Newton, P.N., McGready, R., Fernandez, F., Green, M.D., Sunjio, M., Bruneton, C., Phanouvong, S., Millet, P., Whitty, C.J.M., Talisuna, A.O., Proux, S., Christophel, E.M., Malenga, G., Singhasivanon, P., Bojang, K., Kaur, H., Palmer, K., Day, N.P.J., Greenwood, B.M., Nosten, F., White, N.J., 2006. Manslaughter by Fake Artesunate in Asia—Will Africa Be Next? *PLoS Med* 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030197>
- Ngimbi, N., Beckers, A., Wery, M., 1982. [Survey of the epidemiological status of malaria in Kinshasa (Republic of Zaire) in 1980]. [Article in French]. *Ann Soc Belg Med Trop* 62, 121–37.
- Noedl, H., Wongsrichanalai, C., Wernsdorfer, W.H., 2003. Malaria drug-sensitivity testing: new assays, new perspectives. *Trends in Parasitology* 19, 175–181. [https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(03\)00028-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(03)00028-X)
- Ott, K.J., 1967. *Malaria Parasites and Other Haemosporidia*. P. C. C. Garnham. Blackwell, Oxford, England; Davis, Philadelphia, 1966. 1132 pp., illus. \$35. *Science* 157, 1029–1029. <https://doi.org/10.1126/science.157.3792.1029-a>
- Phyo, A.P., Nkhoma, S., Stepniewska, K., Ashley, E.A., Nair, S., McGready, R., ler Moo, C., Al-Saai, S., Dondorp, A.M., Lwin, K.M., Singhasivanon, P., Day, N.P., White, N.J., Anderson, T.J., Nosten, F., 2012. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet* 379, 1960–1966. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60484-X)
- PNLP, 2016. Rapport d'activités 2016. PNLP, Kinshasa.
- PNUD, 2018. Indices et indicateurs de développement humain. Programme des Nations Unies pour le développement, New York.
- Pourtier, R., 2018. La République démocratique du Congo face au défi démographique. Notes de l'Ifri.
- Pourtier, R., 2013. Etude de la problématique sur les questions d'aménagement du territoire en des espaces stratégiques et des infrastructures structurantes de la RDC, in: Etude Nationale Prospective, RDC Vision 2035. Kinshasa.
- President's Malaria Initiative, 2014. Audit Organisationnel et Institutionnel du Programme National de Lutte contre le Paludisme. Kinshasa.
- President's Malaria Initiative, Center of Communication Programs, 2016. Plan Stratégique National de Communication 2017–2020.

- Programme National d'Approvisionnement en Médicaments, 2010. Cartographie des systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé en RDC, Ministère de la Santé Publique, RDC.
- Programme National de Lutte Contre le Paludisme, 2016. Plan strategique national de lutte contre le paludisme 2016–2020.
- Programme National de Lutte contre le Paludisme, 2012. Directives nationales de traitement du paludisme en République Démocratique du Congo. Ministère de la Santé, Kinshasa.
- Prugnotte, F., Durand, P., Neel, C., Ollomo, B., Ayala, F.J., Arnathau, C., Etienne, L., Mpoudi-Ngole, E., Nkoghe, D., Leroy, E., Delaporte, E., Peeters, M., Renaud, F., 2010. African great apes are natural hosts of multiple related malaria species, including *Plasmodium falciparum*. PNAS 107, 1458–1463. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914440107>
- Rodriguez, - Jacques, Wachsberger, J.-M., 2015. L'automédication, une contrainte négociée ? Le cas de la République Démocratique du Congo, in: Actes des Rencontres scientifiques Nord/Sud à Cotonou. Presented at the Colloque international francophone, Cotonou.
- Roll Back Malaria, 2014. Malaria situation and response, Democratic Republic of the Congo.
- RTBF, 2008. La survie au quotidien des enfants de rue de Kinshasa.
- Saint-Moulin, Kalombo, 2005. Atlas de l'organisation administrative de la République Démocratique du Congo, CEPAS. ed. Kinshasa.
- Sanofi, 2013. What is a counterfeit drug? - Fake medicines, a real danger for health [WWW Document]. URL <http://fakemedicinesrealdanger.com/web/about-counterfeiting> (accessed 3.26.19).
- Scalzo, A.J., 1996. Diethylene glycol toxicity revisited: the 1996 Haitian epidemic. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 34, 513–516.
- Shomba Kinyamba, S., Mukoka Nsenda, F., Olela Nonga, D., Kaminar, T.M., Mbalanda, W., 2015. Monographie de la ville de Kinshasa, ICREDES. ed. Kinshasa.
- Sinka, M.E., Bangs, M.J., Manguin, S., Rubio-Palis, Y., Chareonviriyaphap, T., Coetzee, M., Mbogo, C.M., Hemingway, J., Patil, A.P., Temperley, W.H., Gething, P.W., Kabaria, C.W., Burkot, T.R., Harbach, R.E., Hay, S.I., 2012. A global map of dominant malaria vectors. Parasites & Vectors 5, 69. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-69>
- Sirawaraporn, W., Yuthavong, Y., 1986. Potentiating effect of pyrimethamine and sulfadoxine against dihydrofolate reductase from pyrimethamine-sensitive and pyrimethamine-resistant *Plasmodium chabaudi*. Antimicrob Agents Chemother 29, 899–905.

- Situakibanza, 2016. Quoi de neuf dans la lutte contre le paludisme en République Démocratique du Congo depuis 2014? What is new in the fight against malaria in the Democratic Republic of the Congo since 2014? *Ann. Afr. Med.* 9, 2319–20.
- Smith, T., Felger, I., Tanner, M., Beck, H.P., 1999. Premunition in *Plasmodium falciparum* infection: insights from the epidemiology of multiple infections. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 93 Suppl 1, 59–64.
- Sylvain, 2018. Doit-on Prendre des Médicaments contre le Paludisme en Voyage ? Faire le Tour du Monde : le Meilleur Blog pour Préparer votre Voyage ! URL <https://www.tourdumondiste.com/traitement-contre-le-paludisme> (accessed 3.26.19).
- Théodoridès, J., 1966. A History of Parasitology, by W. D. Foster, Edinburgh and London, E. & S. Livingstone, 1965, pp. vii, 202, 15 plates, 35s. *Medical History* 10, 306–306. <https://doi.org/10.1017/S0025727300011303>
- Trefon, T., 2011. Urban-Rural Straddling Conceptualizing the Peri-urban in Central Africa. *Journal of Developing Societies* 27 (3–4), 421–443.
- UNDP, 2019. Qu'est-ce que l'indice de pauvreté multidimensionnelle ? URL <http://hdr.undp.org/en/node/2590> (accessed 7.17.19).
- UNESCO, 2013. Rapport de l'enquête nationale sur les enfants et adolescents en dehors de l'école. Paris.
- United Nations, 2018. World Population Prospects 2017 [WWW Document]. URL <https://population.un.org/wpp/> (accessed 5.12.19).
- United Nations, 2015. World urbanization prospects: the 2014 revision. United Nations, New York.
- Université de Kinshasa, É. de S.P., ICF, 2019. Évaluation de la Prestation des Services de Soins de Santé 2017-2018 : Rapport de synthèse. The DHS Program, Rockville.
- Wabern, B., 2014. Le système sanitaire à Kinshasa : médicaments et soins du VIH-sida, de l'hypertension artérielle, du diabète de type II et des troubles mentaux. Département fédéral de justice et police DFJP, Genève.
- Wei, X., Hong, C., 2014. Officials: Majority of foreign drugs sold online fake [WWW Document]. *Chinadaily.com.cn*. URL [http://www.chinadaily.com.cn/china/2014-05/09/content\\_17494803.htm](http://www.chinadaily.com.cn/china/2014-05/09/content_17494803.htm) (accessed 8.26.18).
- White, N.J., 1998. Preventing antimalarial drug resistance through combinations. *Drug Resistance Updates* 1, 3–9. [https://doi.org/10.1016/S1368-7646\(98\)80208-2](https://doi.org/10.1016/S1368-7646(98)80208-2)
- WHO, 2019a. Global Health Observatory (GHO) data [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/gho/malaria/en/> (accessed 3.24.19).

- WHO, 2019b. Q&A on the malaria vaccine implementation programme (MVIP) [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/en/> (accessed 3.23.19).
- WHO, 2019c. Preventive therapies [WWW Document]. WHO. URL [http://www.who.int/malaria/areas/preventive\\_therapies/en/](http://www.who.int/malaria/areas/preventive_therapies/en/) (accessed 3.23.19).
- WHO, 2019d. Efficacité et résistance aux antipaludiques. URL <http://apps.who.int/malaria/maps/threats/> (accessed 3.24.19).
- WHO, 2019e. SDG 3: Ensure healthy lives and promote wellbeing for all at all ages [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/sdg/targets/en/> (accessed 3.24.19).
- WHO, 2018a. World malaria report 2018 [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/> (accessed 12.24.18).
- WHO, 2018b. Overview of malaria treatment [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/malaria/areas/treatment/overview/en/> (accessed 3.23.19).
- WHO, 2018c. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. WHO, Geneva.
- WHO, 2018d. Substandard and falsified medical products [WWW Document]. World Health Organization. URL <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> (accessed 8.26.18).
- WHO, 2018e. 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified [WWW Document]. World Health Organization. URL <http://www.who.int/news-room/detail/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified> (accessed 8.26.18).
- WHO, 2017. Cadre pour l'élimination du paludisme.
- WHO, 2016a. Évaluation intégrale de la mise en œuvre de la Stratégie mondiale et du Plan d'action pour la santé publique, l'innovation et la propriété intellectuelle. Geneva.
- WHO, 2016b. Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030 [WWW Document]. WHO. URL [http://www.who.int/malaria/areas/global\\_technical\\_strategy/en/](http://www.who.int/malaria/areas/global_technical_strategy/en/) (accessed 3.24.19).
- WHO, 2015. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030.
- WHO, 2014. Lancement officiel du Projet d'évaluation et d'accréditation du Curriculum de la Faculté des Sciences pharmaceutiques de l'Université de Kinshasa.
- WHO, 2010. Guidelines for the Treatment of Malaria, 2nd ed, WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. World Health Organization, Geneva.

- WHO, 2006. Politique Nationale de la Médecine Traditionnelle en RDC.
- WHO, 1989. Strengthening the Performance of Community Health Workers in Primary Health Care: Report of a WHO Study Group (No. 780). Geneva.
- WHO, RBM, 2018. High burden to high impact: a targeted malaria response [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/high-impact-response/en/> (accessed 3.24.19).
- Wongsrichanalai, C., Pickard, A.L., Wernsdorfer, W.H., Meshnick, S.R., 2002. Epidemiology of drug-resistant malaria. *The Lancet Infectious Diseases* 2, 209–218. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00239-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00239-6)
- Worldwide Antimalarial Resistance Network, 2019. Antimalarial Quality Surveyor [WWW Document]. URL <https://www.wwarn.org/aq-surveyor> (accessed 3.28.19).
- Yumbi, J.C., Olinga, U.N., 2015. La Malaria : Aspect clinique et thérapeutique. *Revue de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain*.
- Zinga, C., Nseka, N., Mesia, G., Lepira, F., Tona, G., 2014. Hypoglycémie sévère induite par la prise de morinda morindoïdes chez un adulte. *Annales d'Endocrinologie* 75, 380. <https://doi.org/Doi : 10.1016/j.ando.2014.07.366>
- Zinga, C.V., Nseka, N.M., Sumaili, E.K., Mesia, G.K., Lepira, F., Makulo, J.R.R., Bakubau, J.B., Mokoli, V.M., Longo, A.L., Nlandu, Y.M., Wameso, M.N.N., Tona, G.L., 2016. Agression rénale aiguë après un traitement à base de *Quassia africana* baill : à propos d'une série de cas 12, 367.

## **2. DETERMINANTS DE L'ACCES A DES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES DE QUALITE EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINSHASA**

### **2.1. AVANT-PROPOS**

Ce chapitre décrit les aspects pouvant influencer l'accès aux médicaments antipaludiques de qualité par la population continuellement croissante des territoires périurbains (TPU) de Kinshasa.

Le principal critère ayant conduit à sélectionner les territoires périurbains est leur forte prévalence du paludisme. Dans ces territoires qui comptent les prévalences les plus élevées de la ville, la faible disponibilité des médicaments dans les formations sanitaires, accentuée par le faible pouvoir d'achat des populations obligent ces derniers à recourir aux pharmacies privées. Ces dernières donnent l'avantage non seulement d'accéder aux médicaments antipaludiques, mais également de bénéficier des conseils des prestataires des pharmacies sans devoir payer les frais de consultation.

Malgré la pénurie des pharmaciens et des assistants en pharmacies, la demande croissante en médicaments a entraîné une multiplication incontrôlée de ces pharmacies privées. Elles constituent désormais le principal lieu d'obtention des médicaments antipaludiques en TPU de Kinshasa. Ce constat soulève beaucoup de questions notamment sur le niveau de reconnaissance de ces structures par les différentes autorités tant administratives que sanitaires, l'équité de l'accessibilité géographique basée sur leur localisation (distribution), le profil des vendeurs et la qualité des conseils prodigués relatifs aux antipaludiques recommandés par la politique nationale de la lutte antipaludique.

Ce chapitre est constitué par l'article : « **Les déterminants de l'accès à des médicaments antipaludiques de qualité en territoires périurbains africains : Résultats d'une enquête menée à Kinshasa (Congo)** », soumis au Journal d'Epidémiologie et de Santé Publique.

## 2.2. DESCRIPTION DES QUATRE ZONES DE SANTÉ DES TERRITOIRES PÉRIURBAINS DE KINSHASA

Quatre zones de santé situées dans les territoires périurbains de Kinshasa ont été sélectionnées pour la présente recherche. Ces zones de santé sont situées dans quatre communes différentes. L'organisation administrative et sanitaire de ces zones de santé est décrite dans le Tableau 2-1.

*Tableau 2-1. Organisation administrative et sanitaire de 4 zones de santé en territoires périurbains de Kinshasa*

ZONE DE SANTE	MONT-NGAFULA 1	KISENSO	KIKIMI	N'SELE
<b>Correspondance entre Zone de santé et Commune</b>	La commune de Mont Ngafula comprend 2 ZS : - ZS de Mont-Ngafula 1 - ZS de Mont Ngafula 2	La commune de Kisenso constitue une ZS qui porte le nom de ZS de Kisenso.	La Commune de Kimbanseke comprend 4 ZS : - ZS de Kimbanseke - ZS de Kikimi - ZS de Biyela - ZS de Kingasani	La commune de N'sele constitue une ZS qui porte le nom de ZS de N'sele
<b>Statut de la Zone de santé</b>	Urbano rurale	Urbaine <sup>1</sup>	Urbaine	Urbano rurale
<b>Population de la ZS</b>	275 879 habitants	417 736 habitants	317 552 habitants	508 604 habitants
<b>Population communale</b>	329 311 habitants	410 300 habitants	1 066 510 habitants	613 622 habitants
<b>Superficie (Km<sup>2</sup>)</b>	358,9	16,6	237,8	898,8

<b>ZONE DE SANTE</b>	<b>MONT-NGAFULA 1</b>	<b>KISENSO</b>	<b>KIKIMI</b>	<b>N'SELE</b>
<b>Densité de la ZS (hab./km<sup>2</sup>)</b>	301	24818	4485	683
<b>Dénombrement de la Zone de Santé</b>	Réalisé par les RECO (relais communautaire) La fréquence est après 5 à 6 ans, généralement couplée à d'autres activités. (vaccination, distribution des moustiquaires) Dernier en date 2016	Réalisé par les RECO N'est pas systématique annuellement mais généralement couplé à d'autres activités. Dernier en date 2017	Réalisé par les RECO annuellement mais aussi couplé à d'autres activités au besoin. Dernier en date 2016	Réalisé par les RECO annuellement l'ajustement est mensuel (nouveau-né et femme enceinte) Dernier en date mars 2018
<b>Formule d'estimation de la population si dénombrement non réalisé (ZS)</b>	Pop. précédente x 1,032	Pop. précédente x 1,033	Pop précédente x 1,33	Pop. précédente x 1,04
<b>Dénombrement de la pop par l'administration communale</b>	- Réalisé par Bureau du quartier - Fréquence annuelle	- Réalisé par Bureau du quartier - Fréquence annuelle	- Réalisé par Bureau du quartier - Fréquence annuelle	- Réalisé par Bureau du quartier - Fréquence annuelle

<b>ZONE DE SANTE</b>	<b>MONT-NGAFULA 1</b>	<b>KISENSO</b>	<b>KIKIMI</b>	<b>N'SELE</b>
<b>Estimation de la taille de la population par l'administration communale</b>	Il n'y a pas d'estimation. Le dénombrement est obligatoire chaque année	Il n'y a pas d'estimation. Le dénombrement est obligatoire chaque année	Il n'y a pas d'estimation. Le dénombrement est obligatoire chaque année	Il n'y a pas d'estimation. Le dénombrement est obligatoire chaque année
<b>Statut des aires de santé</b>	Sur les 17 AS - 8 Urbaines - 9 Rurales	Les 17 AS sont urbaines <sup>1</sup> .	Les 8 AS sont urbaines	Sur les 15 AS - 4 AS urbano rurales - 6 AS rurales - 5 AS urbaines
<b>Correspondance des noms entre les aires de santé et leurs quartiers.</b>	La ZS compte 17 quartiers.  Sur les 17 AS, 10 AS portent les noms de leurs quartiers, 1 AS porte le nom de l'une des cinq localités dont elle se compose, 2 AS portent partiellement le nom de leurs quartiers et 4 AS ne portent pas le nom de leurs quartiers.	La ZS compte 17 quartiers.  Les 17 AS portent le nom de leurs quartiers respectifs.	La ZS compte 8 quartiers.  Aucune des 8 AS ne correspond au nom d'un quartier. Les AS sont à cheval entre au moins 2 quartiers.	La ZS compte 30 quartiers.  Sur les 15 AS, 5 AS portent le nom du seul quartier qui la compose. Les 10 autres AS sont soit constituées de plusieurs quartiers, soit sont à cheval entre plusieurs quartiers.

<b>ZONE DE SANTE</b>	<b>MONT-NGAFULA 1</b>	<b>KISENSO</b>	<b>KIKIMI</b>	<b>N'SELE</b>
<b>Nombre de quartier par aire de santé</b>	Chaque AS est composée d'un seul quartier.	Chaque AS est composée d'un seul quartier	Les AS sont composées de 2 à 4 quartiers	Une AS peut être composée de 2 à 6 quartiers. Certaines AS sont à cheval entre plusieurs quartiers.
<b>Présence de localité ou groupement dans l'AS (aire de santé)</b>	Toutes les AS ont des localités ou groupements dont le nombre varie entre 5 et 14 par AS	Tous les quartiers ont des localités (administration communale). Mais sur terrain 2 chefs de Quartier indiquent qu'il n'y en a pas dans leur quartier. Il n'y a que des rues.	Il n'existe pas de localité ni groupement dans toutes la ZS (Administration communal, BCZS et PRESICODEV)	Les localités existent, mais pas dans toutes les AS. Sur les 15 AS, 5 AS n'ont pas de localité dont 3 AS urbaines et 2 AS rurales (les localités sont remplacées par des villages)
<b>Présence des CAC (Cellule d'animation communautaire)</b>	Toutes les AS ont des CAC. Sur les 17 AS, 2 AS ont la majorité (75% et 87,5%) des CAC non fonctionnelles.	Information non disponible au BCZS <sup>2</sup> .	Toutes les AS ont des CAC.	Toutes les AS ont 20 CAC sauf 2 AS qui en comptent 12 et 10.
<b>Rues identifiées</b>	- Administration communale : Pas d'information sur l'existence des rues non identifiées.	- Administration communale : Toutes les rues sont identifiées.	-Administration communale : Toutes les rues sont identifiées	-Administration communale : En grande partie les rues sont identifiées. Dans les quartiers

<b>ZONE DE SANTE</b>	<b>MONT-NGAFULA 1</b>	<b>KISENSO</b>	<b>KIKIMI</b>	<b>N'SELE</b>
<b>(rue portant un nom)</b>	- PRESICODEV : Dans 6 AS il existe des rues identifiées et non identifiées.	Mais il y a des rues en voie de disparition à cause des érosions.	-PRESICODEV : Dans une AS, il existe 4 grandes avenues sans nom.	qui ont des groupements ou localités, les rues sont non identifiées. Sur les 30 quartiers 21 quartiers ont quelques rues non identifiées.
<b>Accessibilité des AS (aire de santé)</b>	- BCZS : Sur 17 AS, 7 sont accessibles	BCZS :	-BCZS : Sur les 8 AS, 5 AS sont accessibles	- BCZS (AC) : Toutes les 15 AS sont accessibles, 14 AS sont accessible par terre et 1 AS est accessible par pirogue.
	- PRESICODEV : 3 AS avec accessibilité partielle, 5 AS avec accessibilité totale.	- AG BCZS : Sur 17 AS, 5 AS sont accessibles.  - AC BCZS : Toutes les AS sont accidentées (partiellement accessibles).		- PRESICODEV : AS Pêcheur est accessible au ¾ (2 CAC d'accès difficile), AS Badara (une grande partie enclavée), AS Bahumbu 1 a des villages très éloignés (2 jour de voyage pour y arriver), AS Bibwa a des érosions et des Montagnes (Mangengenge), AS Dingi Dingi a des villages très éloignés.

ZONE DE SANTE	MONT-NGAFULA 1	KISENSO	KIKIMI	N'SELE
	<p>Administration communale : n'a pas d'information sur l'accessibilité des quartiers</p> <p>Après investigation sur terrain, sur les 7 AS déclarées accessibles par le BCZS, 3 ne sont pas accessibles (AS Mitendi, AS Kimwenza mission, AS Maniosi).</p> <p>Et sur les 10 déclarées inaccessibles, 5 AS étaient accessibles (AS Manenga, AS Kimwenza Rural, AS Ngansele, AS Mama yemo).</p>	<p>Administration communale : Pas d'information disponible ni de liste sur les quartiers accessibles mais informe que certaines rues sont coupées par les érosions.</p> <p>Après investigation sur terrain: 7 AS étaient accessibles sans érosion (non accidenté).</p>	<p>Administration communale : Pas d'information disponible sur l'accessibilité des quartiers</p>	<p>Administration communale : Sur 30 quartiers, 12 quartiers ont une accessibilité difficile en termes de distance (même les motos n'arrivent pas, il faut faire le pied) et de montagne.</p>

ZONE DE SANTE	MONT-NGAFULA 1	KISENSO	KIKIMI	N'SELE
<b>Sécurité</b>	<p>Ainsi, sur 17 AS, 9 AS étaient accessibles.</p> <p>BCZS : Toutes les 17 AS sont sécurisées</p> <p>PRESICODEV : 3 AS sont insécurisées (on rapporte la présence des gangsters agissant même en plein jour et des violeurs).</p>	<p>BCZS : Toutes les 17 AS sont insécurisées. Les gangsters de la commune de Kisenso opèrent même dans la commune voisine, la commune de Matete.</p>	<p>BCZS : 2 AS sont insécurisées.</p>	<p>BCZS : Toutes les 15 AS sont insécurisées malgré la présence des policiers.</p> <p>PRESICODEV : - 7 AS sont les plus incriminées pour l'insécurité. Les activités des gangsters sont intensifiées la nuit (viol, meurtre et vol). - 2 AS sont modérément insécurisées - 6 AS sont sécurisées</p>
	<p>Administration communale : Pas d'information disponible à fournir sur la sécurité des quartiers</p>	<p>Administration communale : Aucun quartier n'est sécurisé. Les gangsters opèrent même la journée avec des armes blanches (machette, bouteille,</p>	<p>Administration communale : Sur les 46 quartiers de la commune de Kimbaseke, il y a 10 quartiers insécurisés dont 4 font partie de la ZS de Kikimi.</p>	<p>Administration communale : Sur 30 quartiers, 4 quartiers sont insécurisés.</p>

ZONE DE SANTE	MONT-NGAFULA 1	KISENSO	KIKIMI	N'SELE
<b>Barrière policière ou militaire</b>		pierre, etc.) surtout pendant la pluie.		
	BCZS 4 AS ont des barrières	BCZS Il n'existe pas de barrière policière dans la ZS	Après investigation il y a 7 AS insécurisées sur les 8 AS. BCZS Il n'existe pas de barrière policière dans la ZS	Pendant l'investigation, deux collaborateurs ont été victimes d'agression sans dommage corporel. BCZS Il existe 4 AS avec barrière  PRESICODEV Il existe 7 AS avec barrière. L'AS fleuve, située dans une île du fleuve Congo, n'a pas de barrière, mais il faut remplir les formalités au niveau de la migration avant la traversée.
	Administration communale : Pas d'information disponible	Administration communale :	Administration communale :	Administration communale : Il n'existe aucune barrière dans la commune de N'sele

ZONE DE SANTE	MONT-NGAFULA 1	KISENSO	KIKIMI	N'SELE
<b>Réseau téléphonique</b>		Il n'existe pas de barrière policière dans la commune de Kisenso	Il n'existe pas de barrière policière dans la commune de Kimbaseke	
	BCZS : Réseau stable dans toute la ZS sauf dans 3 AS.	BCZS : Dans toutes la ZS accès difficile à l'internet et parfois les appels téléphoniques	BCZS : Bonne couverture sur toute la ZS	BCZS : Bonne couverture sur toute la ZS
<b>Financement de la Zone de santé</b>	Administration communale : Pas d'information disponible	Administration communale : Bonne couverture du réseau téléphonique sur toute la commune car située sur une colline	Administration communale : Bonne couverture sur toute la commune	Administration communale : Bonne couverture sur toute la commune
	- Le Gouvernement central <sup>3</sup> - Partenaires : Fond mondial, save the children, Elisabeth Glaser	- Le Gouvernement central - La ZS n'a pas de partenaire fixe.	- Le Gouvernement central - Partenaires : ECC/SANRU, AAP/VIH (USAID)	- Le Gouvernement central - Partenaires : Rotary club for development, UNICEF

<b>ZONE DE SANTE</b>	<b>MONT-NGAFULA 1</b>	<b>KISENSO</b>	<b>KIKIMI</b>	<b>N'SELE</b>
<p><b>Politique de distribution des antipaludéens des BCZS</b></p> <p><b>Source d'information</b></p>	<p>- Contribution mensuelle des AS (communauté via les CS)</p> <p>La distribution est gratuite. Les IT obtiennent les médicaments au niveau du BCZS pour une distribution gratuite dans leurs CS. Tous les CS ne sont pas bénéficiaires des antipaludéens.</p> <p>Administration communale : Secrétaire du Bourgmestre et Agent du service de la population et l'informaticien de la maison communale.</p> <p>ZS : Médecin Chef de Zone, Infirmier superviseur, Animateur communautaire,</p>	<p>- Contribution mensuelle des AS (communauté via les CS)</p> <p>La distribution est gratuite. Les IT obtiennent les médicaments au niveau ru BCZS pour une distribution gratuite dans leur CS. Tous les CS ne sont pas bénéficiaires des antipaludéens.</p> <p>Administration communale : Chef de service de la population, son adjoint et chefs des quartiers.</p> <p>ZS : Médecin Chef de Zone, Infirmier superviseur, Administrateur</p>	<p>- Contribution mensuelle des AS (communauté via les CS)</p> <p>La distribution est gratuite. Les IT obtiennent les médicaments au niveau ru BCZS pour une distribution gratuite dans leur CS. Tous les CS ne sont pas bénéficiaires des antipaludéens.</p> <p>Administration communale : Agent du service de la population.</p> <p>ZS : Médecin Chef de Zone, Administrateur gestionnaire, Data Manager et PRESICODEV.</p>	<p>- Contribution mensuelle des AS (communauté via les CS)</p> <p>La distribution est gratuite. Les IT obtiennent les médicaments au niveau ru BCZS pour une distribution gratuite dans leur CS. Tous les CS ne sont pas bénéficiaires des antipaludéens.</p> <p>Administration communale : Agent du service de la population.</p> <p>ZS : Médecin Chef de Zone, Administrateur gestionnaire, Data Manager, Animateur</p>

<b>ZONE DE SANTE</b>	<b>MONT-NGAFULA 1</b>	<b>KISENSO</b>	<b>KIKIMI</b>	<b>N'SELE</b>
	Infirmiers PRESICODEV.	titulaires, gestionnaire, PRESICODEV.		communautaire PRESICODEV. et

<sup>1</sup>La ZS de Kisenso et ses AS portent le statut de ZS et AS urbaines. Cependant, le BCZS rapporte qu'elles ont toutes les caractéristiques d'une ZS et AS rurales.

<sup>2</sup>Dans le BCZS de Kisenso, seul un agent possédait les coordonnées des PRESICODEV. Ces derniers étaient les seuls à pouvoir nous renseigner sur l'existence des CAC. Pendant toute la durée de l'enquête cet agent était en déplacement. Ainsi, aucune information n'a été obtenue.

<sup>3</sup>Le Gouvernement central assure le financement des ZS à travers les primes, les salaires.

La taille de la population communale de Mont-Ngafula est relative aux deux ZS qui la constituent, pendant que celle de Kimbanseke est relative aux quatre ZS qui la constituent.

Les ZS de Kisenso et N'sele correspondent à leurs communes respectives : Cependant les tailles de population indiquées au niveau des BCZS ne correspondent pas avec celles rapportées par leurs administrations communales respectives. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les formules utilisées et les stratégies de dénombrement sont différentes entre l'administration communale et la ZS.

Les formules de calcul sont différentes dans les 4 ZS. Au niveau des différents BCZS, aucune explication n'a été donnée sur cette différence. Cependant, un PRESICODEV a indiqué que la constante utilisée dans le calcul est donnée par des partenaires. La DPS de Kinshasa, a affirmé qu'une seule formule est utilisée dans toutes les ZS (Pop. précédente x 1,033).

## 2.3. LES DETERMINANTS DE L'ACCES A DES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES DE QUALITÉ EN TERRITOIRES PÉRIURBAINS AFRICAINS : RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE MENÉE À KINSHASA (CONGO).

### Les déterminants de l'accès à des médicaments antipaludiques de qualité en territoires périurbains africains : Résultats d'une enquête menée à Kinshasa (Congo).

Don Jethro Mavungu Landu<sup>1,2</sup>, Roland Marini Djang'eing'a<sup>3</sup>, Philippe Hubert<sup>3</sup>, Michel Frédéric<sup>1</sup>, Baudouin Michel<sup>2,5</sup>, Lucille Gretry<sup>6</sup>, Jean-Pierre Messina Ndzomo<sup>2,7</sup>, Olivier Bruyère<sup>4</sup>, Jean-Yves Reginster<sup>4</sup>, Joseph Manzambi Kuwekita<sup>4,8</sup>

<sup>1</sup> Université de Liège, Département de Pharmacie, CIRM, Laboratoire de pharmacognosie, Liège, Belgique.

<sup>2</sup> Université de Kinshasa, Ecole Régionale Postuniversitaire d'Aménagement et de gestion intégrée des forêts et territoires tropicaux, Kinshasa, République Démocratique de Congo

<sup>3</sup> Université de Liège, Département de Pharmacie, CIRM, Laboratoire de chimie analytique, Liège, Belgique.

<sup>4</sup> Université de Liège, Ecole de Santé Publique-Département des Sciences de la Santé Publique, Service de Santé Publique, d'Epidémiologie et d'Economie de la Santé. Liège, Belgique.

<sup>5</sup> Université de Liège, Faculté Universitaire des Sciences Agronomiques de Gembloux, Gembloux, Belgique

<sup>6</sup> Université de Liège, Plateforme Afrique centrale, Partenariat de la Coopération au Développement, Liège, Belgique.

<sup>7</sup> Université de Liège, Service de Géographie Économique (ECOGEO), Liège, Belgique

<sup>8</sup> Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa, Section de Santé Communautaire, Département de Santé Publique et Financement des Systèmes de Santé, Kinshasa, République Démocratique de Congo.

#### Résumé

A Kinshasa, l'indisponibilité des antipaludiques dans les établissements de santé a favorisé une forte utilisation de points de vente privés. Cette situation est d'autant plus dramatique en territoires périurbains où la prévalence du paludisme est la plus élevée.

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques des territoires périurbains de Kinshasa pouvant conditionner l'accès aux antipaludiques de qualité.

Cette étude transversale a été menée durant la période allant de février 2018 à mars 2019. Les informations liées au secteur pharmaceutique et aux antipaludiques ont été recueillies grâce à des enquêtes auprès des établissements pharmaceutiques et auprès des entités sanitaires et administratives.

Environ 1% des pharmacies possède une autorisation d'exploitation du Ministère de la Santé. Toutes les zones de santé sont concernées par l'insécurité et les érosions à des degrés différents. Les axes routiers regroupent

68,9% de points de vente. Les vendeurs ont soit une formation de Médecin dans 1,6% de cas, soit de Pharmacien dans 2,4% de cas, soit d'Infirmier dans 54,8% de cas. Mais ils n'ont aucune formation médicale, voire même aucune instruction dans 41,2% des cas. Les antipaludiques étaient non conformes en des proportions différentes sur demande de l'acheteur (87,3%), sur conseil du vendeur (70,2%) et sur prescription médicale (42,1%). L'homologation était soit absente (46%), soit en cours de validité (39,5%), soit expirée (14,5%).

Toutes ces irrégularités caractérisant les territoires périurbains de Kinshasa ont une incidence négative sur l'accès de ces derniers aux antipaludiques et installent le doute sur leur qualité.

**Mots clé :** Accès, antipaludiques, qualité des médicaments, territoires périurbains, Kinshasa, République Démocratique du Congo

### 2.3.1. INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse transmise par les moustiques et à laquelle est exposée la moitié de la population mondiale (Roll Back Malaria, 2018). En 2017, on estimait à 219 millions le nombre des cas et à 435 000 le nombre de décès dus au paludisme dans le monde (WHO, 2018).

En Afrique, malgré une proportion de la population mondiale estimée à 16,2% (United Nations, 2017), la région africaine, selon les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), représente 92% des cas et 93% des décès dus au paludisme au niveau mondial. Le *Plasmodium falciparum* est le parasite le plus rencontré en Afrique subsaharienne dans 99% de cas (WHO, 2018). La République Démocratique du Congo (RDC) est le deuxième pays au monde qui paie le plus lourd tribut relatif à ce fléau en termes de cas (11%) et de décès (11%). Associé au Nigéria, au Burkina Faso, à la République-Unie de Tanzanie (5%), à la Sierra Leone (4%), au Niger (4%) et à l'Inde (4%), ces pays concentrent plus de la moitié (53%) des décès dus au paludisme dans le monde (WHO, 2018). En RDC, le paludisme est la première raison de consultation ambulatoire (30%) et la première cause d'hospitalisation (38%) tous âges confondus (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014). Il fait partie des trois premières causes de mortalité chez les plus vulnérables notamment les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans (Ministère de Santé Publique, 2016). Avec 10 épisodes de fièvre palustre par an chez l'enfant congolais, cette maladie aggrave l'absentéisme scolaire et perpétue un cercle vicieux de la pauvreté (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014; Roll Back Malaria, 2018).

Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) qui dépend de la quatrième Direction du Ministère de la Santé Publique matérialise la priorisation nationale de la lutte antipaludique. Il est chargé notamment de formuler les normes, directives et stratégies de la lutte antipaludique (Ministère de la Santé Publique, 2012). Concernant le traitement de première intention des formes simples de paludisme, le PNLN recommande l'utilisation d'associations artésunate-amodiaquine et artéméther-luméfantrine (Programme National de Lutte contre le Paludisme, 2012). Les autres médicaments approuvés sont la quinine associée à un antibiotique (avec une activité antipaludique) pour le traitement de deuxième intention et l'artésunate intraveineux pour le traitement du paludisme grave. La sulfadoxine-pyriméthamine n'est utilisée que pour le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (IPTp). L'association Atavaquone-Proguanil est préconisée pour le traitement préventif des migrants, à défaut duquel il est recommandé le Sulfalène-Pyriméthamine ou la Sulfadoxine-Pyriméthamine (Situakibanza, 2016).

En RDC le Ministère de la Santé Publique est organisé en 3 niveaux notamment le niveau central ou national, le niveau intermédiaire ou provincial et le niveau périphérique ou opérationnel (Barroy et al., 2014). Ville de Kinshasa est gérée au niveau intermédiaire. Ce dernier, aussi appelé niveau provincial, est composé du Ministre Provincial en charge de la Santé, d'une Division Provinciale de la Santé, d'une Inspection Provinciale de la Santé, de l'hôpital provincial et des autres structures sanitaires à vocation provinciale (Barroy et al., 2014).

La décentralisation confère au niveau provincial les attributions exclusives d'organisation et de gestion des soins de santé primaires. Les DPS sont des structures décentralisées redevables devant le Ministre Provincial en charge de la Santé (MPS). Les Inspections Provinciales de Santé (IPS) sont des structures « déconcentrées » qui exercent les fonctions de contrôle et d'inspection des établissements des soins, pharmaceutiques et de science de la santé au niveau provincial, sous la tutelle du Gouverneur de Province (Barroy et al., 2014; Ministère de Santé Publique, 2016). La ville de Kinshasa qui est un niveau intermédiaire est subdivisée en plusieurs entités appelées Zones de santé (ZS) qui constituent le niveau opérationnel ou périphérique. La ZS, gérée par une équipe cadre de zone de santé (ECZ), a pour mission la mise en œuvre de la stratégie des soins de santé primaires. Elle est un espace géographiquement limité couvrant une population théorique de 100.000 à 150.000 habitants avec un hôpital général de référence (HGR) offrant un paquet complémentaire d'activités (PCA). Elle est subdivisée en aires de santé (AS) qui, à travers un centre de santé (CS), couvrent environ 5.000 à 10.000 habitants,

pour l'offre du paquet minimum d'activité (PMA) (Ministère de Santé Publique, 2016). Le niveau périphérique de Kinshasa comprend 35 zones de santé (ZS) avec 28 Hôpitaux Généraux de Référence (HGR) et 416 aires de santé (AS) qui disposent toutes d'un Centre de Santé.

A Kinshasa, l'indisponibilité des médicaments antipaludiques rapportée dans 45% d'établissements de santé (WHO, 2014) et le mode de paiement direct des soins ont sensiblement diminué la fréquentation de ces établissements (Barroy et al., 2014) par les ménages et ont également favorisé une forte utilisation du secteur privé souvent informel (Ministère de Santé Publique, 2016). En 2015, le secteur privé représentait 86 % de la distribution des médicaments antipaludiques à Kinshasa. Cette part de marché était en grande partie due aux pharmacies informelles (80 %) (ACTwatch, 2017).

La pharmacie ou officine pharmaceutique est définie par le Ministère de la Santé Publique congolais comme étant un établissement pharmaceutique du cabinet du pharmacien affecté à l'exécution des prescriptions médicales, aux préparations magistrales et officinales et à la dispensation en détail des produits pharmaceutiques enregistrés et autorisés en RDC. L'autorisation de l'ouverture et de l'exercice de la pharmacie est octroyée par l'Autorité Nationale de Règlementation (ANR) qui est la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM). Elle n'est délivrée qu'à un pharmacien inscrit à l'ordre des pharmaciens pour un seul établissement pharmaceutique et n'est pas cessible (Ministère de Santé Publique, 2015). Kinshasa compte près de 16,7 pharmaciens pour un million d'habitants (Conférence Internationale des Ordres de Pharmaciens Francophones, 2018). A ce déficit en pharmacien s'ajoute une multiplication non contrôlée des pharmacies privées sans autorisation d'ouverture (PDNS, 2016) tenues par un personnel non qualifié ni initié (Ministère de Santé Publique, 2011) qui entretient le marché illicite des médicaments. En 2017, le Ministère de la Santé Publique a interdit l'utilisation de certains médicaments antipaludéens en circulation à Kinshasa qui ont été importés frauduleusement et qui étaient de mauvaise qualité (Ministère de Santé Publique, 2017). Les pharmacies privées informelles semblent constituer un canal privilégié de distribution des médicaments antipaludiques issue du marché illicite. Une situation qui est plus dramatique en territoires périurbains (TPU) où les prévalences du paludisme sont les plus élevées (Ferrari et al., 2016) et la quasi-totalité des piqûres est due aux anophèles dont le plus représentatif est l'*Anopheles gambiae*, principal vecteur du paludisme. Ce dernier est moins fréquent dans les quartiers urbains où le *Culex quinquefasciatus* est le plus représentatif (Coene, 1993; Karch et al., 1992). Dans les quartiers urbains, la réduction des gîtes larvaires (zones humides et points d'eau stagnante) par l'artificialisation de l'environnement et la pollution des

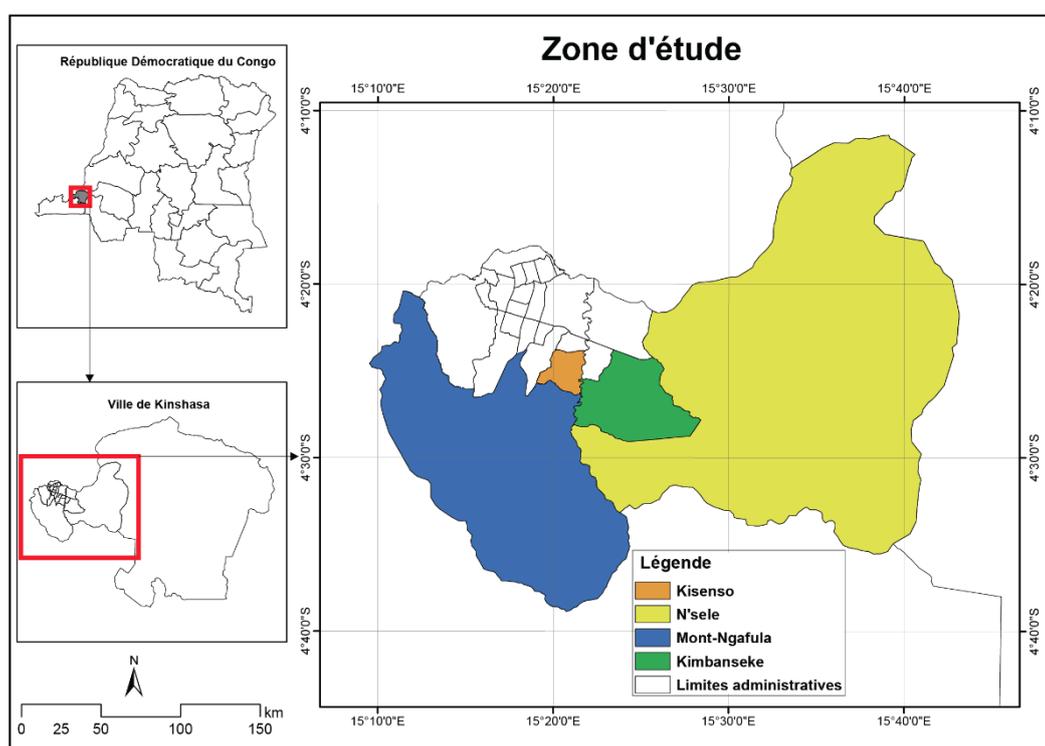
eaux de surface empêchent le développement des anophèles (Loizzo, 2012). L'accès aux antipaludiques dans les points de vente privés ont été abordés par plusieurs équipes (ACTwatch Group et al., 2017; Nkoli Mandoko et al., 2018a), cependant les aspects liés essentiellement aux TPU capables d'influencer cet accès n'ont pas été pris en compte.

L'objectif de la présente étude était de décrire les caractéristiques des TPU pouvant conditionner l'accès aux médicaments antipaludiques.

## 2.3.2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 2.3.2.1. Caractéristiques de l'étude

Cette étude transversale a été menée dans quatre communes des TPU de la Ville de Kinshasa telles que décrites dans la Figure 2-1, durant la période allant de février 2016 à octobre 2018. Les TPU sont une extension de la capitale située sur le complexe collinaire entourant la ville basse le long des routes de Matadi et du Bandundu (Kayembe Wa Kayembe et al., 2009).



Auteurs : D.J. Mavungu et J.-P. Messina N.  
Source : Shapefile RCG, octobre 2017

**Figure 2-1. Localisation de la zone d'étude située dans les territoires périurbains de Kinshasa**

### **2.3.2.2. Méthodologie d'échantillonnage et de collecte des données**

#### **Enquête des pharmacies**

##### **- Echantillonnage**

L'organisation administrative de la ville nous a servi de référence pour l'échantillonnage. Pour les quatre zones de santé étudiées, nous avons recouru aux données démographiques auprès de l'administration communale et du bureau central de la zone de santé. L'administration communale nous a également donnée les coordonnées de différents chefs de quartiers. Le bureau central nous a également donnée les coordonnées des infirmiers titulaires et des présidents de comité de développement de santé. Ces derniers nous ont permis d'atteindre les relais communautaires avec qui nous avons dénombré les pharmacies dans chaque zone de santé. La liste de pharmacies constituée a servi de base de sondage pour une sélection aléatoire simple des deux descentes qui ont été réalisées auprès des établissements pharmaceutiques. L'objectif de la première descente était de déterminer la proportion des établissements pharmaceutiques possédant une autorisation d'ouverture du Ministère National de la Santé et/ou de la maison communale, et de décrire le statut d'homologation des antipaludiques. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces échantillons a été vérifiée auprès de la Direction de la Pharmacie et du Médicament ainsi qu'auprès de l'Inspection Nationale de la Santé.

Une autre descente avait pour objectif de compléter les informations notamment sur le profil des vendeurs et le respect des recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

##### **- Taille de l'échantillon**

La taille théorique de l'échantillon ( $N$ ) a été calculée sur la base de la formule suivante :

$N = p (1-p) z^2 / E^2$  avec  $p$  la prévalence,  $z$  l'intervalle de confiance et  $E$  la marge d'erreur.

**Taille pour la première descente** : La prévalence des pharmacies possédant l'autorisation d'ouverture du Ministère de la Santé a été estimée à 50% ( $p = 0,5$ ). En général, la valeur de 50% est utilisée quand la prévalence du phénomène étudiée n'est pas connue. Le seuil de signification a été fixé à 5% et la marge d'erreur à 7% ( $z = 1,96$ ) compte tenu de la clarté des informations souhaitée pour cette étude. Ce qui correspond à 196 pharmacies.

**Taille pour la deuxième descente :** La prévalence a été estimée à 78% de lieux de prestation de services stockant des médicaments antipaludiques représentée par les établissements pharmaceutiques privés ( $p = 0,78$ ) (Archer et al., 2014). Le seuil de signification a été fixé à 5% et la marge d'erreur souhaitée à 5 % ( $z = 1,96$ ). Ce qui correspondait à 264 établissements pharmaceutiques. Des événements péjoratifs notamment l'érosion du site sélectionné (entraînant la destruction de l'établissement ou le délabrement de la route) et la reconversion des activités passant de la vente des médicaments à la vente des denrées alimentaires, ont empêché d'enquêter dans 12 établissements sélectionnés, qui n'étaient plus éligibles. Ce qui a ramené le nombre des établissements enquêtés à 252.

#### **- Collecte des données**

Les neuf enquêteurs étaient des étudiants en deuxième Licence en santé publique, à l'Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa. Une formation particulière a été organisée, animée par un Professeur, un Docteur en sciences sociales et l'investigateur principal, en vue d'entraîner les enquêteurs à la réalisation d'une enquête avec smartphone.

Après élaboration des questionnaires d'enquête de pharmacie sur Kobo Tool Box (online), un pré-test a été mené en février 2018 dans un quartier de Kimbanseke (Quartier Sanga) et de Selembao (Quartier Lubudi) ayant des caractéristiques similaires à celles des milieux retenus pour notre étude. Les enquêtes se sont déroulées entre les mois de mars et avril 2018.

Grâce à l'application Kobocollect installée dans le smartphone, l'enquêteur avait accès au formulaire qu'il téléchargeait et remplissait à distance. A la fin de l'entretien l'enquêteur géolocalisait sa position et renvoyait le formulaire. Ainsi, tous les enquêteurs étaient localisés pendant toute la durée de l'enquête. Les données collectées par les enquêteurs étaient ainsi réceptionnées en temps réel par l'investigateur au fur et à mesure qu'évoluait l'enquête.

**La première descente :** les informations recueillies étaient le nom de l'établissement pharmaceutique, sa localisation et les médicaments antipaludiques disponibles au moment de l'enquête.

**La deuxième descente :** la collecte des données a été réalisée grâce au logiciel KoBoToolbox (Logiciel Harvard Humanitarian Initiative basé à Cambridge, Massachusetts, États-Unis). Ce qui a permis le géoréférencement des établissements pharmaceutiques. Les questions concernaient essentiellement le type de formation des prestataires, les antipaludiques conseillés par les prestataires, les antipaludiques les plus demandés et les plus prescrits.

### **Enquête sur la procédure d'ouverture d'un établissement pharmaceutique**

Des entretiens sur la procédure d'ouverture d'un établissement pharmaceutique ont été menés auprès des agents de l'Inspection Générale de la Santé (IGS) de la Division Provinciale de la Santé (DPS) de Kinshasa et des maisons communales. Il s'est agi des agents suivants :

- IGS : l'Inspecteur Directeur du Service Inspection Pharmacie, Médicaments Plante Médicinales et l'Inspecteur chargé de Pharmacie et des Médicaments ;
- DPS : Le Médecin Chef de Division, le Chef de Bureau Contrôle et inspection et deux pharmaciens du même bureau qui sont tous des officiers de Police Judiciaire ;
- Maison Communale : le Chef de service et le secrétaire du service de petite et moyenne entreprise de quatre maisons communales.

### **Enquête sur la sécurité et l'accessibilité des sites d'étude**

Des entretiens sur l'accessibilité et la sécurité des quartiers et aires de santé (AS) ont été menés auprès des agents communaux, des agents des bureaux centraux des zones de santé (BZS) et des animateurs communautaires. Il s'agit des agents suivants :

- Agents communaux : Agents du service de la population et chefs des quartiers.
- Agents du BCZS : Médecin Chef de Zone, l'Infirmier superviseur, l'Animateur communautaire, le data manager et l'Administrateur gestionnaire.
- Animateurs communautaires : les Présidents de comité de développement et leurs relais communautaires.

Des descentes dans les différents quartiers ont été réalisées en vue de vérifier l'exactitude des informations obtenues.

#### **2.3.2.3.Critères d'inclusion et de non inclusion**

Seuls les établissements privés ont été inclus dans l'étude. Les questions étaient adressées à la personne chargée de la vente des médicaments. Les établissements pharmaceutiques ayant abandonné la vente des médicaments au profit d'autres produits commerciaux et ceux devenus inaccessibles suite à une érosion n'ont pas été inclus.

#### **2.3.2.4.Analyses**

Les données des établissements pharmaceutiques ont été collectées grâce à KoBoToolbox. La carte de la zone de l'étude et la cartographie des points de ventes ont été réalisées à l'aide du logiciel ArcGIS version 10.5 d'ESRI (Environmental Systems Research Institute, Redlands, California, USA).

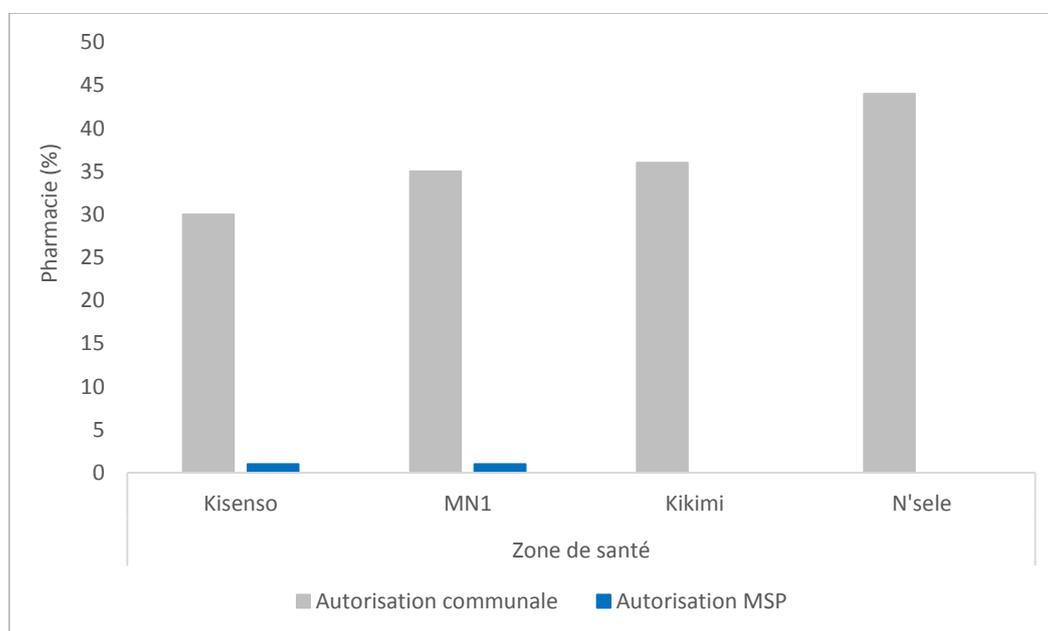
### 2.3.2.5.Considérations éthiques

Le Comité National congolais d'éthique de la santé, dans sa correspondance n°016/CNES/BN/PMMF/2016 du 08/01/2016, a donné un avis favorable au protocole de recherche de cette étude et a autorisé sa mise en œuvre à Kinshasa. Les principes d'éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains repris dans la Déclaration d'Helsinki ont été observés notamment à travers le respect de la confidentialité des informations des sujets ayant fait l'objet de la présente étude. Le consentement éclairé des interviewés a été obtenu après une explication des objectifs poursuivis par l'étude.

### 2.3.3. RÉSULTATS

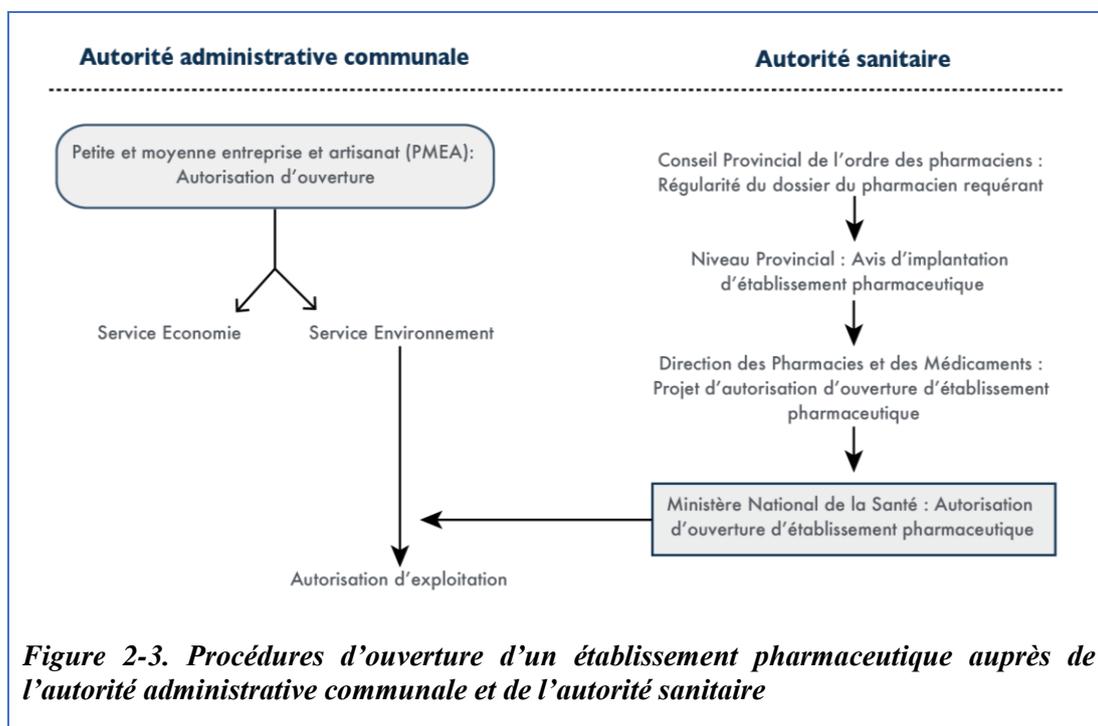
#### 2.3.3.1. Existence de l'autorisation d'ouverture et d'exploitation

Sur 196 établissements pharmaceutiques, 2 établissements soit seulement environ 1% possédaient une autorisation d'ouverture du Ministère National de la Santé Publique et 72 établissements, soit 36,7 % possédaient une autorisation d'ouverture de la Maison communale. Les ZS de Kikimi et N'sele n'avaient aucune pharmacie autorisée par le MSP, cependant elles présentaient les plus grandes proportions de pharmacies autorisées par l'administration communale (Figure 2-2).



*Figure 2-2. Reconnaissance des pharmacies privées par le Ministère National de la Santé publique (MSP) et l'administration communale*

Deux procédures sont nécessaires pour l'obtention des autorisations d'ouverture d'une pharmacie (Figure 2-3), celle auprès du Ministère de la santé et celle auprès de l'administration communale.



Auprès de l'autorité sanitaire, le requérant est exclusivement un pharmacien. Tandis qu'auprès de l'autorité administrative, le requérant n'est pas obligatoirement un pharmacien. Des trois services communaux concernés, seul le service Petite et moyenne entreprise et artisanat doit absolument être consulté avant l'ouverture d'un établissement pharmaceutique.

### 2.3.3.2. Insécurité et érosion

#### *Insécurité*

L'insécurité évoquée fait allusion à des phénomènes de Kuluna (gangsters), de viol et dans une moindre mesure de meurtres observés pendant la journée et intensifiés à la tombée de la nuit. Les quatre ZS étaient concernées par l'insécurité mais à des degrés différents. Selon l'ordre d'importance de l'insécurité, la ZS de Kisenso avait toutes ses aires de santé (AS) insécurisées, suivie de la ZS de Kikimi où 87,5% de AS étaient insécurisées. La ZS de Nsele a présenté 60% d'AS insécurisées et la ZS de Mont Ngafula 1 en comptait 17,7%.

## *Accessibilité*

La notion d'accessibilité se rapporte à la présence ou non d'érosions dans la ZS (Figure 2-4).

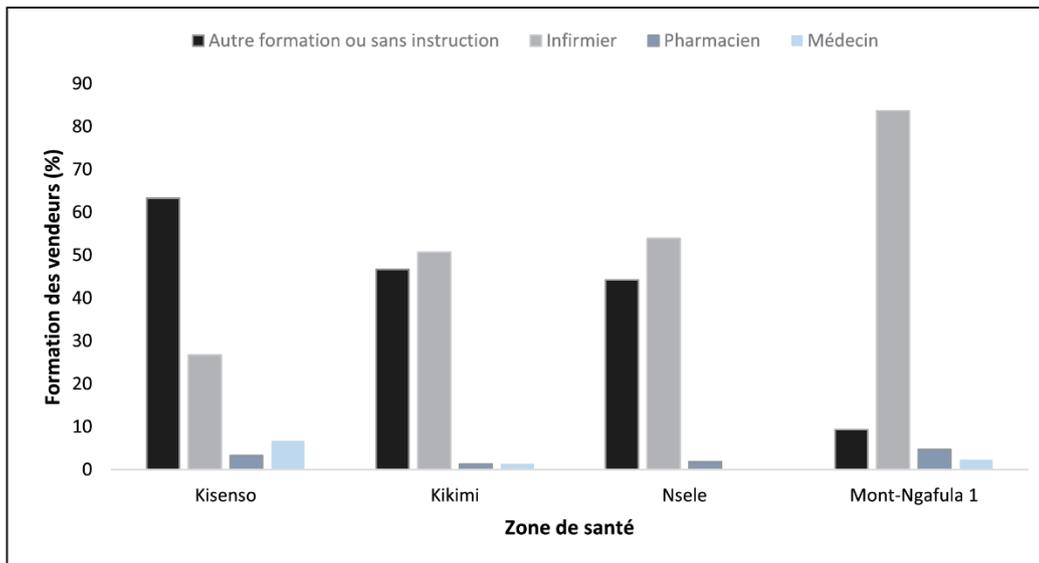


*Figure 2-4. Pharmacie dans un immeuble menacé par l'érosion sur la route de Kimwenza dans la Zone de santé de Mont Ngafula 1, en zone périurbaine de Kinshasa (Image : Don Jethro, 2016)*

La ZS avec plus d'AS accessibles était Nsele (66,7%), suivie de Kikimi (62,5%) et de Mont Ngafula 1 (52,9%). La ZS de Kisenso vient en dernière position avec 41,2%.

### **2.3.3.3. Profil des vendeurs**

Moins de deux sujets sur cent (1,6%) avaient une formation de Médecin, près de cinq sur vingt (2,4%) avaient une formation de Pharmacien, près de deux sur cinq (41,2%) n'avaient soit aucune formation médicale voire même aucune instruction, un peu plus de la moitié des vendeurs (54,8%) avaient une formation d'infirmier.

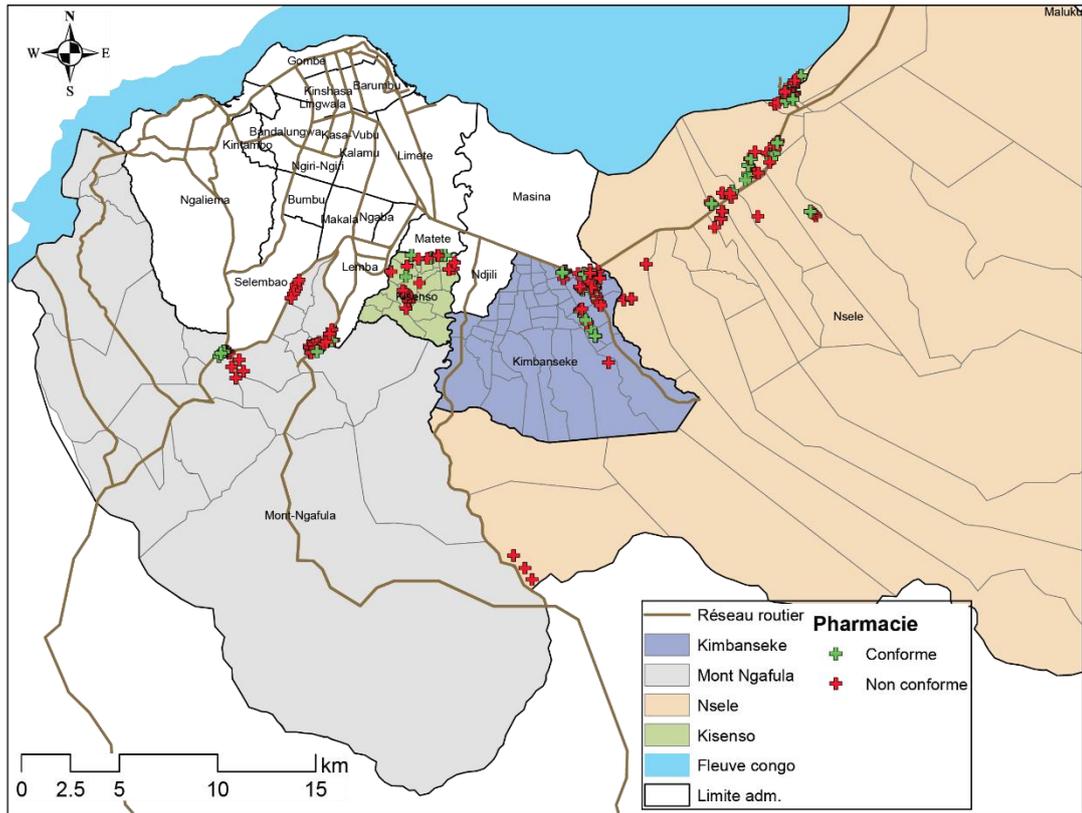


*Figure 2-5. Formation des vendeurs des établissements pharmaceutiques en fonction des zones de santé*

La ZS de Kisenso présentait la plus grande proportion de vendeurs n’ayant soit aucune formation médicale soit aucune instruction et la plus petite proportion de vendeurs ayant une formation d’infirmier. La ZS de Mont Ngafula 1 présentait des tendances opposées. Les ZS de Kikimi et de Nsele présentaient des proportions intermédiaires dans ces deux catégories (Figure 2-5).

#### **2.3.3.4. Distance entre le ménage du consommateur et le lieu de vente**

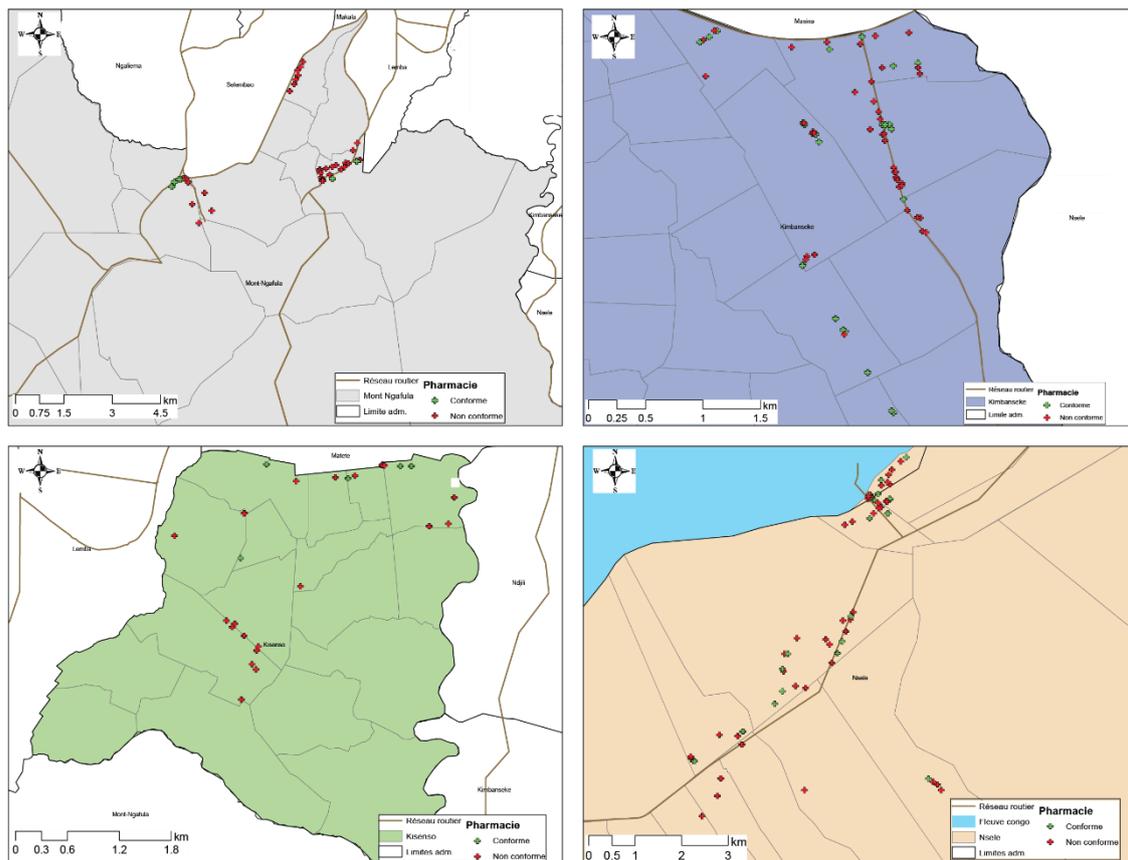
Dans l’ensemble, près de deux établissements pharmaceutiques sur trois sont concentrés soit sur un axe routier principal (55%) soit sur un axe routier secondaire (13,9%).



Auteurs : D.J. Mavungu et J.-P. Messina N.  
 Source : Shapefile RCG, octobre 2017

**Figure 2-6. Cartographie de la répartition des établissements en fonction du respect des recommandations du PNLP sur le traitement de première intention du paludisme**

Près d'un établissement sur trois (30,6%) était éloigné de ces axes (Figures 2-6 et 2-7).

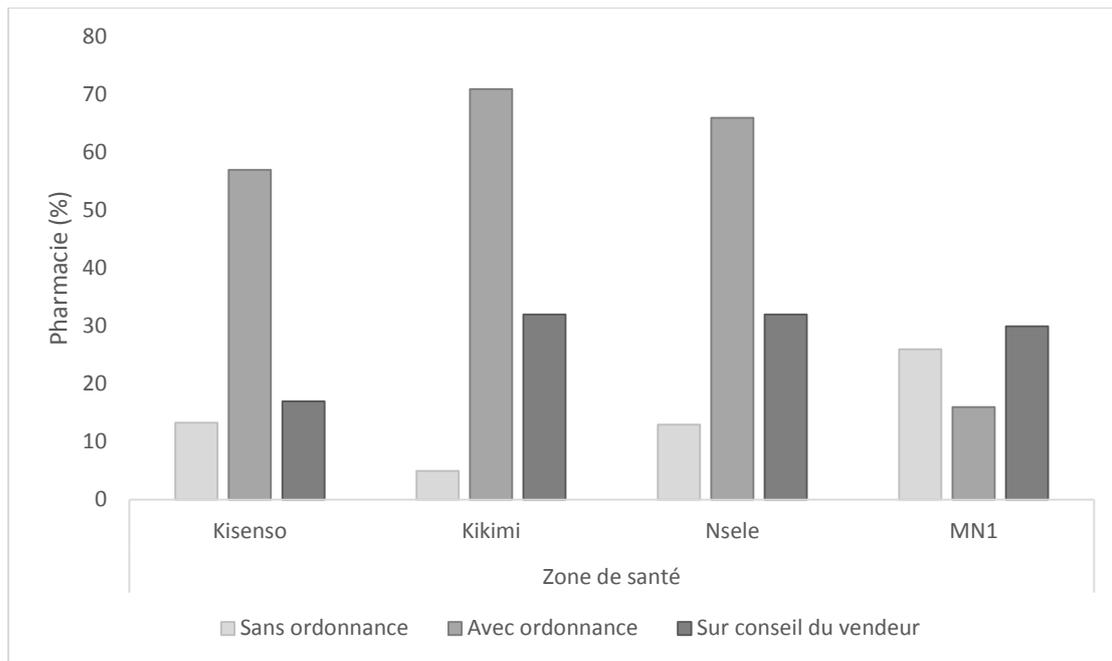


Auteurs : D.J. Mavungu et J.-P. Messina N.  
 Source : Shapefile RCG, octobre 2017

**Figure 2-7. Cartographie de la répartition des établissements pharmaceutiques par zone de santé en fonction du respect des recommandations du PNLP sur le traitement de première intention de paludisme**

### 2.3.3.5. Respect des recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme

Concernant les recommandations du PNLP, lorsque l'achat se faisait sans prescription médicale, près de neuf fois sur dix (87,3%) l'antipaludique demandé n'était pas conforme. Le conseil de sept vendeurs sur dix (70,2%) n'était pas conforme. Près de deux fois sur cinq (42,1%) les prescriptions médicales n'étaient pas conformes aux recommandations du PNLP (Figures 2-6 et 2-7).

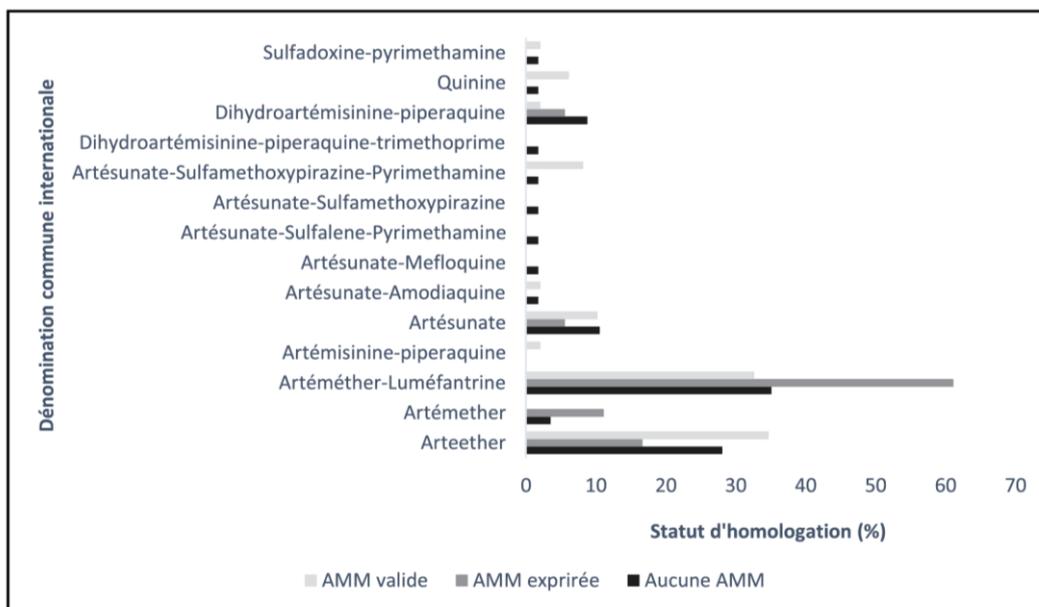


**Figure 2-8. Respect des recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme par zone de santé**

Sans ordonnance, les recommandations ont été plus respectées dans la ZS de Mont-Ngafula 1. Cependant, lorsque l'acheteur avait une ordonnance, les recommandations ont plus été respectées dans la ZS de Kikimi. La proportion des vendeurs ayant conseillé correctement les consommateurs était la plus élevée dans les ZS de N'sele et de Kikimi (Figure 2-8).

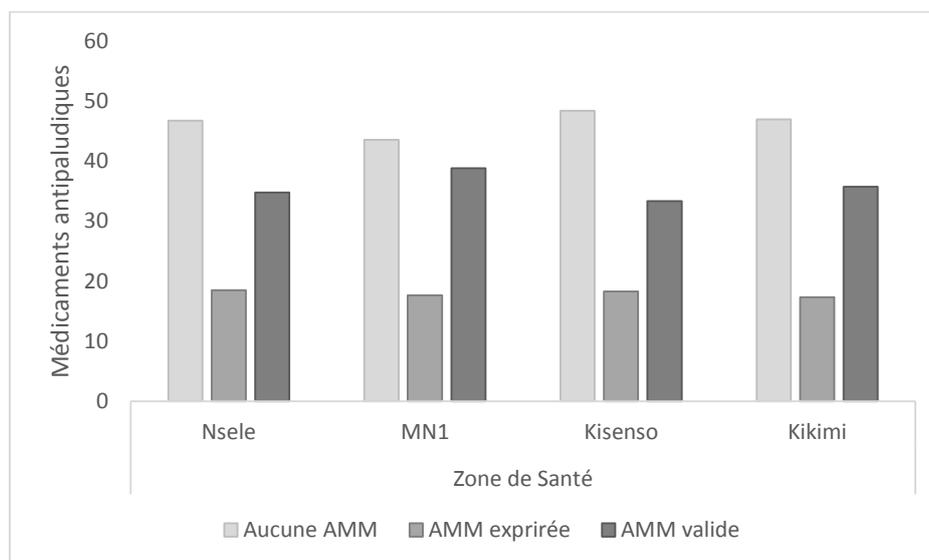
#### **2.3.3.6. Statut d'homologation des antipaludiques**

Près d'un antipaludique sur deux (46%) disponibles dans les points de ventes n'avait pas d'AMM, près de deux sur cinq (39,5%) avaient une AMM en cours de validité et trois sur vingt (14,5%) avaient une AMM expirée.



**Figure 2-9. Répartition des médicaments antipaludiques en fonction de leur statut d'homologation et de leur Dénomination Commune Internationale**

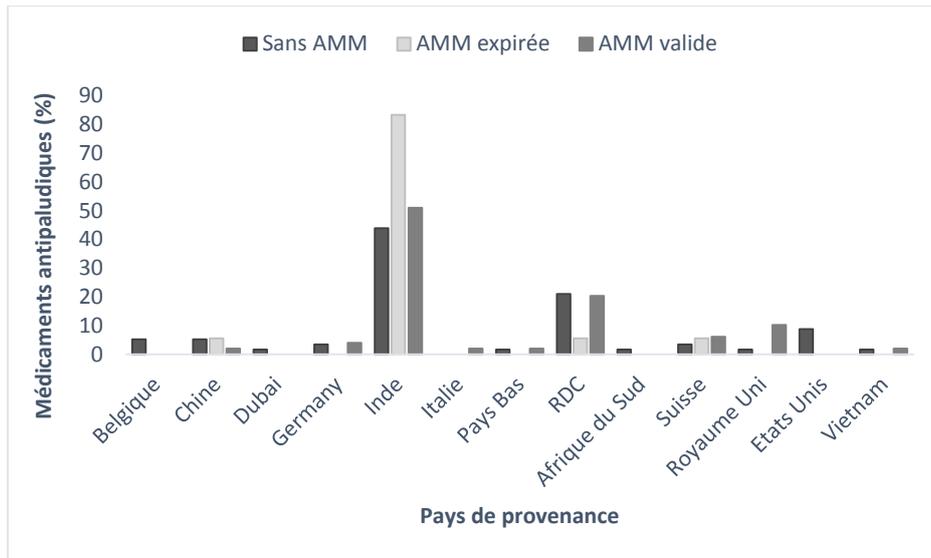
L'association Artéméthér-Luméfántrine était la plus représentée à la fois parmi les antipaludiques avec une AMM expirée et ceux sans AMM (Figure 2-9).



**Figure 2-10. Statut d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments antipaludiques par zone de santé**

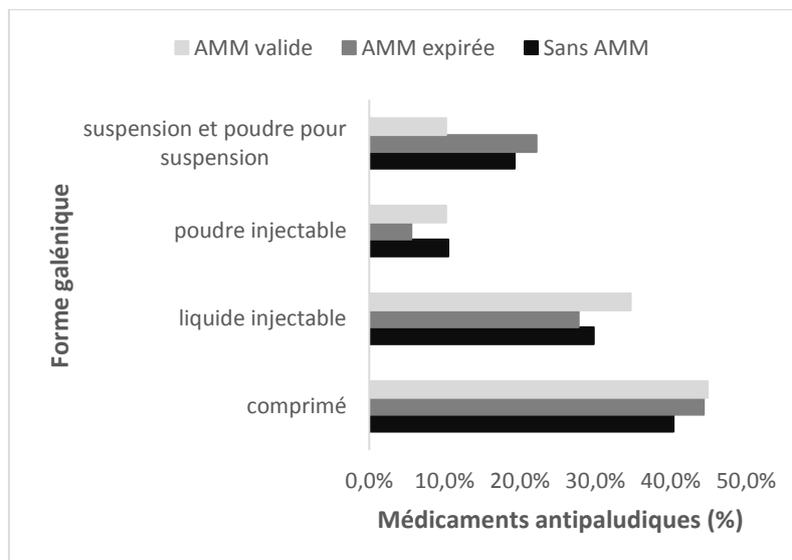
La répartition des médicaments antipaludiques en fonction de leur statut d'AMM était quasi similaire dans toutes les ZS. La ZS de N'sele présentait la plus grande proportion des médicaments antipaludiques avec AMM expirée. La ZS de Mont-Ngafula présentait la plus grande proportion des médicaments antipaludiques possédant une AMM valide.

La ZS de Kisenso présentait la plus grande proportion des médicaments antipaludiques sans AMM (Figure 2-10).



**Figure 2-11. Statut des médicaments antipaludiques en fonction du pays de provenance**

En se basant sur les pays de provenance mentionnés sur les emballages des médicaments antipaludiques (Figure 2-11), l'Inde est le grand pourvoyeur des médicaments antipaludiques. Elle tien 43,86% de part du marché illicite.



**Figure 2-12. Statut des médicaments antipaludiques en fonction de la forme galénique**

Les comprimés et les liquides injectables ont représenté la plus grande proportion du marché illicite des médicaments antipaludéens. Les suspensions et poudres pour suspension ont représenté près de 20% du marché illicite (Figure 2-12).

## **2.3.4. DISCUSSION**

### **2.3.4.1. Existence de l'autorisation d'ouverture du Ministère de la santé**

La quasi-totalité des points de vente ne possédait pas d'autorisation d'exercer du Ministère National de la santé. Aucun point de vente ne respectait l'ensemble des normes du Ministère de la santé, conséquence du manque de respect de la procédure d'ouverture d'une pharmacie. Ce qui expose les consommateurs à des antipaludiques mal conservés, probablement détériorés avant la date de péremption (Marini Djang 'eing et al., 2015) ou tout simplement de mauvaise qualité.

Dans les pays en voie de développement (PED), le nombre de pharmacies officielles est très bas par rapport aux nombreux points de ventes en détails des médicaments. Ce qui rend l'application de la réglementation particulièrement difficile (Butt et al., 2005). Quatre aspects expliquent le manque de possession de l'autorisation du Ministère de la Santé : a) la proximité des services communaux par rapport à ceux du Ministère de la santé ; b) l'obtention de cette autorisation n'est pas une contrainte à l'exercice de la pharmacie. La régularisation après ouverture n'est nullement sanctionnée ; c) le pharmacien est le seul habilité à posséder un établissement pharmaceutique (Ministère de Santé Publique, 2015). Plusieurs PED ont des dispositions similaires notamment le Cambodge, la Côte d'Ivoire, le Népal, le Vietnam, le Cameroun et le Liban (Francis Lowe and Montagu, 2009). A Kinshasa, seulement 11,6% de propriétaires sont des pharmaciens (Nkoli Mandoko et al., 2018b). Les autres propriétaires non pharmaciens ne peuvent obtenir cette autorisation ; d) les contrôles des services communaux sont fréquents, contrairement à ceux du Ministère de la Santé qui sont quasi inexistantes (Ministère de Santé Publique, 2016).

### **2.3.4.2. Insécurité et érosion des ravins**

#### ***Insécurité***

Les « Kuluna » sont des gangsters. Le gangstérisme urbain fait allusion aux bandes organisées de jeunes souvent sans emploi qui vivent dans des quartiers précaires caractérisés par la promiscuité. Ils sont auteurs des actes de destruction méchante, de la violence et du vol simple et qualifié (Kuna Maba and Mavakala, 2015). La ZS de Kisenso était la plus exposée à cette insécurité augmentant d'intensité aux mêmes heures que l'apparition de la fièvre palustre, qui est souvent vespérale. La recherche des antipaludiques est fortement perturbée de peur de se faire agresser. Il s'en suit un retard de prise en charge qui favorise l'aggravation de la maladie pouvant aller jusqu'à des complications.

## ***Accessibilité***

Les érosions n'ont épargné aucune ZS, celle de Kisenso ayant été la plus touchée.

Dans de nombreuses villes africaines, la croissance urbaine a conduit très souvent à une grave érosion des ravins (Makanzu Imwangana et al., 2014). Ce phénomène est également observé dans la haute ville de Kinshasa (Wouters and Wolff, 2010), où entre 1970 et 2010, le nombre de ravins a plus que doublé passant de 140 à plus de 300 (Kayembe Wa Kayembe and Wolff, 2015). Cette augmentation a eu des retombées socio-économiques catastrophiques, notamment l'enclavement de certains quartiers, la destruction des routes, des habitations (Kayembe Wa Kayembe and Wolff, 2015) et des infrastructures y compris des établissements pharmaceutiques.

Les populations à faibles revenus sont les plus affectées par l'accès limité aux antipaludiques à cause des ravins. Elles habitent des quartiers spontanés sur des terrains sensibles à l'érosion ravissante, et ce nonobstant l'interdiction d'urbanisation de ces zones par les plans d'aménagement (Kayembe Wa Kayembe, 2012). Dans la commune de Mont Ngafula 10 ravins se sont creusés dans les quartiers spontanés d'habitat pauvre et non équipés (Kayembe Wa Kayembe and Wolff, 2015).

### **2.3.4.3. Profil des vendeurs**

Dans deux cas sur cinq (41,2%) le vendeur n'avait soit aucune formation médicale soit aucune instruction. De nombreux vendeurs de médicaments n'ont que très peu d'éducation formelle et n'ont que peu ou pas de formation professionnelle. La plupart des personnes ayant suivi une formation sont souvent absentes des pharmacies (Nkoli Mandoko et al., 2018b), observation faite également dans d'autres PED (Kafle et al., 1992; Rabbani et al., 2001; Stenson et al., 2001). La ZS de Kisenso comprend la plus grande proportion de vendeurs soit sans formation médicale soit sans instruction, alors que la ZS de Mont Ngafula 1 renferme la plus grande proportion de vendeurs ayant la formation d'infirmier. Ceci s'explique par l'organisation socio-spatiale de ces deux communes qui sont différentes. Kisenso est une commune habitée par une population pauvre (De Herdt and Marysse, 2006) avec un bas niveau d'instruction pendant que dans la ZS de Mont Ngafula 1 les quartiers spontanés pauvres sont situés sur de fortes pentes (>12%), en aval des quartiers des classes aisées et moyennes (Kayembe Wa Kayembe and Wolff, 2015) ayant un haut niveau d'instruction où sont concentrés les établissements pharmaceutiques.

Le profil inadéquat de la plupart des vendeurs de médicaments est la conséquence de la pénurie de Pharmaciens diplômés en RDC ("Conférence Internationale des Ordres de Pharmaciens

Francophones,” 2015). Face à cette situation qui touche plusieurs PED (Francis Lowe and Montagu, 2009), certains pays de l’Afrique subsaharienne ont opté pour le transfert de tâches, qui consiste en la délégation des tâches des prestataires de santé plus qualifiés vers de moins qualifiés (Babigumira et al., 2009; Mdege et al., 2013). Certains chercheurs ont recommandé de renforcer la capacité des vendeurs des médicaments non pharmaciens (Goodman et al., 2007; Laing, 2001). Ces différentes approches ne sont pas encore intégrées dans le secteur privé de la vente en détail des médicaments en RDC.

#### **2.3.4.4. Distance entre le ménage du consommateur et le lieu de vente**

La concentration des points de vente à 68,9% sur un axe routier principal ou secondaire démontre d’une disparité responsable de « déserts pharmaceutiques » et « déserts de médicaments » dans les quartiers éloignés de ces axes. Les termes « désert pharmaceutique » et « désert des médicaments », inventés par Qato (Qato et al., 2014) et Amstislavski (Amstislavski et al., 2012), évoquent respectivement des zones géographiques ayant un accès limité à des pharmacies de proximité et une faible disponibilité des médicaments essentiels. L’accessibilité géographique est un facteur déterminant de l’accès aux médicaments au même titre que les facteurs économiques. Elle peut affecter l’aptitude du patient notamment âgé à respecter ses prescriptions même en l’absence de barrières économiques (Norris et al., 2014). L’accessibilité géographique peut également produire deux effets totalement opposés. L’abondance de l’offre de services de santé génère une promptitude à leur utilisation, ce qui est appelé une demande induite par le fournisseur. A l’opposé, lorsque l’offre est faible, la région peut être soumise à une demande dite de suppression des fournisseurs (Rice and Smith, 2001). La répartition spatiale inégale des services des soins de santé s’observe à la fois dans les PED (Abolhallaje et al., 2014; Kumar, 2004) et dans les pays industrialisés (Houghton, 2005; Norris et al., 2014; Perez and Decoupigny, 2009).

#### **2.3.4.5. Respect des recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme**

Selon les recommandations du PNLN, en cas de paludisme simple à *Plasmodium falciparum*, les dérivés d’artémisinine sous forme d’association combinée à base d’artémisinine (ACT) sont donnés en première intention. En deuxième intention il est recommandé de donner soit une autre thérapie combinée à base d’artémisinine soit la quinine associée à un antibiotique (avec une activité antipaludique) (Nkoli Mandoko et al., 2018b). La quinine est également donnée en cas de contre-indication des dérivés d’artémisinine. (Situakibanza, 2016).

La pratique de l'automédication a fortement réduit le respect des recommandations du PNLP, la demande de près de 87,3% d'acheteurs sans prescription médicale allait à l'encontre de ces recommandations. Le conseil des vendeurs a permis de réduire ce non-respect à 70,2% et les prescriptions médicales à 42,1%.

Dans les PED, les grandes lacunes du secteur formel de la santé encouragent l'automédication (Syhakhang et al., 2001), surtout que la plupart des médicaments peuvent être achetés sans ordonnance (Greenhalgh, 1987; van der Geest, 1987). Dans ce contexte de ressources limitées, tirer profit de l'automédication exige de l'accompagner par des conseils appropriés. Ces derniers doivent être dispensés par le vendeur des médicaments qui constitue le premier recours des soins de santé, notamment dans un environnement où l'automédication est la norme (Haider and Thaver, 1995). Par conséquent, les connaissances et les pratiques des vendeurs de médicaments deviennent essentielles (Butt et al., 2005). Une expérience menée au Malawi a démontré que la présence d'un prestataire qualifié du secteur pharmaceutique a significativement augmenté l'accès aux médicaments antipaludiques recommandés dans les centres de santé (Babigumira et al., 2017). Une telle amélioration serait probablement observée dans les points de vente privés s'il y avait plus des prestataires qualifiés.

#### **2.3.4.6. Homologation des antipaludiques par l'Autorité Nationale de Réglementation**

Près de la moitié (46%) des antipaludiques provenait du marché illicite. L'association Artémether-Luméfántrine, qui est recommandée en première intention, en représentait la plus grande part. Ce marché, favorisant la circulation de médicaments falsifiés, compromet fortement les efforts relatifs à la réduction de la mortalité due au paludisme, surtout chez les enfants de moins de 5 ans.

La particularité des PED est la faible capacité de réglementation. Leurs gouvernements ne disposent pas de ressources humaine et financière, ni d'un cadre réglementaire et judiciaire adéquat pour l'application de cette réglementation (Kumaranayake, 1997; Kumaranayake et al., 2000). La faible fréquence des inspections et le manque de coercition des sanctions (Brugha and Zwi, 1999; Butt et al., 2005; Chuc and Tomson, 1999; Goodman et al., 2007) ont favorisé un marché anarchique et souvent illégal de médicaments généralement sans ordonnance par un personnel sans compétence (Chuc and Tomson, 1999; Esimone et al., 2007; Goodman et al., 2007; Kamat and Nichter, 1998).

### **2.3.5. CONCLUSION**

L'accès aux antipaludiques en TPU de Kinshasa est influencé notamment par le désert des pharmacies imposant une longue marche pour atteindre un point de vente. Une situation aggravée par les érosions et une insécurité importante aux mêmes heures que l'apparition de la fièvre palustre. Ces points de vente, dans la majorité des cas non autorisés, ne respectent pas les normes du Ministère de la Santé et sont tenus par des prestataires souvent non qualifiés. Le manque de prescription médicale augmente le risque d'achat d'un antipaludique non recommandé par le PNLP, probablement détériorés avant la date de péremption suite à une mauvaise conservation. Ces antipaludiques, dans un cas sur deux proviennent d'un marché illicite, ce qui installe le doute sur leur qualité et leur efficacité thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abolhallaje, M., Mousavi, S.M., Anjomshoa, M., Nasiri, A.B., Seyedin, H., Sadeghifar, J., Aryankhesal, A., Vasokolaei, G.R., Nasiri, M.B., 2014. Assessing Health Inequalities in Iran: A Focus on the Distribution of Health Care Facilities. *Glob J Health Sci* 6, 285–291. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n4p285>
- ACTwatch, 2017. Résultats de l'enquête points de vente antipaludiques au Katanga et à Kinshasa.
- ACTwatch Group, Mpanya, G., Tshefu, A., Likwela, J.L., 2017. The malaria testing and treatment market in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, 2013. *Malar. J.* 16, 94. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1659-x>
- Amstislavski, P., Matthews, A., Sheffield, S., Maroko, A.R., Weedon, J., 2012. Medication deserts: survey of neighborhood disparities in availability of prescription medications. *Int J Health Geogr* 11, 48. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-11-48>
- Archer, J., Mpanya, G., Poyer, S., Tshefu, A., Onema, W., Ciesla, J., Losimba Likwela, J., Vasireddy, V., Duff, K., Littrell, M., 2014. Trends in availability of malaria medicines and diagnostics in Kinshasa, DR Congo from 2009 to 2013.
- Babigumira, J.B., Castelnuovo, B., Lamorde, M., Kambugu, A., Stergachis, A., Easterbrook, P., Garrison, L.P., 2009. Potential impact of task-shifting on costs of antiretroviral therapy and physician supply in Uganda. *BMC Health Services Research* 9, 192. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-192>
- Babigumira, J.B., Lubinga, S.J., Jenny, A.M., Larsen-Cooper, E., Crawford, J., Matemba, C., Stergachis, A., 2017. Impact of pharmacy worker training and deployment on access to essential medicines for children under five in Malawi: a cluster quasi-experimental evaluation. *BMC Health Serv Res* 17. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2530-7>
- Barroy, H., André, F., Mayaka, S.M.N., Samaha, H.N., 2014. Investing in universal health coverage : opportunities and challenges for health financing in the Democratic Republic of Congo (No. 103444). The World Bank.
- Brugha, R., Zwi, A.B., 1999. Sexually transmitted disease control in developing countries: the challenge of involving the private sector. *Sex Transm Infect* 75, 283–285.
- Butt, Z.A., Gilani, A.H., Nanan, D., Sheikh, A.L., White, F., 2005. Quality of pharmacies in Pakistan: a cross-sectional survey. *Int J Qual Health Care* 17, 307–313. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzi049>

- Chuc, N.T., Tomson, G., 1999. "Doi moi" and private pharmacies: a case study on dispensing and financial issues in Hanoi, Vietnam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55, 325–332.
- Coene, J., 1993. Malaria in urban and rural Kinshasa: the entomological input. *Med Vet Entomol* 7, 127–37.
- Conférence Internationale des Ordres de Pharmaciens Francophones, 2018. Ordre des pharmaciens de la République Démocratique du Congo. URL <http://www.ciopf.org/Fiches-des-pays/Congo-Rep.-Dem>.
- Conférence Internationale des Ordres de Pharmaciens Francophones [WWW Document], 2015. URL <http://www.ciopf.org/Fiches-des-pays/Congo-Rep.-Dem>. (accessed 10.22.18).
- De Herdt, T., Marysse, S., 2006. Mesurer l'impact du fonds social urbain. Analyse comparée de l'évolution socio-économique des communes de Kisenso et de Kimbasenke de 2002 à 2005.
- Esimone, C.O., Nworu, C.S., Udeogaranya, O.P., 2007. Utilization of antimicrobial agents with and without prescription by out-patients in selected pharmacies in South-eastern Nigeria. *Pharm World Sci* 29, 655–660. <https://doi.org/10.1007/s11096-007-9124-0>
- Ferrari, G., Ntuku, H.M., Schmidlin, S., Diboulo, E., Tshefu, A.K., Lengeler, C., 2016. A malaria risk map of Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Malar. J.* 15, 27. <https://doi.org/10.1186/s12936-015-1074-8>
- Francis Lowe, R., Montagu, D., 2009. Legislation, regulation, and consolidation in the retail pharmacy sector in low-income countries. *Southern Medical Review* 2.
- Goodman, C., Kachur, S.P., Abdulla, S., Bloland, P., Mills, A., 2007. Drug shop regulation and malaria treatment in Tanzania--why do shops break the rules, and does it matter? *Health Policy Plan* 22, 393–403. <https://doi.org/10.1093/heapol/czm033>
- Greenhalgh, T., 1987. Drug prescription and self-medication in India: an exploratory survey. *Soc Sci Med* 25, 307–318.
- Haider, S., Thaver, I.H., 1995. Self medication or self care: implication for primary health care strategies. *J Pak Med Assoc* 45, 297–298.
- Houghton, F., 2005. Hiding the evidence: The state and spatial inequalities in health in Ireland. *Irish Geography* 38, 96–106. <https://doi.org/10.1080/00750770509555852>
- Kafle, K.K., Gartoulla, R.P., Pradhan, Y.M., Shrestha, A.D., Karkee, S.B., Quick, J.D., 1992. Drug retailer training: experiences from Nepal. *Soc Sci Med* 35, 1015–1025.
- Kamat, V.R., Nichter, M., 1998. Pharmacies, self-medication and pharmaceutical marketing in Bombay, India. *Soc Sci Med* 47, 779–794.

- Karch, S., Asidi, N., Manzambi, Z., Salaun, J., 1992. The Anopheles fauna and the transmission of human malaria in Kinshasa (Zaire) (in French). *Bull Soc Pathol Exot* 85, 304–9.
- Kayembe Wa Kayembe, M., 2012. Les dimensions socio-spatiales de l'érosion ravinante intra-urbaine dans une ville tropicale humide: le cas de Kinshasa (R.D. Congo). Université Libre de Bruxelles, Bruxelles.
- Kayembe Wa Kayembe, M., De Maeyer, M., Wolff, E., 2009. Cartographie de la croissance urbaine de Kinshasa (R.D. Congo) entre 1995 et 2005 par télédétection satellitaire à haute résolution. *Belgeo. Revue belge de géographie* 439–456. <https://doi.org/10.4000/belgeo.7349>
- Kayembe Wa Kayembe, M., Wolff, E., 2015. Contribution de l'approche géographique à l'étude des facteurs humains de l'érosion ravinante intra-urbaine à Kinshasa (R.D. Congo). *Geo-Eco-Trop* 39, 119–138.
- Kumar, N., 2004. Changing geographic access to and locational efficiency of health services in two Indian districts between 1981 and 1996. *Soc Sci Med* 58, 2045–2067. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2003.08.019>
- Kumaranayake, L., 1997. The Role of Regulation: Influencing Private Sector Activity Within Health Sector Reform. *Journal of International Development* 9, 641–649. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1328\(199706\)9:4<641::AID-JID473>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1328(199706)9:4<641::AID-JID473>3.0.CO;2-8)
- Kumaranayake, L., Mujinja, P., Hongoro, C., Mpembeni, R., 2000. How do countries regulate the health sector? Evidence from Tanzania and Zimbabwe. *Health Policy Plan* 15, 357–367.
- Kuna Maba, G., Mavakala, K., 2015. Le phénomène Kuluna à Kinshasa: Evolution et stratégies de jugule de la criminalité en bande organisée en milieu urbain, illustrée. ed. Editions universitaires europeennes EUE.
- Laing, R., 2001. Ten recommendations to improve use of medicines in developing countries. *Health Policy and Planning* 16, 13–20.
- Loizzo, C., 2012. Espaces et territoires du paludisme [WWW Document]. URL <http://geoconfluences.ens-lyon.fr/doc/transv/sante/SanteDoc.htm> (accessed 3.24.19).
- Makanzu Imwangana, F., Dewitte, O., Ntombi, M., Moeyersons, J., 2014. Topographic and road control of mega-gullies in Kinshasa (DR Congo). *Geomorphology* 217, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.geomorph.2014.04.021>

- Marini Djang 'eing, R., Tshilombo, K., Habyalimana, V., Dispas, A., Liégeois, S., Yemoa, A., Hubert, P., 2015. Falsification des médicaments en milieu périurbain : triste réalité, Presses agronomiques de Gembloux. ed. Gembloux.
- Mdege, N.D., Chindove, S., Ali, S., 2013. The effectiveness and cost implications of task-shifting in the delivery of antiretroviral therapy to HIV-infected patients: a systematic review. *Health Policy Plan* 28, 223–236. <https://doi.org/10.1093/heapol/czs058>
- Ministère de la Santé Publique, 2012. Revue du Programme Paludisme. Ministère de la Santé Publique, Kinshasa.
- Ministère de Santé Publique, 2017. Communiqué du Ministère de la Santé.
- Ministère de Santé Publique, 2016. Plan National de Développement Sanitaire 2016 - 2020 : vers la couverture sanitaire universelle, RDC.
- Ministère de Santé Publique, 2015. Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/SP/010/CPH/OMP/2015 du 28 septembre 2015 modifiant et complétant l'Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/ S/AJ/01 du 14 mars 2000 portant conditions d'octroi des autorisations d'ouverture et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques.
- Ministère de Santé Publique, 2011. Rapport narratif: Profil pharmaceutique de la République Démocratique du Congo 2011, RDC. Kinshasa, Congo (République démocratique du).
- Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité, Ministère de Santé Publique, 2014. Enquête Démographique et de Santé (EDS-RDC) 2013-2014, RDC.
- Nkoli Mandoko, P., Sinou, V., Moke Mbongi, D., Ngoyi Mumba, D., Kahunu Mesia, G., Losimba Likwela, J., Bi Shamamba Karhemere, S., Muepu Tshilolo, L., Tamfum Muyembe, J.-J., Parzy, D., 2018a. Access to artemisinin-based combination therapies and other anti-malarial drugs in Kinshasa. *Med Mal Infect* 48, 269–277. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.003>
- Nkoli Mandoko, P., Sinou, V., Moke Mbongi, D., Ngoyi Mumba, D., Kahunu Mesia, G., Losimba Likwela, J., Bi Shamamba Karhemere, S., Muepu Tshilolo, L., Tamfum Muyembe, J.-J., Parzy, D., 2018b. Access to artemisinin-based combination therapies and other anti-malarial drugs in Kinshasa. *Med Mal Infect* 48, 269–277. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.003>
- Norris, P., Horsburgh, S., Sides, G., Ram, S., Fraser, J., 2014. Geographical access to community pharmacies in New Zealand. *Health Place* 29, 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2014.07.005>

- Perez, S., Decoupigny, F., 2009. A new analysis of access to healthcare reveals disparities in a cross-border population of the southern european alps.
- Programme National de Lutte contre le Paludisme, 2012. Directives nationales de traitement du paludisme en République Démocratique du Congo. Ministère de Santé Publique, Kinshasa.
- Qato, D.M., Daviglius, M.L., Wilder, J., Lee, T., Qato, D., Lambert, B., 2014. “Pharmacy deserts” are prevalent in Chicago’s predominantly minority communities, raising medication access concerns. *Health Aff (Millwood)* 33, 1958–1965. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.1397>
- Rabbani, F., Cheema, F.H., Talati, N., Siddiqui, S., Syed, S., Bashir, S., Zuberi, L.Z., Shamim, A., Mumtaz, Q., 2001. Behind the counter: pharmacies and dispensing patterns of pharmacy attendants in Karachi. *J Pak Med Assoc* 51, 149–153.
- Rice, N., Smith, P., 2001. Ethics and geographical equity in health care. *J Med Ethics* 27, 256–261. <https://doi.org/10.1136/jme.27.4.256>
- Roll Back Malaria, 2018. What is Malaria | Roll Back Malaria [WWW Document]. URL <https://endmalaria.org/about-malaria/what-is-malaria> (accessed 11.14.18).
- Situakibanza, 2016. Quoi de neuf dans la lutte contre le paludisme en République Démocratique du Congo depuis 2014? What is new in the fight against malaria in the Democratic Republic of the Congo since 2014? *Ann. Afr. Med.* 9, 2319–20.
- Stenson, B., Syhakhang, L., Eriksson, B., Tomson, G., 2001. Real world pharmacy: assessing the quality of private pharmacy practice in the Lao People’s Democratic Republic. *Soc Sci Med* 52, 393–404.
- Syhakhang, L., Stenson, B., Wahlström, R., Tomson, G., 2001. The quality of public and private pharmacy practices. A cross sectional study in the Savannakhet province, Lao PDR. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 57, 221–227.
- United Nations, 2017. World Population Prospects - Population Division [WWW Document]. URL <https://population.un.org/wpp/> (accessed 11.14.18).
- van der Geest, S., 1987. Self-care and the informal sale of drugs in south Cameroon. *Soc Sci Med* 25, 293–305.
- WHO, 2018. World malaria report 2018 [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/> (accessed 12.24.18).

WHO, 2014. Indice de disponibilité et de capacité opérationnelle des services (SARA) [WWW Document]. URL

<http://apps.who.int/healthinfo/systems/datacatalog/index.php/catalog/54/overview>  
(accessed 11.14.18).

Wouters, T., Wolff, E., 2010. Contribution à l'analyse de l'érosion intra-urbaine à Kinshasa (R.D.C.). *Belgeo. Revue belge de géographie* 293–314.

<https://doi.org/10.4000/belgeo.6477>

### **3. QUALITE ET CONDITIONS DE CONSERVATION DES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINHASA**

#### **3.1. AVANT-PROPOS**

Ce chapitre présente les résultats de trois enquêtes et du contrôle qualité des échantillons des médicaments antipaludiques réalisé dans une zone de santé située en territoires périurbains de Kinshasa. Les deux premières enquêtes ont déterminé les médicaments antipaludiques les plus utilisés moyennant une enquête ménage et une autre auprès des vendeurs des pharmacies privées, tandis que la troisième a décrit les conditions de conservation des médicaments dans les pharmacies privées en référence aux règles locales de conformité relatives aux bonnes pratiques de fabrication et de stockage des médicaments.

Le principal critère ayant milité en faveur du choix des pharmacies privées est la disponibilité des médicaments antipaludiques qui était représentative par rapport à d'autres lieux de prestation de services publics tout comme privés (Hôpital, centre de santé, poste de santé, etc.). Le contrôle qualité a concerné les médicaments antipaludiques les plus utilisés mais également enregistrés par l'autorité nationale de réglementation, avec une autorisation de mise sur le marché valide ou expirée.

Les conditions de conservations observées ont été comparées aux normes édictées par l'autorité nationale de réglementation.

Ce chapitre est constitué par l'article intitulé : « **Quality of antimalarials in Kinshasa peri-urban areas with regards to the local pharmaceutical legislation and regulation** » publié le 15 octobre 2019 dans le journal **International Health** (Juillet 2019).

## 3.2. QUALITY OF ANTIMALARIALS IN KINSHASA PERI-URBAN AREAS WITH REGARDS TO THE LOCAL PHARMACEUTICAL LEGISLATION AND REGULATION

### Quality of antimalarials in Kinshasa peri-urban areas with regards to the local pharmaceutical legislation and regulation

Don Jethro Mavungu Landu<sup>a,b,\*</sup>, Michel Frédéric<sup>a</sup>, Joseph Manzambi Kuwekita<sup>c,d</sup>, Christian Bongo-Pasi Nswe<sup>e</sup>, JK Mbinze<sup>f</sup>, Sophie Liégeois<sup>g</sup>, Nicodème Kalenda Tshilombo<sup>g,h</sup>, Mineze Kwete Minga<sup>i</sup>, Patient Ciza Hamuli<sup>f,g</sup>, Philippe Hubert<sup>g</sup>, Roland Marini [Djang'eing'a](#)<sup>g,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Pharmacognosy, CIRM, Department of Pharmacy, Liege University, Liege - 4000, Belgium; <sup>b</sup> Ecole Régionale Postuniversitaire d'Aménagement et de Gestion intégrée des Forêts et Territoires tropicaux, University of Kinshasa, Kinshasa - 10, Democratic Republic of Congo; <sup>c</sup> Department of Public Health Sciences, Liege University, Liege - 4000, Belgium; <sup>d</sup> Community Health Section, Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa, Kinshasa - 10, Democratic Republic of Congo; <sup>e</sup> Faculty of Public health, Université des Sciences et des Technologies de Lodja, Sankuru - 83, Democratic Republic of Congo; <sup>f</sup> Laboratory of Drug Analysis, Department of Galenic Pharmacy and Drug Analysis, University of Kinshasa, Kinshasa - 10, Democratic Republic of Congo; <sup>g</sup> Laboratory of Analytical Pharmaceutical Chemistry, CIRM, Department of Pharmacy, Liege University, Liège - 4000, Belgium; <sup>h</sup> Laboratory of Chromatography, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Kinshasa, Kinshasa - 10, Democratic Republic of Congo; <sup>i</sup> Advanced School of Translation and Interpretation, Université Pédagogique Nationale, Kinshasa - 10, Democratic Republic of Congo.

#### Abstract:

**Background:** In the context of old pharmaceutical legislation and regulations not adapted to current realities, the aim of the present study was to evaluate the existing pharmaceutical system in peri-urban areas of Kinshasa.

**Methods:** A prospective study was carried out during the period of 2016 to 2018. The most used antimalarial medicines were identified through household and pharmaceutical establishment surveys. The samples of the obtained medicines were assayed with generic separation methods using the high-performance liquid chromatography technique coupled to a diode-array detector. The registration status was checked for 126 antimalarial brand-names. A characterisation was carried out in 196 pharmaceutical establishments on the basis of standards set out by the Ministry of Health.

**Results:** Of the 75 samples assayed, 19% (14/75) were non-compliant. Of the 124 brand-names, 46.0% (57/124) were unlicensed and 14.5% (18/124) had an expired license. Of the 196 pharmaceutical establishments, only two 1.0% (2/196) had an authorization to practice, none of them met all the ministry of health minimum standards, 24.5% (48/196) met the World Health Organisation Guidelines for the Storage of Essential Medicines and Other Health Commodities.

**Conclusion:** More resources should be mobilized to apply regulator sanctions.

**Keywords:** CHARACTERISTICS OF PHARMACIES, DEMOCRATIC REPUBLIC OF CONGO, KINSHASA, PERI-URBAN AREAS, PHARMACEUTICAL LEGISLATION AND REGULATION, QUALITY OF ANTIMALARIALS

### **3.2.1. INTRODUCTION**

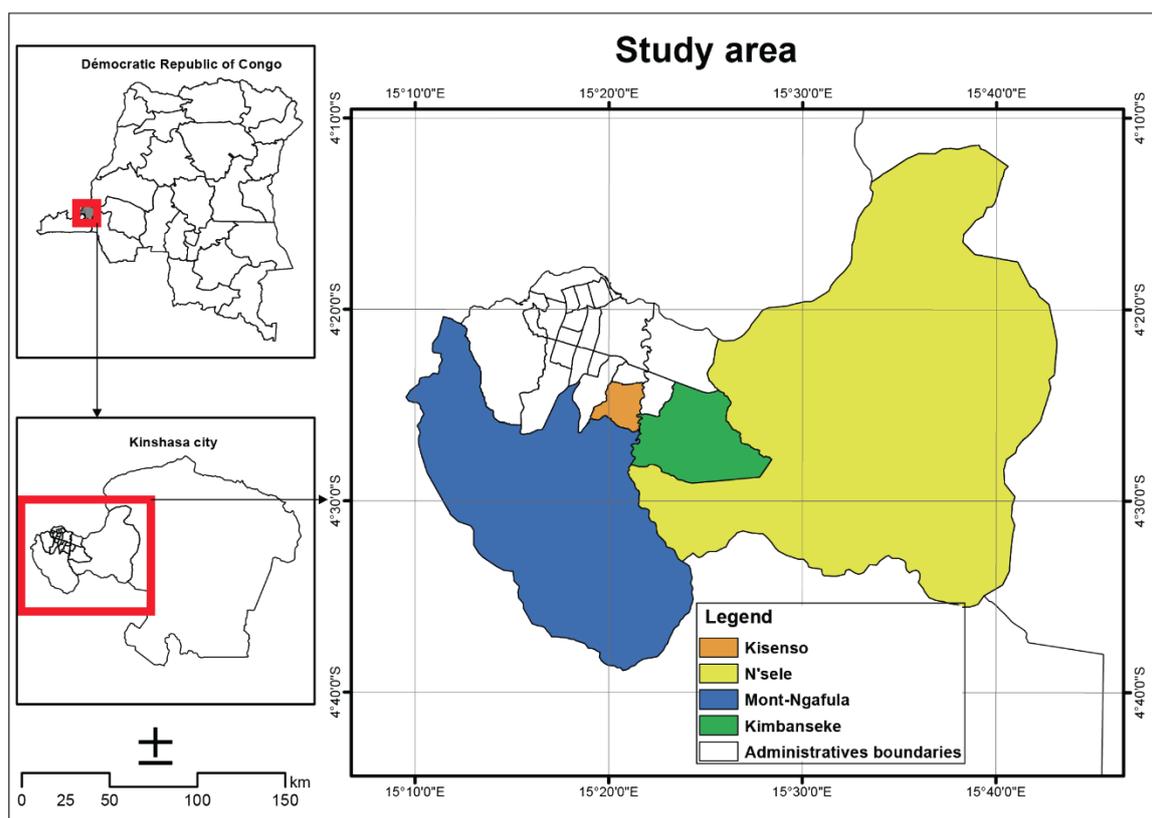
The alarming proliferation of poor-quality medicines is a real public health concern.<sup>1</sup> The fight against this scourge was initially faced with the difficulty of finding a unanimous definition for the concept of poor-quality medicine. Three definitions have been adopted since May 2017 by the World Health Organization (WHO): (i) Substandard medical products also called “out of specification”: these are authorized medical products that fail to either meet their quality standards or their specifications, or both; (ii) Unregistered/unlicensed medical products: Medical products that have not undergone evaluation and/or approval by the national or regional regulatory authority for the market in which they are marketed/distributed or used, subject to permitted conditions under national or regional regulation and legislation; (iii) Falsified medical products: Medical products that deliberately/fraudulently misrepresent their identity, composition or source.<sup>2</sup> The falsified medicines may either contain no active ingredient, or an inappropriate active ingredient, or at least the appropriate active ingredient but at a dosage outside the specification range. They are sometimes contaminated with bacteria and may also contain unknown impurities or toxic chemicals. They promote the development of antimicrobial resistance and medicine-resistant infections.<sup>2,3</sup> Falsification affects all categories of medicines.<sup>3,4</sup> However, antimalarials and antibiotics are the most often reported as substandard or falsified medical products.<sup>5,6</sup> This situation is linked to a wide use of these two categories of medicines in both urban and peri-urban areas in sub-Saharan Africa.<sup>1</sup> In many developing countries in Africa, substandard or falsified medicines are estimated to account for more than 30% of medicines in circulation.<sup>7</sup> This proportion can be up to 80% in some countries.<sup>1</sup> In the Democratic Republic of Congo (DRC), some laws and regulations are no longer appropriate and do not allow an adequate response to the current challenges in the pharmaceutical sector. The informal market and the trafficking of falsified medicines concern life-threatening diseases whose medicines are the most sought-after<sup>8</sup> particularly in the DRC, in order to fight malaria.<sup>9</sup> Malaria has its highest prevalence in peri-urban areas<sup>10</sup> where the demand for antimalarials is growing exponentially. The issue related to the quality of medicine in Africa's urban and peri-urban areas has been addressed by several authors.<sup>1,8,11</sup> However, aspects directly related to the regulation enforcement have not been addressed. Thus, the purpose of the present study was to assess the existing pharmaceutical system in peri-urban

areas of Kinshasa, mainly in regard with the use of antimalarials and their quality, the proportion of unlicensed antimalarials and the characteristics of pharmaceutical establishments.

### 3.2.2. MATERIALS AND METHODS

#### 3.2.2.1. Study setting

The city of Kinshasa is built mainly on two geo-morphological sites: "the lower city" or "the plain of Kinshasa" and "the upper city" or "the hill zone".<sup>12</sup> The city has extended much more in the south and southwest than in the east. The extensions of the eastern buildings have reached the municipality of N'sele. The extensions of the south and south-west buildings have been concerned with the upper west city whose most important administrative entity is the municipality of Mont Ngafula.<sup>12,13</sup> The present prospective study, was carried out in peri-urban areas of Kinshasa, in the four municipalities as presented in Figure 3-1, during the period of February 2016 to May 2018.



Auteurs : D.J. Mavungu et J.-P. Messina N.  
Source : Shapefile RCG, octobre 2017

**Figure 3-1. Location of the study area in the peri-urban areas of Kinshasa**

The period of the study covers two particular events: Firstly, the publication in October 2016 of the 3<sup>rd</sup> edition of the Directory of the pharmaceutical products registration by the Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM),<sup>14</sup> secondly, the health sector reform was at the phase

of implementation of the Kinshasa Health Provincial Division and the Kinshasa Health Provincial Inspectorate.<sup>15</sup>

### **3.2.2.2. Sampling and data collection**

#### **Study design**

##### **- *Sampling type***

Two types of sampling were used: simple random sampling for both surveys of pharmaceutical establishments and the procurement sources for assayed antimalarials, two-stage cluster sampling for the household survey.

##### **- *General formula of sampling size***

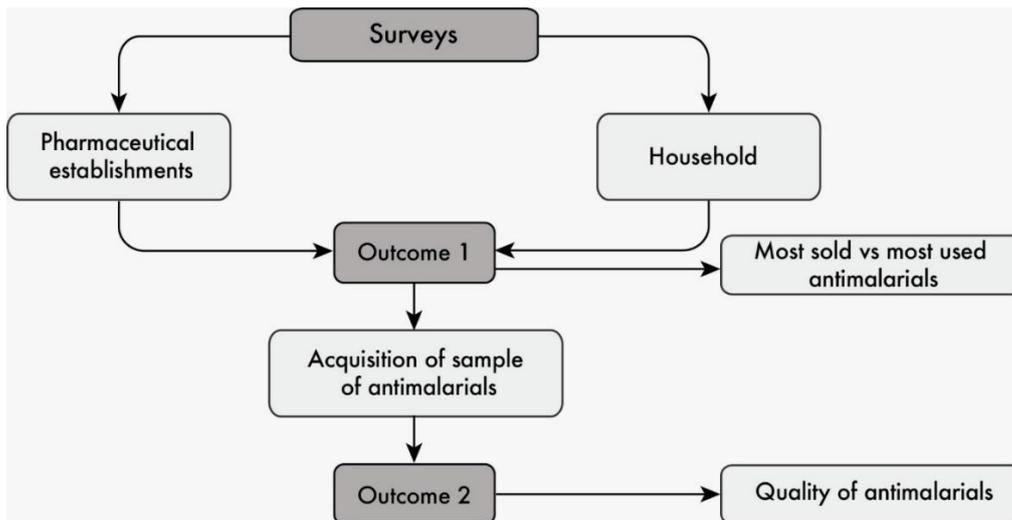
The theoretical sample size ( $N$ ) was calculated based on the following general formula:  $N = p(1-p) z^2 / E^2$  with  $p$  the prevalence,  $z$  the confidence interval and  $E$  the margin error. However, for the household survey, the cluster effect was taken into account, so the theoretical sample size ( $N$ ) was calculated based on the following formula:  $N = [p(1-p) t^2 / E^2] DEFF$  with  $t$  the confidence interval for the cluster sampling and  $DEFF$  the cluster effect.

##### **- *The investigation team***

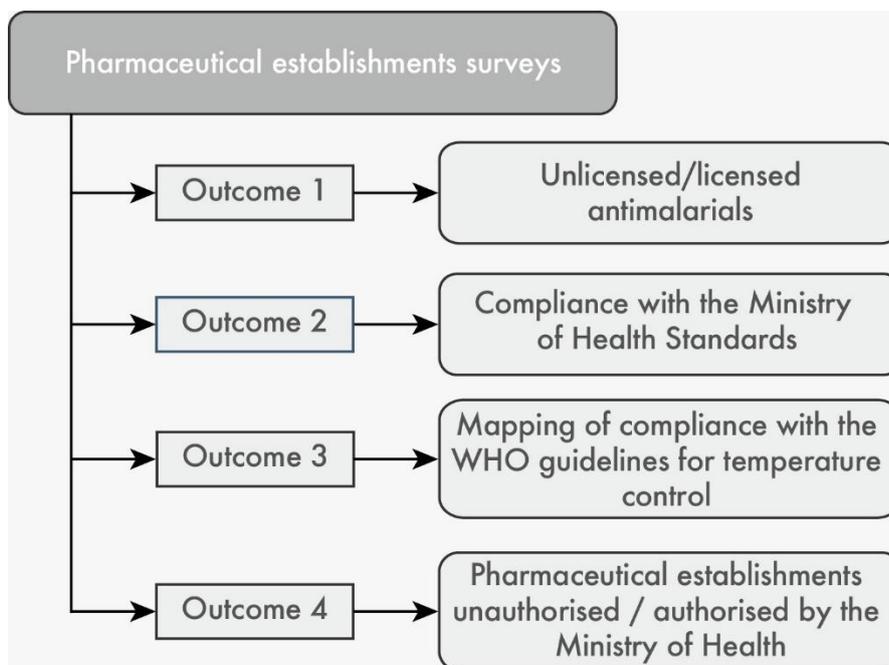
The investigation team consisted of one principle investigator, two supervisors and sixteen investigators. The principle investigator was the contact person with the political, administrative and health authorities of the study site. In addition, the principle investigator had to fully understand the purpose of the study, the languages used for the survey, the survey methods and the data collection tools. Supervisors and investigators had to have a medical background in order to help the respondents understand the questionnaire. Specific additional training related to the main objective of the study was given particularly on the survey methods and the data collection tools.

##### **- *Summary of data collection processes and expected results***

The three surveys and the outcomes are presented in Figures 2a and 2b.



*Figure 3-2.a. Scheme of two surveys conducted at the level of pharmaceutical establishments and households*



*Figure 3-2.b. Scheme of the third survey conducted at the level of pharmaceutical establishments.*

**- Inclusion and non-inclusion criteria**

At the household level, the questionnaire was administered to the household head (first target). In case of absence of the household head, the oldest member (aged 15+) of the household present at the time of the survey was interviewed.<sup>16</sup> Households which did not satisfy to these two conditions were not included. At the point of sale, the questionnaire was administered to the seller. Only private pharmacies were included in the study. In 2013, the share of the private

sector antimalarial market accounted for 97%.<sup>17</sup> Neighbourhoods with limited geographic access including erosion were not included.

### **Household survey**

#### **- *Sampling***

The most used antimalarials were identified in Mont-Ngafula, using a two-stage cluster household survey. In case the survey area was too extensive and the population of households dispersed, this kind of survey was preferred in the countries of the South.<sup>16</sup>

#### **- *Sample size***

With the prevalence of antimalarials use estimated at 38.1% ( $p = 0.38$ ),<sup>16</sup> the significance threshold was set at 5% for cluster sampling with the margin of error ( $E$ ) of 4% ( $t = 2.045$ ). The cluster effect ( $DEFF$ ) set at 1.7. The calculated sample size was 1048 households. In order to compensate for non-responders, the initial sample size was increased by 10% (1153 households).<sup>18</sup> However, during the investigation, three households refused to be interviewed with a condition that the investigators provide them with mosquito nets or antimalarials. Then, the sample size reduces to 1150 households.

#### **- *Data collection***

The questionnaire in French was translated into Lingala (the language spoken in the area of study) and were pre-tested in small areas similar to the principal area of study. Apart from socio-demographical characteristics collected in the households, questions were related to the antimalarial used at the last episode of malaria.

### **Survey of pharmaceutical establishments**

#### **- *Sampling***

Pharmacies were visited twice. For each field visit, pharmacies were counted, and random sampling applied. The first field visit was done in the municipality of Mont Ngafula (in the health area Mont Ngafula I) and was aimed at determining the most frequently sold and widely used antimalarials. The second field visit was conducted in four health areas within the municipalities (Mont Ngafula I, Kisenso, Kikimi, N'sele) and aimed at collecting information about the characteristics of both, pharmacies and antimalarials.

### **- Sample size**

Sample size at the first field visit (Sale of antimalarials): With the percentage of households resorting to pharmacies estimated at 29.3 % ( $p = 0.293$ ),<sup>16</sup> the significance threshold was set at 5% with the margin of error ( $E$ ) of 10 % ( $z = 1.96$ ), i.e. 80 pharmacies. In order to compensate for non-responders, the sample size was increased to 88.

Size at the second visit (Characterization of pharmacies): With the percentage of pharmacies complying with the minimal standards – enacted by the national drug regulatory authority – estimated at 50% ( $p = 0.5$ ). The value of 50% was generally assumed in case of unknown phenomenon. The significance threshold was fixed at 5% with the margin of error ( $E$ ) of 7% ( $z = 1.96$ ), i.e. 196 pharmacies. Since the mystery shopper survey was applied, the risk of non-response was not taken into account.

### **Data collection**

#### **- First visit to the pharmacies (Sale of antimalarials)**

The sociodemographic characteristics and information related to the most frequently sold antimalarials were collected.

#### **- The second visit to pharmacies (characterization)**

Data collection was conducted thanks to the KoBo Collect application (<https://kf.kobotoolbox.org>). This allowed the collection of geographic coordinates. The data collected were related to the characteristics of pharmacies, particularly the compliance with the DRC Health Ministry standards<sup>19</sup> and the WHO Guidelines for the Storage of Essential Medicines and Other Health Commodities,<sup>20</sup> the pharmaceutical establishments authorized to operate. The marketing authorization for antimalarials has been checked with DPM<sup>14</sup> and with the National Health Inspectorate.

### **Procurement sources for assayed antimalarials**

#### **- Sampling**

The samples were obtained using the mystery shopper approach to avoid bias in randomly selected outlets in a pre-built sample frame. It should be noted that the selection of antimalarials to be purchased (quinine or artemether-lumefantrine combination) was based on the directory

of pharmaceutical products registered and licensed by the DPM in the DRC. So, whenever the mystery shopper went to a pharmacy, he would ask for different antimalarials available in that pharmacy.

- *Sample size*

With the percentage of substandard / falsified medicines estimated at 30% ( $p = 0.3$ ),<sup>7</sup> the significance threshold was set at 5% with the margin of error ( $E$ ) of 10% ( $z = 1.96$ ), i.e. 81 samples. However, in view of the constraints, especially the available funds, only 75 samples were collected.

### **3.2.2.3. Analyses**

#### **Data analyses**

Data from the household and the first visit at the pharmacies were captured using the Census and Survey Processing System version 6.0.1 (US Census Bureau, Washington DC, USA). The data were analysed using Statistical Package for the Social Sciences version 23.0.0 (IMB, New York, USA). Data from the second visit to the pharmaceutical establishments were collected through KoBo Collect Application (A Harvard Humanitarian Initiative software based in Cambridge, Massachusetts, USA).

The mapping of the study area and the surveyed pharmaceutical establishments was performed using the software ArcGIS version 10.5 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, California, USA).

#### **Physicochemical analyses**

The quality analysis of the collected medicine samples was carried out at the Drug-testing laboratory (University of Kinshasa) and at the WHO-prequalified laboratory (Department of Pharmacy, Liege University), using generic separation methods with the high-performance liquid chromatography (HPLC) technique coupled to a diode-array detector. The physicochemical analyses consisted to identify the active ingredients, their dosage, and in some cases the pH assay of the solutions and the mass variation.

### 3.2.2.4. Ethical considerations

The study protocol was approved by the Congolese National Committee for Health Ethics (Authorization No. 016/CNES/BN/PMMF/2016 of 08/01/2016). The ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki have been observed. In accordance with the Ethical Guidelines for Research Involving Human Subjects in DRC and based on the nature of the study, the DRC National Ethics Committee for Health has authorized verbal informed consent. The investigators explained in detail the purpose of the study before collecting and recording the verbal informed consent of the participants. The participants were not exposed to any experiment since no biological samples were collected for analysis. They essentially answered a questionnaire and were not followed up after the interview. The survey questionnaire was anonymous. Thus, the study presented no risk or negative effect for the participants, on the contrary, the information provided was beneficial to them.

### 3.2.3. RESULTS

#### 3.2.3.1. Interviews and desk reviews

Before investigating, in addition to the desk review of the narrative reports several interviews were held with the Director of General Inspectorate of Health, the Provincial Medical Inspector and the Chief Medical Officer of Kinshasa Provincial Division. It was noticed that the quality of the medicine in Kinshasa depends very much on the legislation and regulations in force. The entire country is also concerned.

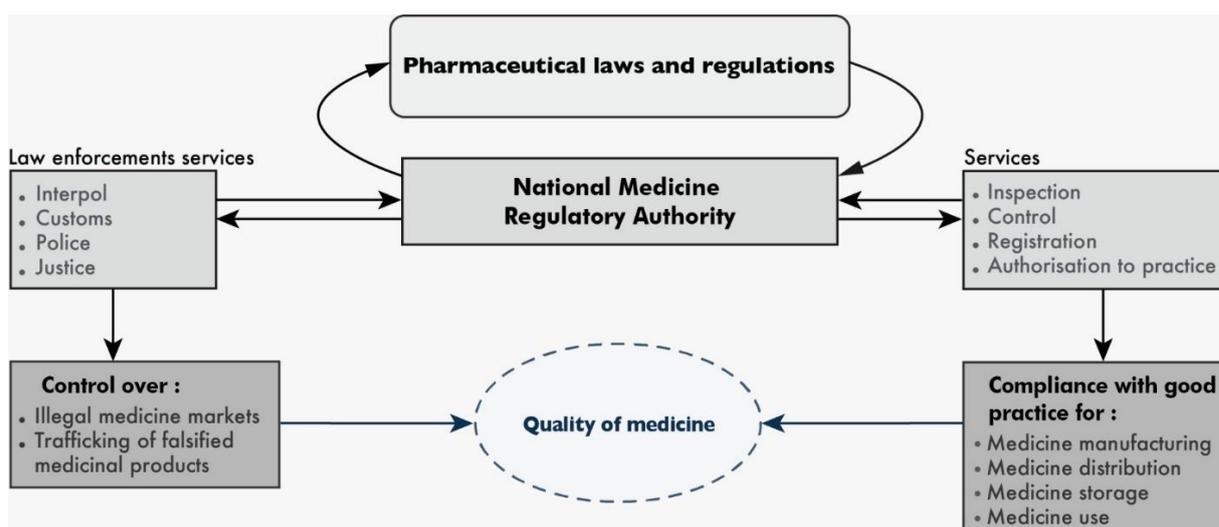
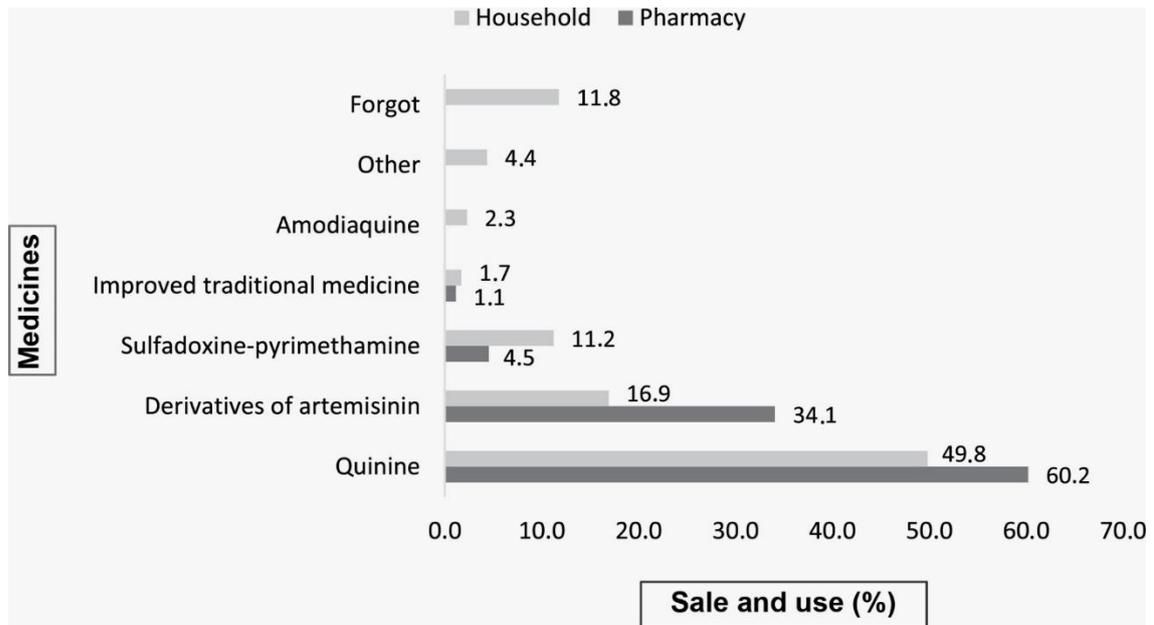


Figure 3-3. Conceptual framework of factors influencing the quality of medicines.

A conceptual framework (Figure 3-3) presents the various aspects resulting from implementation of legislative and regulatory texts and that ultimately have an influence on the quality of medicines.

### **3.2.3.2. The best-selling and most consumed antimalarials**

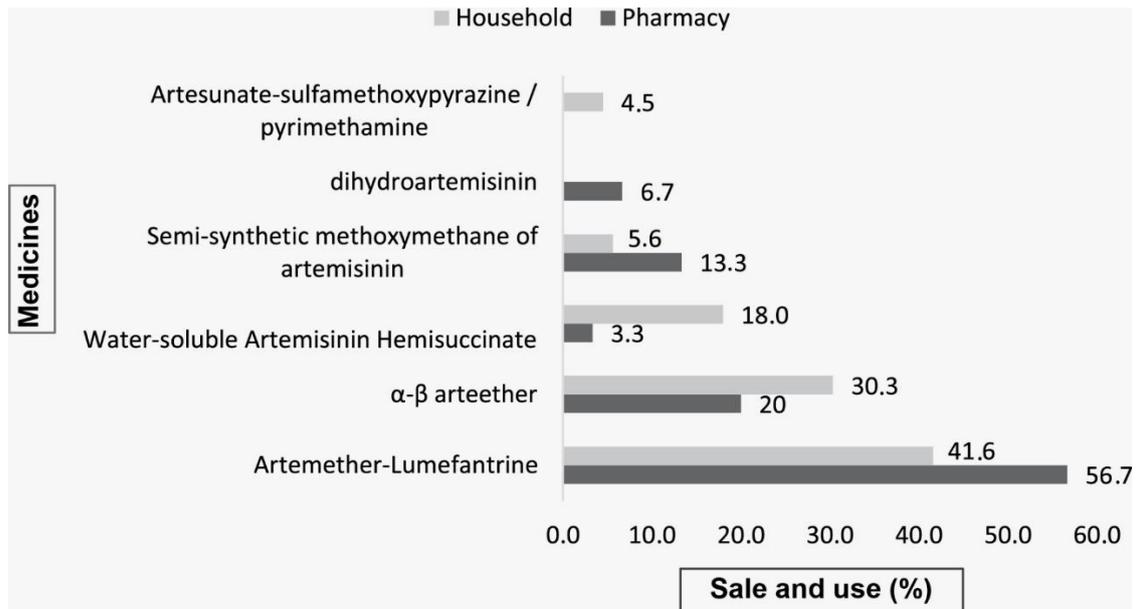
Two surveys were conducted concurrently. One conducted on 1150 households and the other on 88 pharmacy sales clerks, in order to identify the most used and the most frequently sold antimalarials. In the household, the distribution of the respondents indicated a predominance of women (796/1150) compared to men (354/1150), i.e. a male / female sex ratio of 0.4. Mean age of respondents was  $34 \pm 13$  years with ages between 18 and 83 years. In terms of education, 556 of 1150 respondents (49.2%) had completed at least secondary school. Six hundred and sixty-two of 1150 respondents (57.6%) were married or cohabiting/living together. Six hundred and thirty of them (55.5%) had a monthly income of more than \$50 and spent two-thirds of their income on food and one-third for other expenses (Transportation, Medical Care, etc.). Five hundred and forty-eight of 1150 surveyed households (47.7%) reported facing an episode of malaria in the two weeks prior to the survey. Five hundred and twenty-six of 548 households (96.0%) that faced a malaria episode used an antimalarial medicine. Regarding the surveyed pharmacy sellers, the distribution showed a predominance of men (55/88) compared to women (33/88), i.e. a male / female sex ratio of 1.7. The age ranged from 18 to 70 with mean age of  $35 \pm 10$  years. In 57 cases out of 88 (65%), the seller was not the owner of the pharmacy. Interviews with households (Figure 3-4) showed that the most used molecule was quinine, followed by artemisinin derivatives and the sulfadoxine-pyrimethamine combination.



**Figure 3-4. Comparison of the survey results from the medicine outlets and the households in relation to the sale and consumption of antimalarial medicines in peri-urban areas of Kinshasa (Pharmacy n = 88 and Household n = 526)**

Out of a total of 1150 households surveyed, malaria occurred in 548 households of which 526 resorted to an antimalarial medicine. Antibiotics, analgesics, and vitamins, reported by the respondents, were classified in the "other" category.

In the pharmaceutical establishments, these same antimalarials are reported in the same figure of sales as being the most frequently sold. Also 11.8% (62/526) of people had forgotten the name of the antimalarial used.



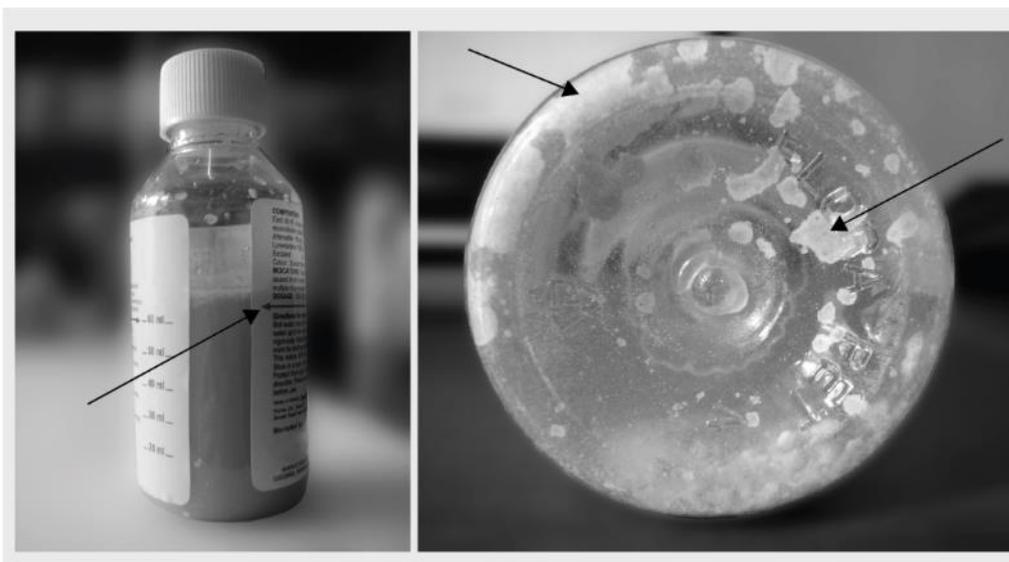
**Figure 3-5. Comparison of the survey results from the medicine outlets and the households in relation to the sale versus consumption of artemisinin derivatives alone or in combination. (Pharmacy n = 30 and Household n = 89)**

Among the artemisinin derivatives alone or in combination (Figure 3-5), the artemether-lumefantrine combination was found to be the most frequently sold (17/30) and used (37/89), followed by  $\alpha$ - $\beta$  artemether in terms of sales (6/30) and in terms of use (27/89). In third place, sellers reported semi-synthetic methoxymethane of artemisinin (4/30) while other households reported water-soluble artemisinin hemisuccinate (5/89).

### 3.2.3.3. Quality of antimalarials and registration status

#### Visual analysis

The irregularities that were observed mainly concerned the artemether-lumefantrine combination. Twelve out of 30 cases (40%) have labelling issue and 17% (5/30) of the packages showed traces of moisture (Figure 3-6).



**Figure 3-6. Visual analysis of the artemether-lumefantrine combination in powder for oral suspension**

On the left, improper label positioning. On the right the presence of moisture traces on the primary packaging.

### **Identification and assay of the antimalarials**

Analyses were performed on the two most frequently sold and most used antimalarials, quinine and the artemether-lumefantrine combination. The first decisive step was to confirm the presence of the active ingredients and the content as claimed by the manufacturer. The manufacturer's claims were considered as 100% references with the specifications of 90.0% - 110.0%. Molecules whose content were between those ranges were compliant. Quinine analyses involved 15 samples, including seven oral drops (47%), three tablets (20%), three syrups (20%) and two injectable ampoules (13%) (Table 3-1).

*Table 3-1. Results of quinine sample assay*

<b>Product assayed</b>	<b>Quantity found after assay (Mean % ± SD; n = 3) *</b>	<b>pH</b>	<b>Uniformity of mass</b>	<b>Decision</b>
<b>Quinine tablet</b>	QD = 300 mg 92.7 ± 0.21 %		COMPLIANT	COMPLIANT
<b>Quinine tablet</b>	QD = 300 mg 104.1 ± 0.06 %		COMPLIANT	COMPLIANT
<b>Quinine tablet</b>	QD = 300 mg 95.2 ± 1.64 %		COMPLIANT	COMPLIANT
<b>Quinine drop 20%</b>	QD = 200 mg/ml 104.4 ± 0.50 %	1.52	NA	COMPLIANT
<b>Quinine drop 20%</b>	QD = 200 mg/ml 96.2 ± 1.54 %	1.52	NA	COMPLIANT
<b>Quinine drop 20%</b>	QD = 200 mg/ml 98.3 ± 1.21 %	1.69	NA	COMPLIANT
<b>Quinine drop 20%</b>	QD = 200 mg/ml 98.1 ± 1.05 %	1.51	NA	COMPLIANT
<b>Quinine drop 20%</b>	QD = 200 mg/ml 108.6 ± 1.28 %	1.59	NA	COMPLIANT
<b>Quinine drop 20%</b>	QD = 200 mg/ml 98.6 ± 0.60 %	1.6	NA	COMPLIANT
<b>Quinine drop 20%</b>	QD = 200 mg/ml 95.9 ± 0.51 %	1.62	NA	COMPLIANT

<b>Quinine injectable</b>	QD = 600 mg/2 ml 97.7 ± 0.09 %	1.83	<b>NA</b>	<b>COMPLIANT</b>
<b>Quinine injectable</b>	QD = 500 mg/2 ml 98.9 ± 0.02 %	2.07	<b>NA</b>	<b>COMPLIANT</b>
<b>Quinine Syrup 2%</b>	QD = 200 mg/5ml 108.9 ± 1.05 %	2.38	<b>NA</b>	<b>COMPLIANT</b>
<b>Quinine Syrup 2%</b>	QD = 200 mg/5ml <b>115.7 ± 0.78 %</b>	2.86	<b>NA</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
<b>Quinine Syrup 2%</b>	QD = 200 mg/5ml <b>128.7 ± 0.85 %</b>	2.86	<b>NA</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>

\* Specifications = 90.0 – 110.0 %; QD = Quantity claimed by the manufacturer.

Two syrup (13.3%) samples were found non-compliant, assay results being above the specifications. Analyses also included 30 samples containing the two molecules artemether-lumefantrine combination in powder for oral suspension (Table 3-2).

*Table 3-2. Results of artemether and lumefantrine combination sample assay*

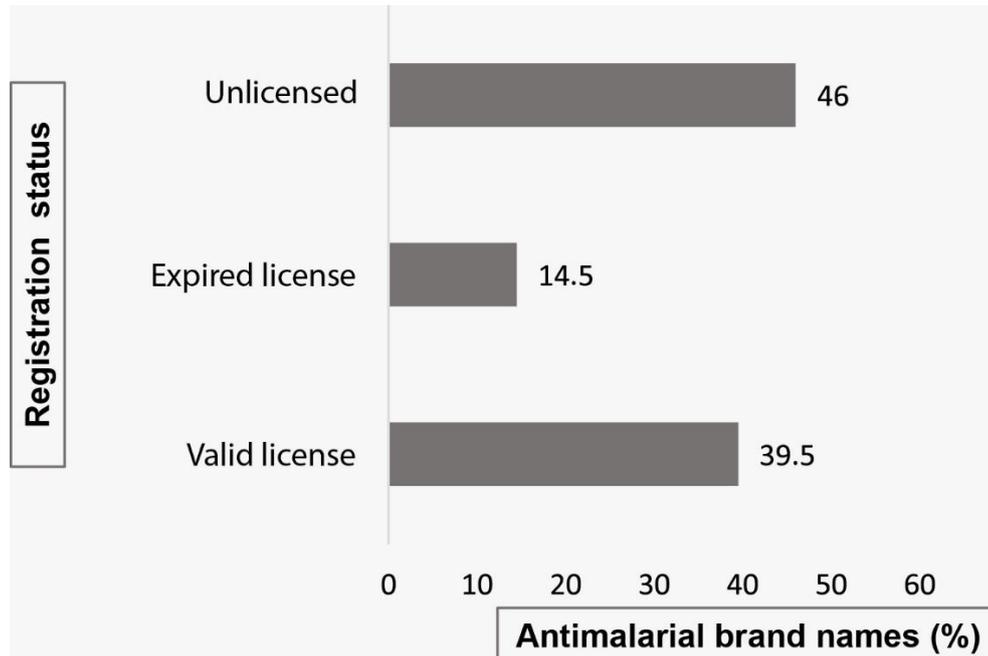
Quantity found after assay (Mean % ± SD; n = 3)*		DECISION
Artemether (QD = 180 mg)	Lumefantrine (QD = 1 080 mg)	
<b>83.6 ± 0.68 %</b>	90.3 ± 1.59 %	<b>NON-COMPLIANT</b>
99.4 ± 0.60 %	95.0 ± 1.27 %	COMPLIANT
<b>85.1 ± 1.84 %</b>	<b>82.5 ± 2.92 %</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
99.6 ± 0.67 %	94.1 ± 1.40 %	COMPLIANT
99.4 ± 0.52 %	97.1 ± 1.04 %	COMPLIANT
98.1 ± 1.81 %	90.7 ± 2.60 %	COMPLIANT
92.8 ± 1.47 %	90.6 ± 1.82 %	COMPLIANT
<b>82.4 ± 0.25 %</b>	94.1 ± 1.88 %	<b>NON-COMPLIANT</b>
90.8 ± 0.51 %	<b>78.7 ± 1.54 %</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
94.4 ± 0.78 %	90.3 ± 1.59 %	COMPLIANT
95.6 ± 0.41 %	97.2 ± 1.41 %	COMPLIANT
108.1 ± 1.01 %	104.7 ± 1.04 %	COMPLIANT
91.1 ± 1.31 %	93.7 ± 1.38 %	COMPLIANT
90.7 ± 1.49 %	93.4 ± 0.39 %	COMPLIANT
95.1 ± 1.42 %	<b>82.8 ± 0.93 %</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
<b>86.4 ± 0.98 %</b>	98.3 ± 1.22 %	<b>NON-COMPLIANT</b>
96.6 ± 0.87 %	<b>87.4 ± 1.01 %</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
90.3 ± 0.98 %	<b>88.1 ± 2.01 %</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
95.9 ± 1.04 %	100.4 ± 3.36 %	COMPLIANT
90.1 ± 0.72 %	90.2 ± 1.33 %	COMPLIANT
97.3 ± 0.78 %	<b>81.5 ± 2.01 %</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
103.7 ± 0.79 %	96.8 ± 1.78 %	COMPLIANT
98.4 ± 1.64 %	99.0 ± 1.81 %	COMPLIANT
<b>88.1 ± 1.66 %</b>	<b>88.7 ± 1.01 %</b>	<b>NON-COMPLIANT</b>
105.5 ± 1.12 %	91.2 ± 0.85 %	COMPLIANT
98.6 ± 0.98 %	97.4 ± 1.45 %	COMPLIANT
99.7 ± 1.78 %	98.1 ± 1.48 %	COMPLIANT
96.8 ± 1.66 %	97.1 ± 2.08 %	COMPLIANT
99.7 ± 0.78 %	97.7 ± 1.27 %	COMPLIANT
97.1 ± 1.78 %	98.1 ± 1.55 %	COMPLIANT

\* Specifications = 90.0 – 110.0 %; QD = Quantity claimed by the manufacturer.

Out of the total of 60 analyses, 12 (20%) were non-compliant among which seven due to lumefantrine molecules and five due to artemether molecules with assay results below the specifications.

## Registration status

Fifty-seven of 124 antimalarials (46.0%) were unlicensed by the DPM (Figure 3-7).



*Figure 3-7. Distribution of antimalarial brand names sold in pharmaceutical establishments in the peri-urban areas of Kinshasa according to the registration status (n = 124).*

### 3.2.3.4. Characteristics of pharmaceutical establishments

Out of 196 outlets, only two had legal authorization from the Ministry of Health.

*Table 3-3. Results of the characterization of pharmaceutical establishments*

<b>Standards</b>	<b>« House built of durable materials, electrified with ceiling, comprising at least four rooms »</b>
<b>Observations</b>	<p><b>Building Materials:</b> One hundred and ninety-one out of 196 pharmacies were constructed of brick except for five that were constructed either of sheet metal or wood</p> <p><b>Electricity:</b> One hundred and eighty-five out of 196 pharmacies had an electrical installation; however, only 84 out of 185 pharmacies with an electrical installation had electricity, at the time of the investigation.</p> <p><b>Generator:</b> Of all the 112 pharmacies that either did not have an electrical installation or had the electrical installation without having electricity at the time of the survey, none of them had a generator set working at the time of the investigation.</p> <p><b>Room:</b> One hundred and eighty-five out of 196 pharmacies had only one room except for a few which had either two (4 pharmacies) or four (1 pharmacy).</p> <p><b>Ceiling:</b> Seventy-three out of 196 pharmacies did not have any ceiling.</p>
<b>Standards</b>	<b>« The Ministry of Health recommends a building area of about 45m<sup>2</sup> including 20m<sup>2</sup> for sale »</b>
<b>Observations</b>	<b>Surface:</b> One out of 196 establishments with an estimated surface area of 56 m <sup>2</sup> , all the others (195/196) had an area of less than 45 m <sup>2</sup> with 55 having surface area of less than 12 m <sup>2</sup>
<b>Standards</b>	<b>A suitable air conditioning - a fridge - of metal or lacquered wood shelves - of wall thermometers - of hygrometers</b>
<b>Observations</b>	<p><b>Air conditioning:</b> One hundred and ninety-one out of 196 pharmacies did not have any air conditioning systems.</p> <p><b>Window:</b> Thirty-six out of 196 had no windows. Of all pharmacies with at least one window, 151 out of 160 pharmacies had only one window.</p> <p><b>Fan:</b> Ninety-one out of 196 pharmacies had a fan. Of the pharmacies with a fan, only 49/91 had working fans at the time of the survey.</p>

**Refrigerator:** Seventy out of 196 pharmacies had a refrigerator. However, of all pharmacies with a refrigerator, only 34 out of 70 had a working refrigerator at the time of the survey.

**Shelf:** One hundred and ninety-four out of 196 pharmacies had wooden shelves, one had metal shelf. The only pharmacy that did not have any shelf had a cabinet and a table.

**Wall thermometers and hygrometers:** No pharmaceutical establishment had wall thermometers or hygrometers.

***Other observations***

In 74 out of 196 pharmacies non-pharmaceutical products were sold. Forty-six out of 74 activities involved the sale of bottled water, followed by the sale of soft drinks and beer (18/74). The rest of the activities related to foreign exchange trade, the sale of cosmetics, food, jewellery and airtime credits.

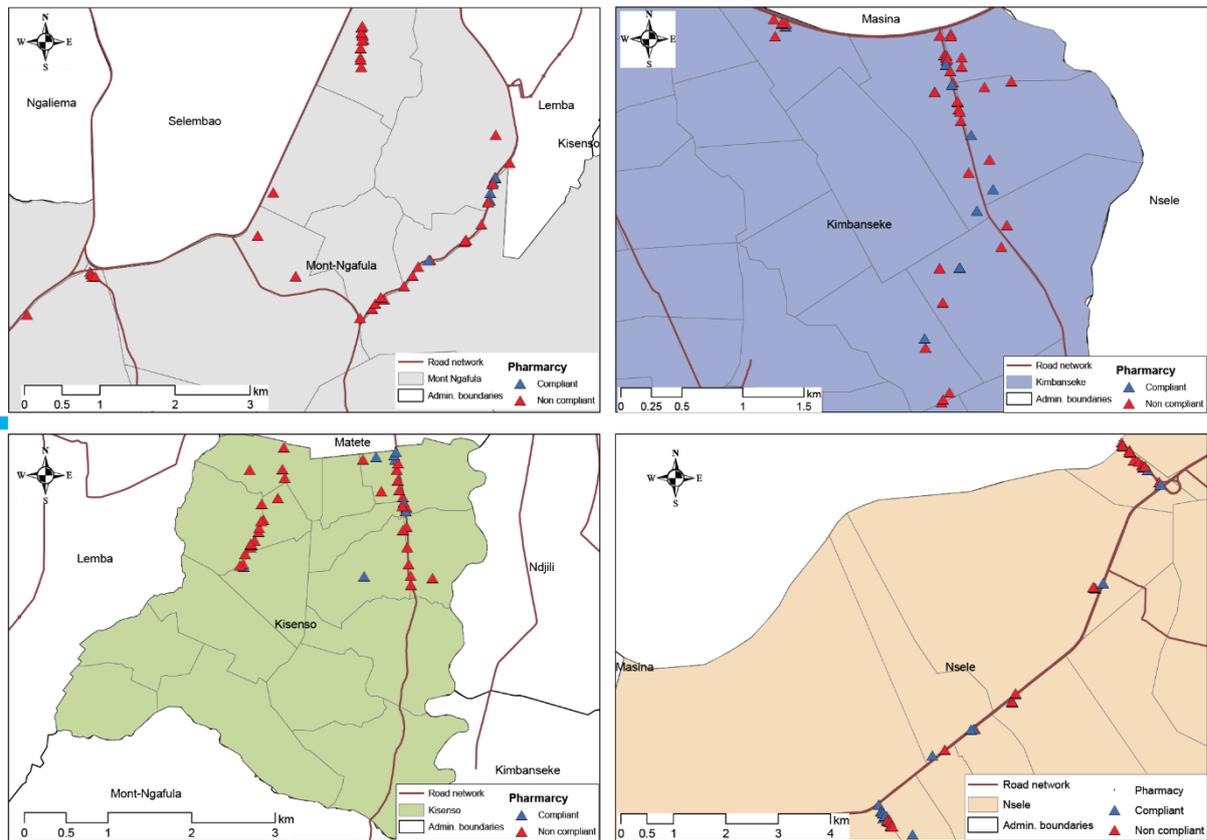
The conformity of the standards of the Ministry of Health of the DRC have been observed in pharmaceutical establishments (n = 196).

The observations presented in Table 3-3 indicated that in some cases, the front of the pharmaceutical establishment served as a trading venue for products not related to health, such as engine oil (Figure 3-8).



*Figure 3-8. A pharmaceutical establishment dealing with the sale of motor oil in peri-urban areas of Kinshasa*

No pharmaceutical establishment met the Ministry of Health minimum standards. The temperature control criteria recommended by WHO were met by 24.5% (48/196) of the pharmaceutical establishments in the area of study (Figure 3-9).



**Figure 3-9. Mapping of pharmaceutical establishments on the basis of the World Health Organization guidelines for temperature control**

Four municipalities of the peri-urban areas of Kinshasa are represented: Mont Ngafula (upper left with 59.6%), Kisenso (lower left with 14.0%), Kimbaseke (upper right with 8.0%) and Nsele (lower right with 18.5%).

### 3.2.4. DISCUSSION

#### 3.2.4.1. Interviews and desk reviews

Pharmaceutical legislation and regulations constitute the guarantee for the quality of medicine (Figure 3-3). Countries with fragile pharmaceutical governance and pharmacovigilance are most exposed to substandard and falsified medicines<sup>21,22</sup>. Thus, efforts to improve supply chain management, inspection and regulation are essential to control exposure to substandard and falsified medicines<sup>23</sup>.

#### 3.2.4.2. The most frequently sold and most used antimalarials

In the case of simple malaria, the National Malaria Control Program recommends the artemisinin-based combination therapy (artemether-lumefantrine or artesunate-amodiaquine) as first-line therapy. In case of failure, the program recommends another artemisinin-based combination therapy or quinine combined with an antibiotic.<sup>24</sup> Note that care of patients with

complicated malaria is undertaken in health facilities that were not included in our surveys. Pharmacies and households' surveys (Figure 3-4) showed a greater use of quinine compared to the artemisinin derivatives including the artemisinin-based combinations. In households, the rate of forgetting is quite high 11.8% (62/526). Comparison between data from pharmacies and households has minimized the importance of this loss of information. In Kinshasa, the Demographic and Health Survey II reported the same trends. The most commonly used antimalarial was quinine (68.2%), followed by artemisinin derivatives (17.7%), of which artemisinin-based combinations (14.6%).<sup>16</sup> This increased use of quinine by the population provides information on non-compliance with good antimalarial use practices, as advocated by the National Malaria Control Programme. It should be noted that quinine is more affordable than artemether-lumefantrine combination. It is therefore mostly used for fever.<sup>17,24</sup>

### **3.2.4.3. Quality of antimalarials and registration status**

For quinine, 2/15 samples of over dosage of syrup were found which could cause haemolytic anaemia, digestive intolerance, tinnitus, headache, vision problems, etc. This over dosage could be a manufacturing issue as well as for the artemether-lumefantrine combination with a low dosage. Overall, out of a total of 75 molecules assayed, 18.7% (14/75) were non-compliant. This proportion of non-compliant antimalarials is close to the one reported by the Sachiko Ozawa team's meta-analysis of 19.1%.<sup>23</sup> The size of the samples analysed was not representative. However, the preliminary survey conducted on households and pharmacies allowed for the selection of the most representative antimalarials used. The quinine, which is the most used molecule, presented less non-compliance traits than artemether-lumefantrine. In DRC there are 29 production units of which only five apply, in an acceptable manner, good manufacturing practices,<sup>15,25</sup> and most of them are based in Kinshasa. The Ministry of Health reports indicate that the main characteristic of the pharmaceutical industry in the DRC is the circulation of poor-quality medicines. Two causes are essentially mentioned. The first relates to the dysfunction of the quality assurance system, and the second is related to the inefficacy of pharmaceutical inspection. This is caused by the lack of laboratory equipment for the quality control.<sup>15,25</sup> The operationalization of the General Inspectorate for Health since 2017 raises hope for the implementation of the control of regulatory acts.<sup>26</sup> Nearly half of the antimalarials in circulation had no marketing authorization (Figure 3-7). This figure allowed us to evaluate the size of an illicit market that hinders efforts of health authorities to improve the health of the population. Antimalarials authorized on the Congolese market accounted for 56.0% (67/124) of the total, of which 14.5% (18/124) had an expired license (Figure 3-7). The review of the

authorized medicines directory reported more worrying proportions. This review conducted in December 2017, revealed that half of all authorizations (2 322) issued between January 2010 and September 2017 had expired. In addition, 109 marketing authorizations were to expire within three months of the review.<sup>27</sup> The worrying growth of the illicit medicine market is caused by the weakness of the health system. Intersectoral collaboration between the National drug regulatory authority, the national (Customs, Police and Justice) and the international law enforcement services are all in fault.<sup>15</sup>

#### **3.2.4.4. Characteristics of pharmaceutical establishments**

Only two surveyed outlets out of 196 were authorized to operate by the Ministry of Health. The DPM recognizes its limits to control this anarchic development of the private market. The total number of drugstore retailers in the DRC remains unknown.<sup>25,28</sup> In the field, the multitude of regulatory texts generates conflicts of competence between different state services within this sector, particularly the Ministries of Health, Environment, Justice, Interior and Economy. To this list of Ministries is added the Congolese national police.<sup>25</sup> Almost all (195/196) of the establishments were found not to have any air conditioning systems (Tab. 3). Nearly three out of five outlets (112/196) had no electricity at the time of the survey. Overall, no outlet met all the minimum standards set by the National drug regulatory authority. To control the temperature, the WHO Guidelines for the Storage of Essential Medicines and Other Health Commodities advocates for three conditions: the means of controlling humidity and heat (windows, fan, air conditioner or dehumidifier), the presence of a refrigerator and a power supply.<sup>20</sup> Only 24.5% (48/196) of outlets comply with these WHO Guidelines (Figure 3-9). Under these conditions, good conservation practices<sup>20,29</sup> are not respected. In a tropical climate, this exposure of medicines to hot weather greatly increases the risk for medicine degradation even before the expiration date.<sup>1,30</sup>

Good pharmaceutical laws and regulations along with implementing measures constitute safeguard for the quality of medicines. The health of the entire Congolese population depends on this quality. The DRC should do more to strengthen the effectiveness of the National Drug Regulatory Authority. It expects to have legislation and regulations that are better adapted to the international context and endowed with regulator sanctions. It would also be necessary to mobilize more material, financial and human resources to achieve repressive actions proportional to the extent of this scourge of public health.

### 3.3. REFERENCES (3)

#### References

1. Marini Djang 'eing R, Tshilombo K, Habyalimana V et al. Falsification des médicaments en milieu périurbain : triste réalité. Gembloux: *Presses agronomiques de Gembloux*, 2015; 193-202.
2. WHO. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. [https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study\\_EN\\_web.pdf](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study_EN_web.pdf) [accessed 19 June 2018]
3. Arie S. Contaminated drugs are held responsible for 120 deaths in Pakistan. *BMJ* 2012;344:e951.
4. WHO. Substandard and falsified medical products. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> [accessed 26 August 2018].
5. WHO. 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified. <http://www.who.int/news-room/detail/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified> [accessed 26 August 2018].
6. Newton PN, Green MD, Fernández FM. Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(3-3):99-101.
7. WHO. Counterfeit medicines: an update on estimates. [accessed 27 September 2018]. <https://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf>
8. Tshilombo NK, Hamuli PC, Mbinze JK et al. Investigation of the Quality of Antibiotics-Based Amoxicillin for Monitoring of Some Different Medicine Markets of Democratic Republic of Congo. *American Journal of Analytical Chemistry* 2018;09:366.
9. Manzambi Kuwekita J, Bruyère O, Guillaume M et al. Comment optimiser l'efficacité de l'aide internationale, dans le domaine de la santé, en République Démocratique du Congo, How to optimize the efficiency of international sanitary aid in the Democratic Republic of Congo. *Santé Publique* 2015;27(1):129-34.
10. Ferrari G, Ntuku HM, Schmidlin S et al. A malaria risk map of Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Malar J* 2016;15:27.

11. Mufusama J-P, Ndjoko Ioset K, Feineis D et al. Quality of the antimalarial medicine artemether - lumefantrine in 8 cities of the Democratic Republic of the Congo. *Drug Test Anal* 2018;10 (10): 1599-1606
12. Mutombo HK. Urbanisation et fabrique urbaine à Kinshasa : défis et opportunités d'aménagement. Phd Thesis. Bordeaux: Université Michel de Montaigne - Bordeaux III, 2014.
13. Kayembe Wa Kayembe M, De Maeyer M, Wolff E. Cartographie de la croissance urbaine de Kinshasa (R.D. Congo) entre 1995 et 2005 par télédétection satellitaire à haute résolution. *Belgeo Revue belge de géographie* 2009;(3-4):439-56.
14. Direction de la Pharmacie et du Médicament. Les médicaments enregistrés en République Démocratique du Congo. <http://dpmrdc.org/BASE-DES-DONNEES/Les-medicaments-enregistres-en-Republique-Democratique-du-Congo> [accessed 27 August 2018].
15. Ministère de Santé Publique de la RDC. Plan National de Développement Sanitaire 2016 - 2020 : vers la couverture sanitaire universelle. [http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/planning\\_cycle\\_repository/democratic\\_republic\\_of\\_congo/pnds\\_2016-2020\\_version\\_finale\\_29\\_avril\\_2016.pdf](http://www.nationalplanningcycles.org/sites/default/files/planning_cycle_repository/democratic_republic_of_congo/pnds_2016-2020_version_finale_29_avril_2016.pdf) [accessed 28 August 2018].
16. Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité, Ministère de Santé Publique. Enquête Démographique et de Santé (EDS-RDC) 2013-2014. <https://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/FR300/FR300.pdf> [accessed 17 February 2018].
17. ACTwatch Group, Mpanya G, Tshefu A, Likwela JL. The malaria testing and treatment market in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, 2013. *Malar J* 2017;16(1):94.
18. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality Risk Management Q9. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf) [accessed 27 August 2018].
19. Ministère de Santé Publique de la RDC. Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/SP/010/CPH/OMP/2015 du 28 septembre 2015 modifiant et complétant l'Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/ S/AJ/01 du 14 mars 2000 portant conditions d'octroi des autorisations d'ouverture et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques.

- <https://www.leganet.cd/Legislation/Droit%20economique/Reglementationproduits/A.M.1250.010.28.09.2015.html> [accessed 27 August 2018].
20. WHO. [Guidelines for the Storage of Essential Medicines and Other Health Commodities](http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4885e/s4885e.pdf). <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4885e/s4885e.pdf> [accessed 27 August 2018].
  21. Fadlallah R, El-Jardali F, Annan F et al. Strategies and Systems-Level Interventions to Combat or Prevent Drug Counterfeiting: A Systematic Review of Evidence Beyond Effectiveness. *Pharm Med* 2016;30(5):263–76.
  22. Institute of Medicine. Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs. The National Academies Press. Washington, DC; 2013.
  23. Ozawa S, Evans DR, Bessias S et al. Prevalence and Estimated Economic Burden of Substandard and Falsified Medicines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2018;1(4):e181662.
  24. Nkoli Mandoko P, Sinou V, Moke Mbongi D et al. Access to artemisinin-based combination therapies and other anti-malarial drugs in Kinshasa. *Med Mal Infect* 2018 Jun;48(4):269–77.
  25. Ministère de Santé Publique de la RDC. Rapport narratif: Profil pharmaceutique de la République Démocratique du Congo 2011. [https://www.who.int/medicines/areas/coordination/drc\\_pharmaceutical\\_profile.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/coordination/drc_pharmaceutical_profile.pdf) [accessed 28 August 2018]
  26. Direction de la Pharmacie et du Médicament. Plan stratégique du Système National d'Approvisionnement en Médicaments Essentiels « SNAME » 2017-2020. <http://dpmrdc.org/Documentations/PLAN-STRATEGIQUE-DU-SYSTEME-NATIONAL-D-APPROVISIONNEMENT-EN-MEDICAMENTS-ESSENTIELS-SNAME-2017-2020> [accessed 28 August 2018].
  27. President's Malaria Initiative. Promoting and Ensuring Public Health through Regulatory Support in the Democratic Republic of the Congo: Medicines Registration. <https://www.pmi.gov/news/stories-from-the-field/stories-from-the-field---detail/promoting-and-ensuring-public-health-through-regulatory-support-in-the-democratic-republic-of-the-congo-medicines-registration> [accessed 28 August 2018].
  28. Programme National d'Approvisionnement en Médicaments. Cartographie des systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de

santé en RDC. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17032f/s17032f.pdf> [accessed 28 August 2018].

29. Direction de la Pharmacie et du Médicament. Lignes directrices des bonnes pratiques de distribution applicables en RDC. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23046fr/s23046fr.pdf> [accessed 17 February 2018].
30. Newton PN, Lee SJ, Goodman C et al. Guidelines for field surveys of the quality of medicines: a proposal. *PLoS Med* 2009;6(3):e52.

## **4. PLANTES MÉDICINALES ANTIPALUDIQUES DE KINSHASA ET LEUR UTILISATION CONCOMITANTE AVEC DES MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES**

### **4.1. AVANT-PROPOS**

La pratique de la consommation concomitante des plantes médicinales et des médicaments modernes afin d'obtenir une plus grande efficacité du traitement médical constitue une grande inquiétude des praticiens de la Médecine conventionnelle. Lors des consultations, les patients n'informent pas systématiquement le personnel soignant qu'ils ont consommé des plantes médicinales juste avant de commencer un traitement médical. Cependant, les nombreux cas d'intoxications imputées à la prise des plantes médicinales ont entraîné un scepticisme des praticiens de la Médecine conventionnelle à l'endroit de certaines pratiques traditionnelles. Malheureusement, les différentes barrières notamment financières obligent beaucoup de ménages à utiliser la Médecine traditionnelle comme alternative voir comme seul recours. Dans ce contexte délicat, le Ministère de la Santé Publique de la RDC s'est décidé d'intégrer la Médecine traditionnelle dans le système de santé pour améliorer la couverture sanitaire. Pour relever ce défi, il a donc créé le Programme National de Médecine Traditionnelle et des Plante médicinale (PNMT-PM) et a rendu disponible la première édition de la pharmacopée traditionnelle de la RDC. Pendant la période de cette étude, le PNMT-PM menait une enquête d'identification des pratiques et remèdes les plus efficaces utilisés en Médecine traditionnelle afin de réaliser des études pharmacologiques. Ces évidences devront mieux rassurer la communauté médicale. Cette étude s'inscrit également dans cette logique.

Pour identifier les plantes médicinales les plus utilisées contre le paludisme et décrire la pratique de la prise concomitante des plantes médicinales et des médicaments antipaludiques, deux enquêtes ont été menées. L'une auprès des vendeurs de plantes médicinales à travers la ville de Kinshasa et l'autre auprès des ménages habitant les territoires périurbains qui sont les plus concernés par le paludisme.

Ces deux enquêtes ont permis de collecter et analyser les échantillons des plantes médicinales les plus vendues et les plus consommées concomitamment avec les médicaments antipaludiques. Cette partie est présentée dans un article rédigé en anglais et intitulé : « **Antimalarial herbal medicines used in Kinshasa and their concomitant use with**

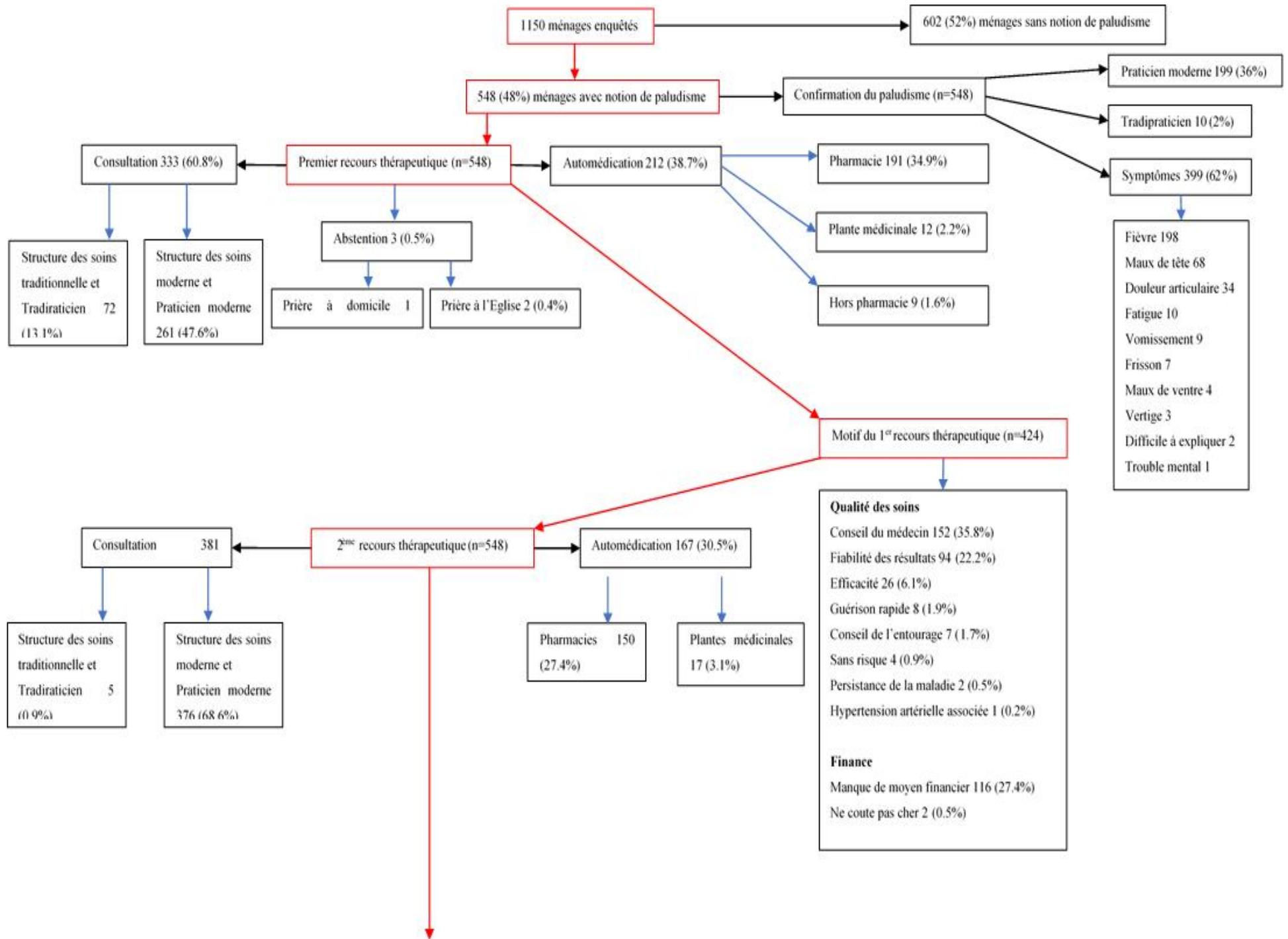
**antimalarial drugs: *in vitro* activity and potential synergism** » soumis au journal Phytomedicine.

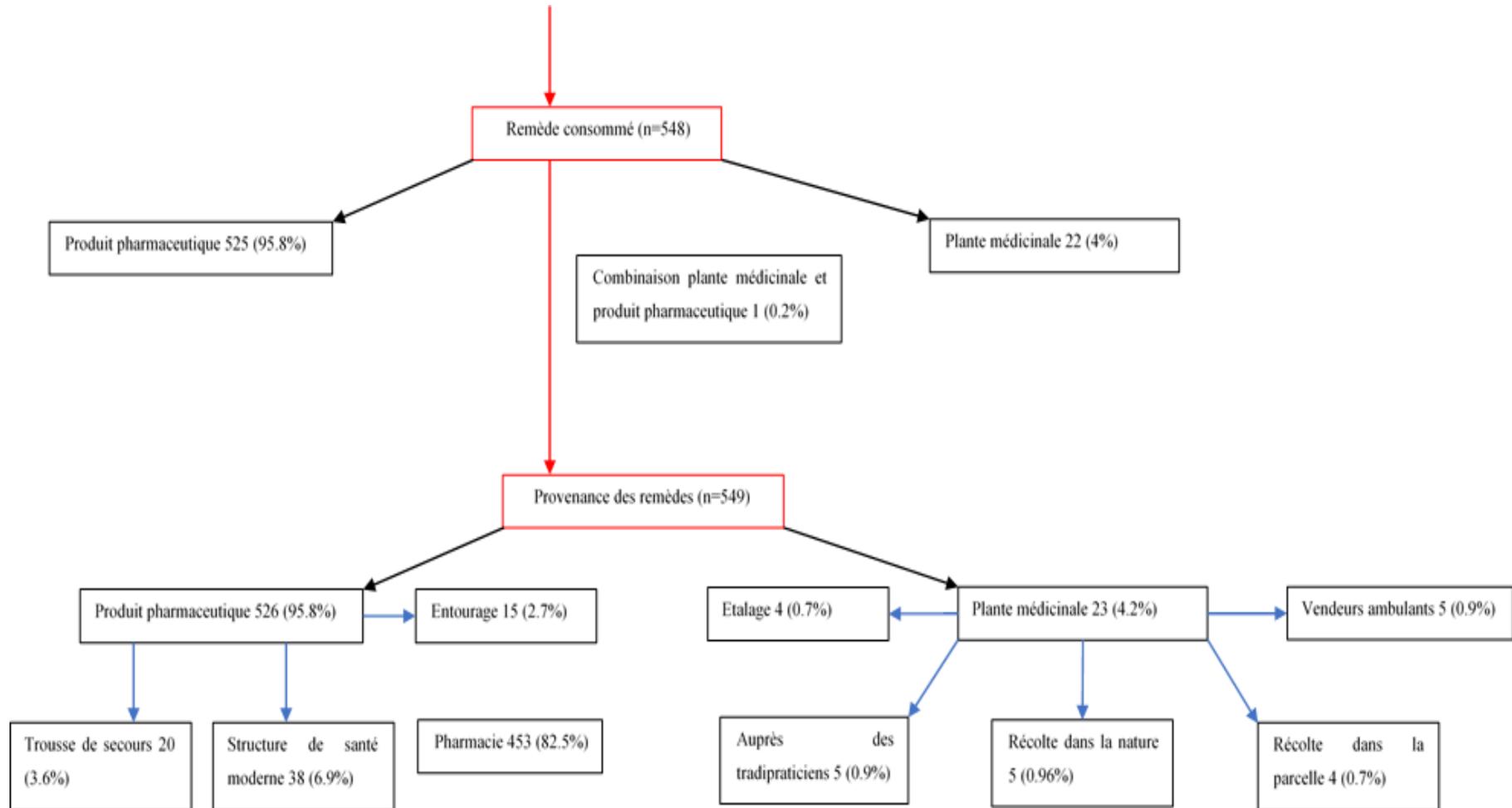
## **4.2. CONSOMMATION DES REMEDES ANTIPALUDIQUES EN TERRITOIRES PERIURBAINS DE KINSHASA**

Les enquêtes menées auprès de 1150 ménages ont permis de dégager quelques tendances sur la consommation des remèdes antipaludiques. Sur un total de 548 ménages ayant connu un épisode de paludisme les deux semaines précédant l'enquête, 15,3% de ménages (84/548) déclaraient avoir recouru en première intention à un remède traditionnel, et 0,2% de ménages (1/548) déclaraient avoir recouru en première intention à une combinaison de remède traditionnel et moderne.

En revanche, 4% des ménages (22/548) rapportaient avoir recouru en deuxième intention à un remède traditionnel après avoir déjà eu recours à un médicament antipaludique.

Par ailleurs, dans les habitudes de soins, 11,5% de ménages (132/1150) affirmaient avoir recouru au moins une fois à la prise concomitante de remèdes traditionnels et de médicaments antipaludiques. Les informations relatives à cette dernière affirmation, notamment les noms des plantes médicinales et médicaments antipaludiques consommés concomitamment ont été prises en compte dans le processus d'analyses des interactions plantes-médicaments.





*Figure 4-1. Consommation des remèdes antipaludiques en territoires périurbains de Kinshasa*

### **4.3. PLANTES MÉDICINALES ANTIPALUDIQUES ÉTUDIÉES**

#### **4.3.1. CONSTAT LORS DES ENQUÊTES ETHNOBOTANIQUES : GRANDES DISTANCES À PARCOURIR POUR RÉCOLTER LES PLANTES SUITE À L'ANTHROPISATION**



*Figure 4-2. Enquête ethnobotanique à Dumi*

Afin de réaliser l'identification et les analyses des plantes médicinales les plus consommées à Kinshasa, plusieurs descentes ont été réalisées en TPU, avec l'expertise du personnel attiré de l'herbarium de l'INERA de la Faculté des Sciences de l'UNIKIN, afin de regrouper les spécimens des plantes étudiées, géolocaliser les zones de récoltes.

Il ressort des observations faites pendant ces descentes qu'à ce jour ces ressources se raréfient à cause de la surexploitation et du changement de mode d'affectation des terres en faveur de l'agriculture itinérante sur brûlis, des feux de brousse et de la carbonisation qui dénudent constamment les habitats de cette diversité biologique. A force d'exploiter les mêmes ressources médicinales, les prélèvements répétés ne favorisent pas la dissémination des diaspores pour la régénération naturelle de ces plantes. Ce qui augmente les distances de parcours à la recherche de ces produits forestiers non ligneux.

Les plantes médicinales font partie des produits forestiers non ligneux dont les utilisations par les communautés sont reconnues par la législation congolaise. Les droits d'usages sont reconnus aux populations riveraines des forêts sous aménagement et celles qui ne les sont pas. Cependant, il est important d'étayer que leur exploitation en milieu naturel se fait par des prélèvements parfois abusifs des organes des plantes entières. Ce qui pourrait entraver la durabilité de ces ressources pour les générations futures.

## 4.3.2. INFORMATIONS SUR LES PLANTES MÉDICINALES ÉTUDIÉES

### 4.3.2.1. *Quassia africana* (Baill.)



*Figure 4-3. Quassia africana* (Baill.)

De la famille des Simarubaceae, cette espèce est un arbuste de galerie forestière ou jachère en friches périodiquement. Elle colonise le bas-fond et les pentes légères dans son habitat naturel. Les racines constituent les organes de prédilection pour l'usage médicinale contre le paludisme en décoction.

#### 4.3.2.2 *Morinda morindoides* (Bak.) Midne-Redhead



*Figure 4-4 Morinda morindoides* (Bak.) Midne-Redhead

Espèce de la famille des Rubiaceae, un safrutex rampant, à port volubile, parfois se sert de tuteur naturel dans les bosquets, galeries forestières et jachères. Tolère un léger ombrage. Les feuilles se récoltent pour entrer dans les recettes médicinales contre le paludisme en décoction.



*Figure 4-5 Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf

#### 4.3.2.3. *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf

Espèce de la famille des Poaceae est une herbacée annuelle et parfois vivace selon les réserves nutritives du sol et le climat. Cette herbe se retrouve à l'état domestiqué autour des cases et des maisons. Parfois utilisée comme haie d'habitation. Voire dresser en pot dans certaines villes. Les chaumes s'utilisent en infusion contre le paludisme.

Ces rhizomes servent aussi à l'extraction d'huile essentielle utilisée dans la parfumerie et dans la fabrication des produits cosmétiques.

#### 4.3.2.4. *Garcinia kola* (Haeckel)



*Figure 47-6 Garcinia kola (Haeckel)*

Espèce de la famille de Clusiaceae, c'est arbre de forêts primaire et secondaire. On le retrouve aussi domestiqué en milieu habité. Ses fruits constituent l'essentiel de la pharmacopée traditionnelle contre le paludisme en per os par la consommation du fruit.

#### 4.3.2.5. *Morinda lucida* (Benth)



*Figure 4-7 Morinda lucida (Benth)*

De la famille des Rubiaceae, cette espèce est un arbre atteignant 10 à 15 m de long, s'accommode aux galeries forestières et lisières des savanes arbustives. Les feuilles récoltées sont utilisées aisément à la pharmacopée traditionnelle contre le paludisme en décoction.



**Figure 4-8** *Rauvolfia vomitoria* (Afzel)

#### **4.3.2.6. *Rauvolfia vomitoria* (Afzel)**

Cette espèce de la famille des Apocynaceae, préfère les habitats hérités de l'anthropisation, surtout les galeries forestières et les milieux désertés. C'est un arbuste atteignant 5 à 7 m de long.

Les feuilles tout comme les racines s'utilisent dans la pharmacopée traditionnelle contre le paludisme en décoction.



**Figure 4-9** *Annona senegalensis* Aut. Non pers

#### **4.3.2.7. *Annona senegalensis* Aut. Non pers**

Espèce de la famille des Annonaceae, c'est un arbuste qui colonise les savanes boisées. Elle résiste fortement aux feux de brousse qui retardent un peu sa croissance. Les fruits tout comme les racines s'utilisent en décoction contre le paludisme.

#### **4.3.2.8. *Uvaria poggei***



**Figure 4-10** *Uvaria poggei*

De la famille des Annonaceae, l'espèce est un arbuste qui s'accommode aux galeries forestières et jachères en friches. Très abondante dans les lisières de transition forêt-savane arbustive. Les feuilles sont utilisées en décoction contre le paludisme.



**Figure 4-11** *Heinsia crinita* (Afzel.) G. Taylor

#### **4.3.2.9 *Heinsia crinita* (Afzel.) G. Taylor**

Appartenant à la famille des Rubiaceae, cet arbuste pousse bien dans les galeries forestières et forêt secondaire. Il dépasse rarement 2 m de long. Les racines constituent l'essentiel de l'utilisation dans la pharmacopée traditionnelle, en décoction contre le paludisme.



**Figure 4 - 12** *Rauwolfia mannii* (K. Schum)

#### **4.3.2.10. *Rauwolfia mannii* (K. Schum)**

Est une espèce de la famille des Apocynaceae, plante à fleur des régions tropicales, affectionne l'ombrage léger et s'accommode aux habitats dégradés ou fortement anthropisés, forêt secondaire, voire dans des milieux désertés. C'est en fait un arbuste ou petit arbre atteignant 8 m de

haut.



**Figure 4 - 13** *Tylophora sylvatica* Desne

#### **4.3.2.11. *Tylophora sylvatica* Desne**

De la famille des Apocynaceae, s'accommode aux forêts galeries dégradées. Ses racines constituent l'essentiel de la pharmacopée, en décoction contre le paludisme.

#### 4.4. ANTIMALARIAL HERBAL MEDICINES USED IN KINSHASA AND THEIR CONCOMITANT USE WITH ANTIMALARIAL DRUGS: *IN VITRO* ACTIVITY AND POTENTIAL SYNERGISM.

Don Jethro Mavungu Landu<sup>a,b,\*</sup>, Joseph Manzambi Kuwekita<sup>c,d</sup>, Roland Marini Djang'eing'a<sup>e</sup>, Jean Marie Kayembe<sup>f</sup>, Olivia Jansen<sup>a</sup>, Allison Ledoux<sup>a</sup>, Charlot Mikobi Mikobi<sup>b</sup>, Pauline Desdemoustier<sup>a</sup>, Philippe Hubert<sup>e</sup>, Michel Frédérick<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Université de Liège, Département de Pharmacie, CIRM, Laboratoire de pharmacognosie, Liege - 4000, Belgique ; <sup>b</sup> Université de Kinshasa, Ecole Régionale Postuniversitaire d'Aménagement et de gestion intégrée des forêts et territoires tropicaux, Kinshasa - 10, République Démocratique de Congo ; <sup>c</sup> Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa, Section de Santé Communautaire, Département de Santé Publique et Financement des Systèmes de Santé, Kinshasa - 10, République Démocratique de Congo ; <sup>d</sup> Université de Liège, Ecole de Santé Publique-Département des Sciences de la Santé Publique, Service de Santé Publique, d'Epidémiologie et d'Economie de la Santé, Liege - 4000, Belgique ; <sup>e</sup> Université de Liège, Département de Pharmacie, CIRM, Laboratoire de Chimie Analytique Pharmaceutique, Liege - 4000, Belgique ; <sup>f</sup> Université de Kinshasa, Département de Médecine Interne, Faculté de Médecine, Kinshasa – 10, République Démocratique du Congo.

##### Abstract

The present study aimed to validate the traditional antimalarial care practices in Kinshasa, mainly with regard to the anti-plasmodial activity of the most used medicinal plants and the interaction of combinations of medicinal plants with antimalarial drugs used concomitantly. In vitro interactions were performed using the isobologram method. Four species showed moderate activity (*Morinda morindoïdes*, *Cymbopogon citratus*, *Garcinia kola* and *Tylophora sylvatica*). One species showed promising activity (*Uvaria poggei*). Two species were very active (*Quassia africana* and *Rauvolfia mannii*) and were the only ones for which the three extracts showed activity. *Quassia africana* was the most active species and the only one for which dichloromethane, methanol and aqueous extracts were very active, with IC<sub>50</sub> values of 0.9 ± 0.1 µg / ml, 0.9 ± 0.0 µg / ml, and 1.9 ± 0.7 µg / ml, respectively. This study was the first report of antiplasmodial activity against *Plasmodium falciparum* of *Tylophora sylvatica*, *Uvaria poggei* and *Rauvolfia mannii*. *Morinda morindoïdes* was the most consumed plant in combination with drugs with 72% of cases reported. Quinine was the most commonly used drug in combination with herbal medicines with a score of 71.2%. *Quassia africana* + quinine and *Morinda morindoïdes* + quinine combinations revealed a synergistic interaction. The *Morinda morindoïdes* + quinine combination gave rise to the highest level of synergy with a mean sum of fractional inhibitory concentrations value of 0.59 ± 0.22. This finding suggests that further analyses have to be carried out on these two plants, potential candidates for an effective antimalarial combination.

**Keywords:** Interaction, *Morinda morindoïdes*, *Quassia africana*, *Cymbopogon citratus*, quinine, Kinshasa.

#### 4.4.1. INTRODUCTION

Malaria is an infectious disease transmitted by mosquitoes to which half of the world's population is exposed (Roll Back Malaria, 2018). In 2017, World Health Organization (WHO) estimated that there were 219 million cases and 435,000 deaths from malaria worldwide, of which 92% of cases and 93% of deaths are concentrated in sub-Saharan Africa, caused mainly by *Plasmodium falciparum* (WHO, 2018a). The Democratic Republic of Congo (DRC) is the second most affected country in the world in terms of cases (11%) and deaths (11%).

In DRC, malaria is the leading reason for outpatient consultation (30%) and the leading cause of hospitalization (38%) at all ages (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014). It is one of the top three causes of death among the most vulnerable, especially pregnant women and children under five (Ministère de Santé Publique, 2016). In Kinshasa, the unavailability of antimalarial drugs reported in 45% of health facilities (WHO, 2014) and the direct payment method to healthcare providers significantly reduced the use of these health facilities (Barroy et al., 2014) by households and also favored in some settings the use of medicinal plants as an alternative, or even as a first resort (Ministère de Santé Publique, 2016) against malaria. This attitude has been further reinforced by the fear of the emergence of resistance of *Plasmodium* parasites to commonly used antimalarial drugs as reported in other regions (WHO, 2018b). The use of medicinal plants first, then the use of antimalarial drugs, in case of failure of the former, or vice versa, raises the problem of drug-plant combinations interactions. Conclusive epidemiological studies related to the concomitant use and the interactions of plant combinations with drugs in humans are insufficient. Reported clinical cases were more related to adverse effects than beneficial ones (Hansten and Horn, 2016). In the specific case of malaria, several *in vitro* studies of interaction of plants combinations with drugs (Adepiti and Iwalewa, 2016; Igbinoba et al., 2016; Zofou et al., 2012) were conducted. However, the population's antimalarial care practices, including concomitant use of plants and antimalarial drugs, which may be more relevant to the selection of species to be studied, were not considered.

The present study aimed to validate the traditional antimalarial care practices in Kinshasa, mainly with regard to the anti-plasmodial activity of the most used medicinal plants and the interaction of combinations of medicinal plants with antimalarial drugs used concomitantly by the population during the occurrence of an episode of malaria.

## **4.2.2. MATERIALS AND METHODS**

### **4.2.2.1. Study design**

This prospective study on concomitant use of herbal medicines and antimalarial drugs in Kinshasa was conducted during the period January 2016 - December 2018. This period corresponds to the integration of traditional medicine in the health system conducted by the National Program for Promotion of Traditional Medicine and Herbal medicines (Mavungu Landu et al., 2017), according to WHO recommendations.

### **4.2.2.2. The investigation team**

The investigation team consisted of the lead investigator, a supervisor and 10 investigators. Previous experience in the field of health, knowledge of the study field and language of the investigation - which was Lingala - were the selection criteria. The lead investigator was the contact person with the political, administrative, and health authorities of the study area. He had a good knowledge of the purpose of the study, the investigation languages, the survey methods, and the collection tool. The supervisor and investigators were medically trained to facilitate the understanding of the questionnaire. Additional context-specific training was provided, including survey methods and the collection tool (Kobo collect).

### **4.2.2.3. Sampling, data collection and plant material collection**

Two surveys were conducted. One involved the households and another the sellers of herbal medicines.

#### **Household survey**

The purpose of this survey was to determine the herbal medicines used concomitantly with antimalarial drugs.

#### **- *Sampling***

Antimalarial drugs concomitantly used with antimalarial herbal medicines were identified in Ngafula commune, using a two-stage cluster sampling.

The advantage of a two-stage cluster survey is that it allows for the first-stage selection of urban neighborhoods and villages in rural areas, and second-level households. The first-degree draw is held with probability proportional to the size of the population of the sampling units, while in the second degree, the draw is a simple random sampling. The final sampling

unit to remember is the cluster (neighborhood or village). The enumeration of households in each of these units provides an exhaustive list of households from which a sample of households is drawn. This type of survey is preferred in household surveys commonly conducted in southern countries, including the Demographic and Health Survey (DHS) and the Multiple Indicator Cluster Survey (MICS) (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014).

#### - *Sample size*

The theoretical sample size ( $N$ ) was based on the following general formula:  $N = p(1-p)z^2/E^2$  with  $p$  the prevalence,  $z$  the confidence interval and  $E$  the margin error. However, to take into account the cluster effect of household surveys, the theoretical sample size ( $N$ ) was calculated based on the following formula:  $N = [p(1-p)t^2/E^2]DEFF$  with  $t$  the confidence interval for the cluster sampling and  $DEFF$  the cluster effect.

The prevalence of antimalarials use was estimated at 38.1% ( $p = 0.38$ ) (Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité and Ministère de Santé Publique, 2014). The significance threshold was set at 5% for cluster sampling with the margin of error ( $E$ ) of 4% ( $t = 2.045$ ). The cluster effect ( $DEFF$ ) set at 1.7. The calculated sample size was 1048 households. In order to prevent the risk of non-answering, the initial sample size was increased by 10% (1153 households) (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2018). However, during the investigation, three households refused to be interviewed unless investigators provide them with mosquito nets or antimalarials. Then, the sample size was 1150 households.

#### - *Data collection*

The questionnaire was written in French and translated into Lingala (language spoken in the area study) and was pre-tested in small areas similar to the main study area.

In addition to the socio-demographic characteristics collected in the households, the questions related to the information of drugs and herbal medicines used concomitantly during an episode of malaria were also considered.

## **Outlet survey**

### **- *Sampling***

The purpose of the field visit was to determine the top-selling antimalarial herbal medicines. The selection of the interviewed salesmen was made on the basis of a reasoned choice. The selected vendors were also traditional healers and harvested their own plants.

### **- *Sample size***

The interviews with the sellers were carried out until the saturation of the information.

### **- *Data collection***

The questions related to socio-demographic characteristics and information on the top-selling antimalarial herbal medicines, mainly the harvest areas, the method of preparation and the parts of the plant used were asked.

#### **4.2.2.4. Analyses**

Data from the household survey and field visit were captured using Census and Survey Processing System version 6.0.1 (US Census Bureau, Washington DC, USA). The analyzes were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences software version 23.0.0 (IMB, New York, USA). The outlets were geo-located through application KoBo Collect (A Harvard Humanitarian Initiative software based in Cambridge, Massachusetts, USA). Mapping of outlets and collection areas was conducted using ArcGIS version 10.5 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, California, USA). The analyzes of the herbal medicines were carried out at the WHO pre-qualified Laboratory of Pharmacognosy (Department Pharma ULg).

#### **4.2.2.5. Ethical considerations**

The study protocol was approved by the Congolese National Committee for Health Ethics. Authorization number 016/CNES/BN/PMMF/2016 of 08/01/2016. The ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki have been observed. In accordance with the Ethical Guidelines for Research Involving Human Subjects in DRC and based on the nature of the study, the DRC National Ethics Committee for Health has authorized verbal informed consent. The investigators explained in detail the purpose of the study before collecting and recording

the verbal informed consent of the participants. The latter were not exposed to any experiment since no biological samples were collected for analysis. They essentially answered a questionnaire and were not followed up after the interview. The survey questionnaire was anonymous. Thus, the study presented no risk or negative effect for the participants, on the contrary, the information provided was beneficial to them.

#### **4.2.2.6. Plant material**

For the selected 11 plant species, a total of 11 vegetal samples (leaves, seeds, bark, aerial parts, roots, and whole plants depending on the species) were collected in Kinshasa peri-urban areas from April 2016 to April 2018. The samples were authenticated by the Congolese National Institute for Research and Studies in Agronomy (INERA), University of Kinshasa, in the Democratic Republic of Congo and confirmed by the National Botanic Garden of Belgium (Meise). The voucher specimens (Table 4-2) were deposited at the National Botanical Garden of Belgium at Meise and at the Herbarium of the Pharmacognosy Laboratory of the Liège University (Belgium). Samples including leaves, seeds and root barks were washed, dried in a ventilated room and then reduced to powder.

#### **Crude extracts**

Dichloromethane and methanol crude extracts were obtained by macerating 3 g of dried plant powder (leaves and barks) three times with 50 ml of solvent, under agitation for 30 min. The preparation was filtered and evaporated under reduced pressure. For the aqueous crude extracts, 5 g of dried plant powder were boiled into 150 ml of distilled water for one hour in order to approximate mimic the traditional method of preparation (decoction). The preparation was filtered and freeze-dried. Three extracts were eventually obtained for each sample with a total of 33 extracts.

#### **Antiplasmodial assays**

##### **- Culture**

Continuous cultures of *Plasmodium falciparum*, chloroquine-sensitive strains (3D7) were maintained according to Trager and Jensen's method (Trager and Jensen, 1976), as described by Jansen et al., (2012). The strain was obtained from Prof. Grellier ("National Museum of Natural History" in Paris, France).

### - Assays

Each extract was first dissolved in DMSO (Merck) at a concentration of 10 mg/ml. *Plasmodium falciparum* culture was placed in contact with a set of 8 twofold dilutions of each extract in medium (final concentrations ranging from 0.8 to 100 µg/ml and final DMSO concentration  $\leq 1\%$ ) on 2 columns of a 96-well microplate for 48 h. Parasite growth was estimated by colorimetric revelation (555 nm) based on the measurement of the plasmoidal lactate dehydrogenase activity according to the method of Makler et al., (1993) and as described previously by Kenmogne et al., (2006). Artemisinin (Sigma–Aldrich) and quinine (Sigma - Aldrich) were used as standards and infected and uninfected erythrocytes were added as positive and negative controls, respectively. IC<sub>50</sub> values, indicating the drug concentration required for 50% inhibition of parasite growth, were calculated by linear regression from a set of eight tested concentrations tested for each extract. Each extract was tested in triplicate (n = 3).

### **In vitro interactions between quinine and plant extracts**

In vitro interactions between the extracts of the three herbal medicines, *Quassia africana*, *Morinda morindoïdes*, *Cymbopogon citratus* and quinine were studied on chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* strains (3D7). The analysis of the combination between quinine and the various extracts was carried out using the isobologram method (Berenbaum, 1978). Each antiplasmodial activity of the various compounds has been determined previously. The concentrations of the extracts used for the tests were 0-1 µg / ml for quinine, 0-1 µg/ml for *Quassia africana*, 0-15 µg / ml for *Cymbopogon citratus* and 0-20 µg/ml for *Morinda morindoïdes* (each concentration was determined according to the IC<sub>50</sub> value of each extract). The IC<sub>50</sub> tests were performed three times and the isobolograms twice to ensure their repeatability. Each extract was tested with quinine at different concentrations and their combined IC<sub>50</sub> values were determined. The IC<sub>50</sub> values were used to calculate the fractional inhibitory concentration (FIC) of each extract and quinine, as previously described. The nature of the interaction between the different extracts and quinine was first determined algebraically as described by Berenbaum, (1978) and reviewed by Bell, (2005). An overall mean value of the CI (Combination Index) for each combination was determined (Zofou et al., 2012). Synergism or antagonism was defined as a mean  $\Sigma FIC <or> 1$ , respectively, whereas lack of interaction or additivity was defined as  $\Sigma FIC = 1$ . The second interpretation method used was the geometric counterpart of the first. A graph was constructed with the axes representing

the FIC on linear scales, with FIC–A on the x-axis and FIC–B on the y-axis. When the combination was additive, the isobole which was the line joining the points that represent all the (x, y) points was straight. Synergistic combinations gave concave isoboles, and antagonistic combinations, convex isoboles (Bell, 2005; Berenbaum, 1978; Zofou et al., 2012).

### 4.2.3. RESULTS

#### 4.2.3.1. Characteristics of the sample

##### *Sociodemographic characteristics of the respondents on the sale of medicinal plants*

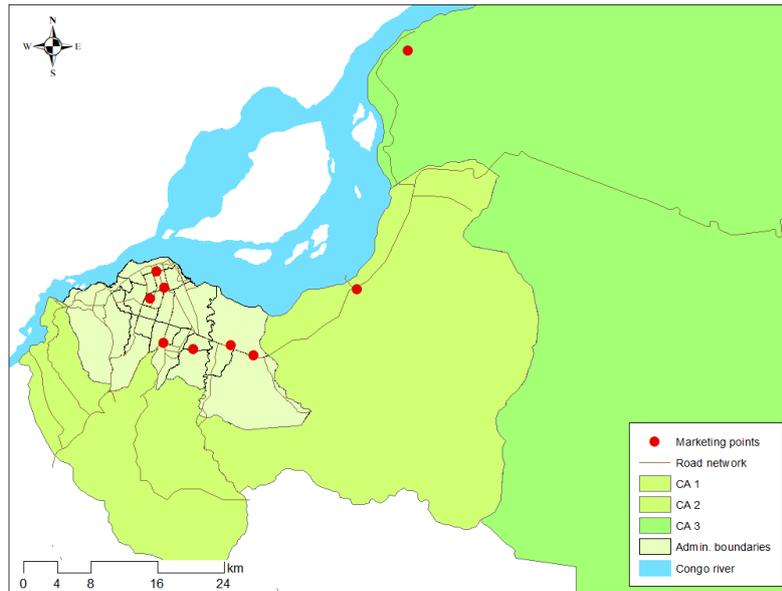
At the herbal medicines' outlets, the questionnaire was administered to 43 subjects. The distribution of respondents indicated a predominance of women (69.8%) vs. men (30.2%), i.e. a gender ratio of 0.43 with an age ranging from 20 to 65 years with a mean age of 40 years (30-50 years). Nearly three out of four respondents (76.7%) came from either the former Bandundu province or Kongo Central. In terms of education level, almost nine out of two respondents (93%) have completed at least secondary education. Nearly three out of four respondents (74.4%) lived as a couple. Nearly half (48.4%) had a monthly income of less than US \$ 100.

##### *Socio-demographic characteristics of the respondents on the concomitant use of antimalarial drug-plants*

In the household, the questionnaire was administered to 1150 households. The distribution of the respondents indicated a predominance of women (69.2%) vs. men (30.8%), i.e. a sex ratio of 0.44 with an age ranging from 18 to 83 years with a mean age of 34 years (21-47 years). In terms of education level, nearly one in two respondents (49%) have completed at least secondary education level. Nearly two out of three (57.6%) respondents lived as a couple. Just over half (55.5%) of them had a monthly income of over US \$ 50 and spent two-thirds of their income on food for one-third and the rest to other expenses (Transportation, Medical care, etc.).

#### 4.2.3.2. Top-selling antimalarial herbal medicines

The peri-urban areas of Kinshasa were the largest suppliers of herbal medicines used in the city of Kinshasa, since the herbal medicines outlets are mainly concentrated in the city center (Figures 4-1 and 4-2).



**Figure 4-14. Mapping marketing points and collection area of herbal medicines in Kinshasa**

The outlets were almost concentrated in the center of Kinshasa. The populations living in the first collection area (CA 1) in the center of Kinshasa had only domestic plants. The second collection area (CA 2), constituting a crown encircling the former, had a number of herbal medicines that could be used not only for domestic use but also for sale. The third collection area (CA 3) had a large and diverse amount of herbal medicines. It was the preferred collection point for sellers in Kinshasa.



**Figure 4-15. Herbal medicines outlets in Kinshasa peri-urban areas**

Pascal market in Kimbaseke Commune. The seller, who is also a traditional healer, posted on the wall photos of the patients he treated who recovered their health.

Of the six best-selling medicinal plant species, three families were mainly represented (Table 4-1), namely *Apocynaceae*, *Rubiaceae*, and *Annonaceae*. *Quassia africana* was the best-selling antimalarial medicinal plant in Kinshasa (43 citations), followed by *Morinda morindoïdes* (33 citations) and *Annona senegalensis* (24 citations).

Table 4-1. Top-selling antimalarial herbal medicines in Kinshasa

Scientific name	Family	Common name	Frequency of citation
<i>Quassia africana</i> (Baill.) Baill	<i>Simarubaceae</i>	Mupeshipeshi (Lingala) Lufua mutumba (Tshiluba)	43
<i>Morinda morindoides</i> (Baker) Milne-Redh.	<i>Rubiaceae</i>	Kongo bololo (Lingala) Diesi di khombo (Kiyombo) Konga bululu (Tshiluba)	33
<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	<i>Poaceae</i>	Citronnelle (French) Lemon grass (english) Sinda (Kikongo) Matiti ya mputu (Kikongo) Disela dia mputu (Tshiluba)	24
<i>Annona senegalensis</i> Pers.	<i>Annonaceae</i>	Nlolo Kindamba (Kikongo) Kilolo, Nlolo (Kikongo) Bonenga-na-esobe (Lingala) Elolo (dialecte Pama) Kitobi (dialecte Kifulero) Mulolo (Tshiluba)	20
<i>Garcinia kola</i> Heckel	<i>Clusiaceae</i>	Ngadiadia (Kikongo) Ngadidi (Kikongo) Ntendo (Kimbala) Nzadi (Kipende)	15
<i>Morinda lucida</i> Benth.	<i>Rubiaceae</i>	Nsuki (Kikongo) Mulalambua (Tshiluba)	8
<i>Rauvolfia mannii</i> Stapf	<i>Apocynaceae</i>	Kilungu (dialecte Yaka) Zumbu (dialecte Yaka) Mudisi (Kimbala) Munday-nday (Kikwese)	8
<i>Uvaria poggei</i> Engl. & Diels	<i>Annonaceae</i>	Kalombo (Kikongo)	5

		Bopimpimbo (Bokuma)	
		Bonganghila (Bokwala)	
		Inado-a-ngiko-e-likele-	
		nginko-e-likaba (Tumba)	
		Minfula-na-shinsa (Lokunda)	
		Mwamba-nsinga (Luki)	
<i>Rauvolfia vomitoria</i> Afzel.	<i>Apocynaceae</i>	Kilungu (dialecte Yaka)	4
		Zumbu (dialecte Yaka)	
		Kilingwa (Kikongo)	
		Kelene (Kimbala)	
		Zumbu (Kisuku)	
		Mutiku (Kiyaka)	
<i>Tylophora sylvatica</i> Decne.	<i>Apocynaceae</i>	Lolango (lingala)	3
		N'dia nsusu (kikongo)	
<i>Heinsia crinita</i> (Afzel.)	<i>Rubiaceae</i>	Mutshiamuna (Tshiluba)	1
G.Taylor		Kinketa	
		Kibwe (Kikongo)	
		Nsiamuna (Kiyombe)	

#### 4.2.3.3. Antiplasmodial activity of the 33 extracts tested on the *Plasmodium falciparum* 3D7 strain

The 11 vegetal samples corresponding to 11 selected plants traditionally used against malaria (Table 4-2) were extracted by dichloromethane, methanol, and water to give 33 extracts. These extracts were tested for their activity against *Plasmodium falciparum* 3D7 strain.

Table 4-2. Selected plants and collected samples

Genus	Specie	Family	Part of the plant	Collection point	No Voucher	Traditional use	Reported antiplasmodial activity
<i>Quassia</i>	<i>africana</i>	Simarubaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286666V	Malaria (decoction or tincture), urinary tract infection, aphrodisiac	In vitro activity of Aqueous extracts, Ethanol and Dichloromethane of leaves and roots ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Mbatchi et al., 2006) and <i>in vitro</i> activity of aqueous extracts of root and stem bark ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Musuyu Muganza et al., 2012).
<i>Morinda</i>	<i>morindoïdes</i>	Rubiaceae	Leaves	Kimbaseke	BR0000015286659V	Malaria (decoction), intestinal worms, diabetes	In vivo activity of the Ethanol, Dichloromethane and Aqueous extract of leaves and the whole plant ( <i>Plasmodium berghei</i> ANKA) in mice (Tona et al., 2001); <i>In vitro</i> activity of Ethanol extract of leaves ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Tona et al., 2004) and <i>in vitro</i> activity of Ethanol, Dichloromethane and Methanol extract of leaves ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Cimanga et al., 2008).
<i>Cymbopogon</i>	<i>citratus</i>	Poaceae	Leaves	Kimbaseke	BR3-0000015286611V	Malaria (infusion), digestive, appetizer	In vitro activity of essential oil extracts of leaves ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Kpoviessi et al., 2014) and <i>in vitro</i> activity of aqueous, Petroleum Ether, Dichloromethane, Ethyl Acetate, and Methanol extracts ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Melariri et al., 2012).
<i>Annona</i>	<i>senegalensis</i>	Annonaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286635V	Malaria (decoction), Buruli ulcer	In vivo activity of the Methanol extract ( <i>Plasmodium berghei</i> ) (Ajaiyeoba et al., 2006).
<i>Garcinia</i>	<i>kola</i>	Clusiaceae	Seeds	Kimbaseke	BR0000015286550V	Malaria (unprepared fruit, tincture), aphrodisiac, poison control, diabetes	In vitro activity of the Ethanol extract of stem bark ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Tona et al., 2004) and <i>in vivo</i> activity of a biflavonoid fraction of <i>Garcinia kola</i> seeds ( <i>Plasmodium berghei</i> ) (Oluwatosin et al., 2014).

<i>Morinda</i>	<i>lucida</i>	Rubiaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286642V	Malaria (decoction, maceration), cough, fever, typhoid fever	In vitro activity of Ethanol, Dichloromethane and Petroleum Ether extracts of leaves ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) and <i>in vivo</i> activity in infected mice ( <i>Plasmodium berghei</i> ) (Cimanga et al., 2006).
<i>Rauwolfia</i>	<i>mannii</i>	Apocynaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286543V	Malaria (decoction), hernia	No report
<i>Uvaria</i>	<i>poggei</i>	Annonaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286567V	Malaria (decoction), hemorrhoids	No report
<i>Rauwolfia</i>	<i>vomitorea</i>	Apocynaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286673V	Malaria (decoction), intestinal worms	In vitro activity of Methanol extract of leaves ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Mesia et al., 2008) and Ethanol extract of root bark ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) (Zirihi et al., 2005).
<i>Tylophora</i>	<i>sylvatica</i>	Apocynaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286604V	Malaria (decoction), stomachaches, urinary tract infection, erectile dysfunction	No report
<i>Heinsia</i>	<i>crinita</i>	Rubiaceae	Root bark	Kimbaseke	BR0000015286598V	Malaria (decoction), erectile dysfunction	In vitro activity of Ethanol, Dichloromethane and Methanol extracts of stem bark, leaf, and fruit ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) and <i>in vivo</i> activity of Ethanol extract ( <i>Plasmodium berghei</i> ) (Tshisekedi Tshibangu et al., 2017).

The antiplasmodial activities are shown in Table 4-3. In line with WHO guidelines and our team's previous results (Jansen et al., 2010; Jonville et al., 2008; Philippe et al., 2005; Pink et al., 2005), the antiplasmodial activities were classified as follows:  $IC_{50} < 5 \mu\text{g} / \text{ml}$ : high activity,  $IC_{50} 5\text{-}15 \mu\text{g} / \text{ml}$ : promising activity;  $IC_{50} = 15\text{-}50 \mu\text{g} / \text{ml}$ : moderate activity;  $IC_{50} > 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ : weak activity;  $IC_{50} > 100 \mu\text{g} / \text{ml}$ : inactivity. Thirteen extracts obtained from 7 different plants displayed antiplasmodial activity ( $IC_{50} < 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ). The dichloromethane extracts were generally more active than the methanol and water extracts.

Four species showed moderate antiplasmodial activity ( $15 \mu\text{g} / \text{ml} < IC_{50} < 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ): *Morinda morindoides* (leaves), *Cymbopogon citratus* (leaves), *Garcinia kola* (seed) and *Tylophora sylvatica* (bark). One species showed promising antiplasmodial activity ( $5 \mu\text{g} / \text{ml} < IC_{50} < 15 \mu\text{g} / \text{ml}$ ): *Uvaria poggei* (bark). Two species were very active ( $IC_{50} < 5 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) and were the only ones for which the three extracts showed activity: *Quassia africana* (bark) and *Rauvolfia mannii* (bark). *Quassia africana* was the most active species and the only one for which the three extracts (methanol, dichloromethane and aqueous) were very active. The dichloromethane extract of *Rauvolfia mannii* was very active whereas the water and methanol extracts exhibited promising activity.

Among the active plants, the present study constitutes the first report of the antiplasmodial activity of *Tylophora sylvatica*, *Uvaria poggei* and *Rauvolfia mannii* against *Plasmodium falciparum*.

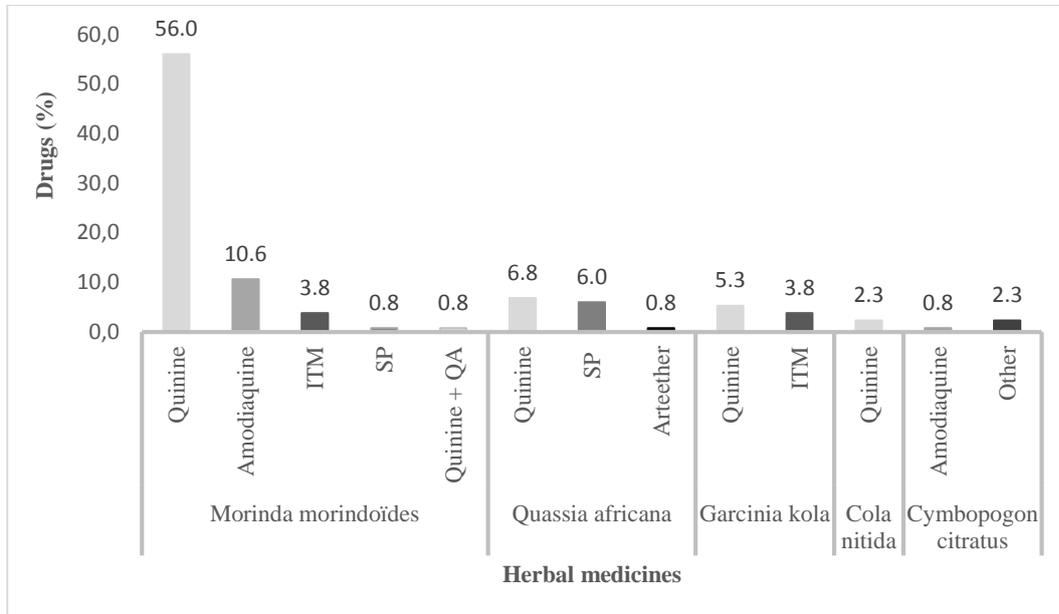
Table 4-3. Antiplasmodial activity of the 33 extracts tested on the *Plasmodium falciparum* 3D7 strain

Genus	Specie (Family)	Part of the plant	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> extracts	MeOH extracts	H <sub>2</sub> O extracts	Yield	Yield	Yield
			IC <sub>50</sub> Mean ± S.D. (µg/ml)	IC <sub>50</sub> Mean ± S.D. (µg/ml)	IC <sub>50</sub> Mean ± S.D. (µg/ml)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> extracts	MeOH Extracts	H <sub>2</sub> O extracts
<i>Quassia</i>	<i>africana</i> (Simarubaceae)	Root bark	<b>0.91 ± 0.12</b>	<b>0.92 ± 0.05</b>	<b>1.88 ± 0.71</b>	1.4%	14.7%	42.1%
<i>Morinda</i>	<i>morindoïdes</i> (Rubiaceae)	Leaves	<b>44.5 ± 9.46</b>	95.3 ± 6.99	> 100	1%	10.0%	11.2%
<i>Cymbopogon</i>	<i>citratius</i> (Poaceae)	Leaves	70.43 ± 4.5	<b>15.3 ± 4.2</b>	> 100	4.1%	5.6%	6.2%
<i>Annona</i>	<i>senegalensis</i> (Annonaceae)	Root bark	> 100	> 100	> 100	4.8%	15.5%	19.0%
<i>Garcinia</i>	<i>kola</i> (Clusiaceae)	Seeds	<b>22.1 ± 8.29</b>	<b>27.5 ± 6.29</b>	> 100	4.1%	15.9%	41.1%
<i>Morinda</i>	<i>lucida</i> (Rubiaceae)	Root bark	63.4 ± 4.52	> 100	> 100	1.8%	23.4%	23.8%
<i>Rauwolfia</i>	<i>mannii</i> (Apocynaceae)	Root bark	<b>4.62 ± 1.36</b>	<b>12.4 ± 3.20</b>	<b>19.6 ± 2.64</b>	0.9%	15.6%	16.2%
<i>Uvaria</i>	<i>poggei</i> (Annonaceae)	Root bark	<b>12.1 ± 1.12</b>	<b>30.2 ± 2.03</b>	81.1 ± 14.2	4.8%	22.1%	15.6%
<i>Rauwolfia</i>	<i>vomitorea</i> (Apocynaceae)	Root bark	> 100	> 100	> 100	1.1%	9.7%	10.2%
<i>Tylophora</i>	<i>sylvatica</i> (Apocynaceae)	Root bark	<b>27.0 ± 7.15</b>	68.2 ± 15.2	> 100	2.2%	11.5%	10.0%
<i>Heinsia</i>	<i>crinita</i> (Rubiaceae)	Root bark	72.7 ± 1.51	> 100	> 100	0.8	18.3%	19.5%

Artemisinin: IC<sub>50</sub> = 7.02 ± 0.3 µg/ml. Values in bold show a significant level of activity

#### 4.2.3.4. Concomitant use of herbal medicines and antimalarial drugs

From over 1,150 households surveyed, 132 or 11.5% were reported to have recourse, at least once, to concomitant use of herbal medicines and drugs during the onset of a malaria episode (Figure 4-3).



**Figure 4-16. Herbal medicines taken concomitantly with antimalarial drugs (n=132)**

ITM: Improved traditional medicines; SP: Sulfadoxine-pyrimethamine; Other: Analgesic and anti-inflammatory; QA: *Quassia africana*.

*Morinda morindoides* was the most consumed plant in combination with drugs with 72% of cases reported, followed by *Quassia africana* with 13.6% of cases. Quinine was the most commonly used drug in combination with herbal medicines at 71.2%, followed by amodiaquine (11.4%) and sulfadoxine-pyrimethamine (6.8%).

#### 4.2.3.5. Interaction between quinine and plant extracts

Based on the household survey results (Figure 4-3), *Morinda morindoides* (MM), *Quassia africana* (QA) and *Cymbopogon citratus* (CC) were selected in order to analyze their interaction with quinine (QN). *Morinda morindoides* and *Quassia africana* were selected for their higher frequency of citation by households. *Cymbopogon citratus* was selected because of its use as herbal tea, even in full anti-malaria cure. Quinine was the most represented of the drugs. It is still used as monotherapy in the DRC with the risk of developing resistance.

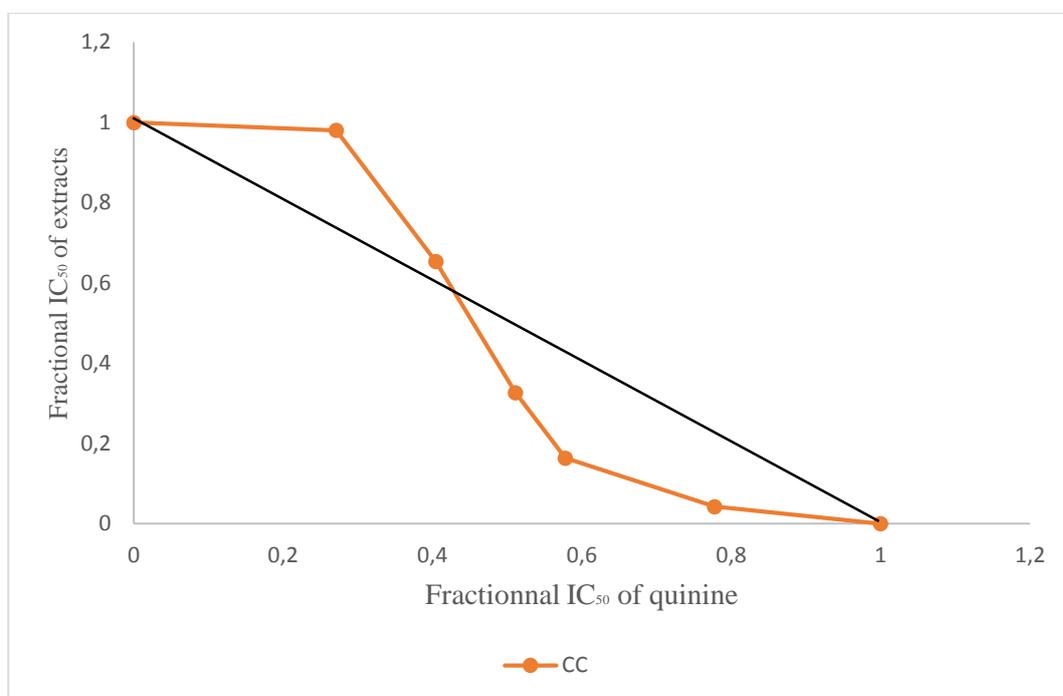
The averages of the FIC sums  $\pm$  standard deviation for the interaction of quinine with the extracts of the three plants are presented in Table 4-4 and the isobolograms are shown in

Figures 4-4, 4-5, and 4-6, respectively for the combinations CC + QN, QA + QN, and MM + QN.

**Table 4-4. Fractional Inhibitory Concentrations (FIC) of Quinine combination with *Morinda morindoides*, *Quassia africana* and *Cymbopogon citratus* extracts**

Extracts combined with quinine	Mean sum of FIC* $\pm$ DS	Interaction
<i>Cymbopogon citratus</i>	0.94 $\pm$ 0.21	Additive
<i>Quassia africana</i>	0.82 $\pm$ 0.06	Synergistic
<i>Morinda morindoides</i>	0.59 $\pm$ 0.22	Synergistic

\* Mean FIC Sum = Mean sum of fractional inhibitory concentrations. Additivity, sum of FIC = 1; synergy, sum of FIC <1; and antagonism, sum of FIC > 1.

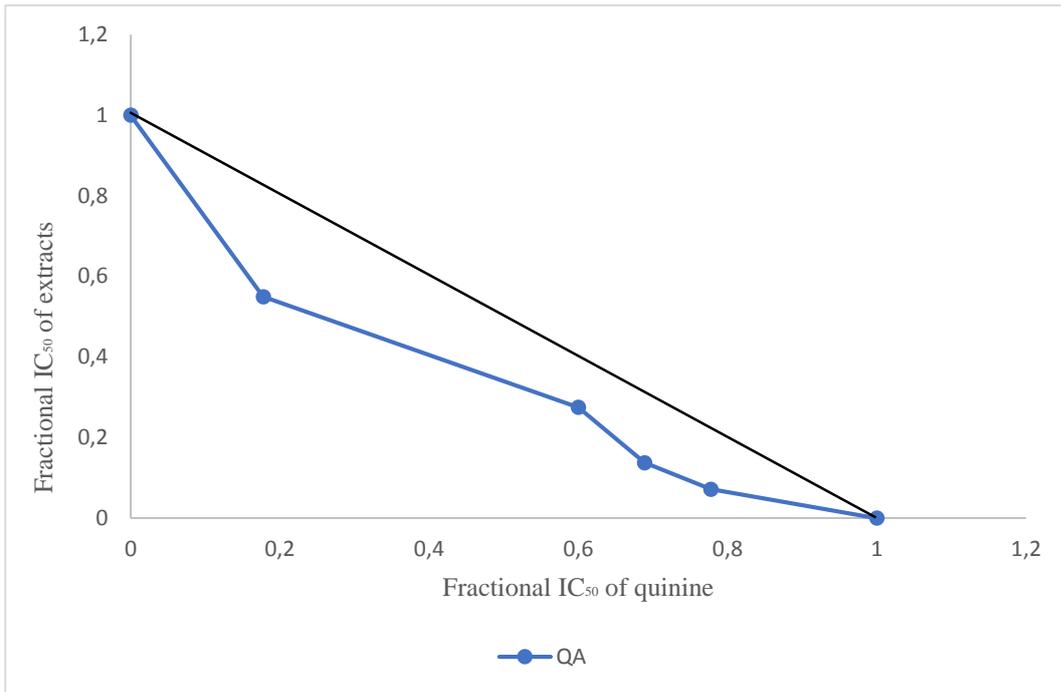


**Figure 4-17. Isobologram of the combination *Cymbopogon citratus* and quinine**

The isobologram corresponding to the combination of *Cymbopogon citratus* with quinine is located parallel to both sides of the additivity line and represents an additive effect but which tended to synergy.

Two values of the FIC sum of the CC + QN combination were greater than 1 while those of the other three sums were less than 1.

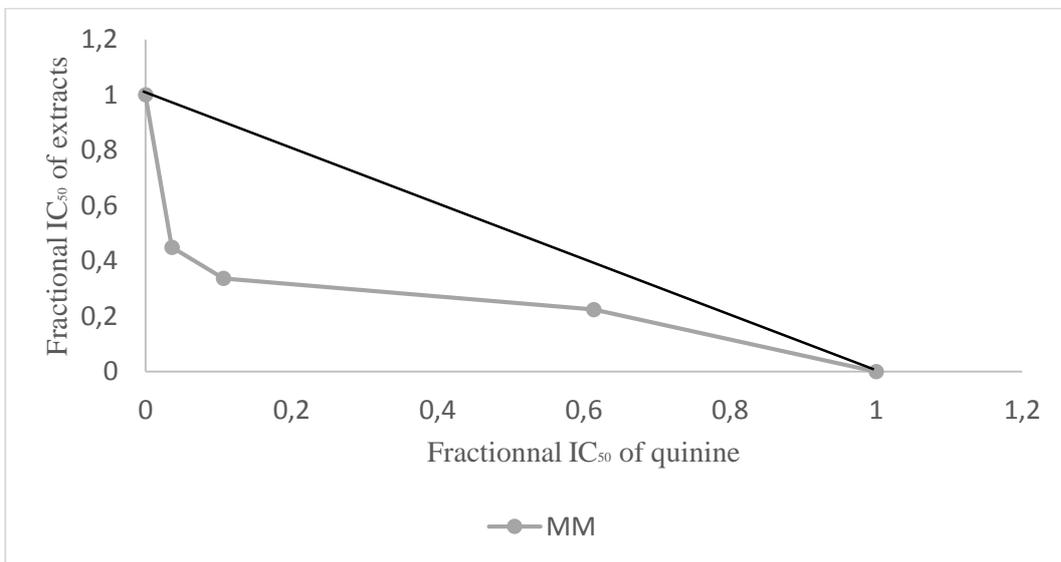
This combination revealed an additive interaction that tended to synergy.



**Figure 4-18. Isobologram of the combinaison *Quassia africana* and quinine**

The isobologram corresponding to the combination of *Quassia africana* with quinine is concave with respect to the additivity line and represents a synergistic effect.

The values of the FIC sums and their means values obtained from the QA + QN and MM + QN combinations were all less than 1. The latter thus revealed a synergistic interaction.



**Figure 4-19. Isobologram of the combinaison *Morinda morindoïdes* and quinine**

The isobologram corresponding to the combination of *Morinda morindoïdes* with quinine is concave with respect to the additivity line and represents a synergistic effect.

The MM + QN combination gave rise to the highest level of synergy.

## 4.2.4. DISCUSSION

### 4.2.4.1. Top-selling antimalarial herbal medicines in Kinshasa

Among the three families of the best-selling herbal medicines, *Apocynaceae*, *Rubiaceae*, and *Annonaceae*, the first two families were also reported by previous ethnopharmacological studies (N'Guessan et al., 2009; Ouattara, 2006) as some of the most represented botanical families of antimalarial herbal medicines. *Quassia africana*, the most widely cited anti-malarial plant, has also been reported by Longanga Otshudi et al., (2000) as one of the most used herbal medicines in Sankuru Province, central DRC, especially against dysentery and diarrhea. *Quassia africana* and *Morinda morindoides* were also among the 18 most used plants in Brazzaville against malaria (Mbatchi et al., 2006).

### 4.2.4.2. Antiplasmodial activity of the 33 extracts tested on the *Plasmodium falciparum* 3D7 strain

Only the species with a significant level of activity (in bold in Table 4-3) will be discussed here.

#### *Quassia africana*

The three dichloromethane, methanol and aqueous extracts showed a particularly high activity, with IC<sub>50</sub> values of  $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ,  $0.9 \pm 0.0 \mu\text{g} / \text{ml}$ , and  $1.9 \pm 0.7 \mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively. The study by Mbatchi et al., (2006) reported similar results for *Quassia africana*, which had the highest antiplasmodial properties of all plants tested, regardless of the part of the plant or solvent used. The dichloromethane extract was also the most active, the IC<sub>50</sub> values varied between 0.1 and 2.2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  depending on the part and mode of extraction. From the 33 plants aqueous extracts analyzed by Musuyu Muganza et al., (2012), *Quassia africana* was the most active with IC<sub>50</sub> values of 0.46 and 1.27  $\mu\text{g} / \text{ml}$  for the root and stem bark, respectively. Lemma et al., (2017) documented 752 herbal medicines belonging to 254 species for their antiplasmodial activity and classified them as very good, good, moderate and inactive if the IC<sub>50</sub> values were  $<0.1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ,  $0.1-1 \mu\text{g} / \text{ml}$ ,  $> 1-5 \mu\text{g} / \text{ml}$  and  $> 5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively. *Quassia africana* was the only plant with good activity ( $0.1 \pm 0.07 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), after *Harungana madagascariensis* which had a very good activity ( $0.052 - 0.517 \mu\text{g} / \text{ml}$ ). Previous phytochemical research carried out on the bark of *Quassia africana* root revealed the presence of active quassinoids including quassin (Kambu Kabangu, 1990; Oliver-Bever, 1986), and more recently simalikalactone D (Apers et al., 2002). Only this compound has also been isolated from the leaf of *Quassia amara*. Although it exhibited *in vitro* potent antiplasmodial

activity against the *Plasmodium falciparum* W2 chloroquine-resistant strain ( $IC_{50} = 0.01 \mu\text{M}$ ), it also showed cytotoxicity against Vero cells ( $IC_{50} = 0.058 \mu\text{M}$ ) and MCF cells ( $IC_{50} = 0.02 \mu\text{M}$ ) (Bertani et al., 2006; Houël et al., 2009). The antiplasmodial activity observed in *Quassia africana* could probably also be attributed to the presence of quassinoids.

### ***Morinda morindoides***

The dichloromethane extract of *Morinda morindoides* leaves showed moderate activity with an  $IC_{50}$  estimated at  $44.5 \pm 9.5 \mu\text{g} / \text{ml}$ . *Morinda morindoides* leaves were evaluated for *in vivo* antimalarial activity in the 4-day *Plasmodium berghei* ANKA suppression test in mice by Tona et al., (2001) and Cimanga et al., (2008). The chemotherapy suppression of oral parasitaemia (200 mg / kg) was 74% and 73%, respectively, for the most active extract obtained with dichloromethane. Although the *P. falciparum* strains tested were different, these results support our observations regarding the activity of dichloromethane extracts reported in this study. TLC analysis of the dichloromethane extract revealed the presence of terpenes. Similar results have been reported where in addition to terpenes, steroids have been identified as major constituents, suggesting that the observed activity may be due to the presence of the latter (Cimanga et al., 2008). *In vitro* antiplasmodial activity assays performed by Cimanga et al., (2008) on *Morinda morindoides* leaves against the chloroquine-sensitive *P. falciparum* strain showed that the dichloromethane and 80% methanol extracts were inactive at maximum concentrations of  $100 \mu\text{g} / \text{ml}$  and  $50 \mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively. However, quercetin (flavonoid) isolated from the 80% methanol extract showed good antiplasmodial activity with an  $IC_{50}$  value of  $5.5 \pm 1.8 \mu\text{g} / \text{ml}$ . The ethanol extract showed a poor activity ( $IC_{50} = 94.2 \pm 3.4 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) but its fraction of petroleum ether was the most active ( $IC_{50} = 1.8 \pm 0.2 \mu\text{g} / \text{ml}$ ). Nevertheless, the aqueous and ethanol extracts of the Congo Brazzaville sample were inactive against the chloroquine-resistant FCM29 strain from Cameroon ( $IC_{50} > 100 \mu\text{g} / \text{ml}$ ). The activity of the dichloromethane extract could not be determined (Mbatchi et al., 2006). The 80% ethanol extract from a sample taken in Côte d'Ivoire showed very good activity against chloroquine-resistant K1 strain of *Plasmodium falciparum* with an  $IC_{50}$  of  $3.54 \mu\text{g} / \text{ml}$  (Kamanzi Atindehou et al., 2004). The use of distinct *Plasmodium falciparum* strains in the different studies may have played a major role in the observed differences in antiprotozoal *Morinda morindoides* activity (Cimanga et al., 2008).

### ***Cymbopogon citratus***

The methanol extract was the only one active in all extracts of *Cymbopogon citratus*, with an  $IC_{50}$  of 15.3  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . A similar value has been reported by Melariri et al., (2012) for a methanol extract of fresh leaves of *Cymbopogon citratus* which had an  $IC_{50}$  of 15.9  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . Obaidiyah Mustapha, (2017) determined the antimalarial activity of essential oils and their constituents against *P. falciparum* NF54 strain. Five essential oils, *Artemisia afra*, *Lippia javanica*, *Cymbopogon citratus*, *Cymbopogon nardus*, and *Ocimum basilicum*, showed antimalarial activity, with *Cymbopogon citratus* ( $IC_{50}$  value:  $2.00 \times 10^{-5}\%$ ) showing the highest activity compared to control, quinine ( $IC_{50}$  value:  $1.71 \times 10^{-5}\%$ , 0.18  $\mu\text{M}$ ). The main constituents of the essential oil of *Cymbopogon citratus* with antiplasmodic activity were (-) trans-caryophyllene and citral. However, the toxic properties of the essential oil of *Cymbopogon citratus* are of concern, with an  $IC_{50}$  of  $7.0 \times 10^{-2}\%$  against *Artemia nauplii* and an  $IC_{50}$  value of  $1.2 \times 10^{-3}\%$  against epithelial cells of the human kidney (HEK-293). A similar cytotoxic profile was reported for *Cymbopogon citratus* on the macrophage-like CHO cell line and the non-cancerous human fibroblast WI38 cell line with  $IC_{50}$  values of  $1.06 \times 10^{-3}$  and  $3.98 \times 10^{-3}\%$ , respectively (Kpoviessi et al., 2014).

### ***Garcinia kola***

The dichloromethane and methanol extracts of *Garcinia kola* seed showed moderate activity with an  $IC_{50}$  of  $22.2 \pm 8.3 \mu\text{g} / \text{ml}$  and  $27.5 \pm 6.3 \mu\text{g} / \text{ml}$ , respectively. Tona et al., (2004) reported that the ethanol extract of *Garcinia kola* stem bark exhibited activity against chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* with an  $IC_{50}$  value of  $2.9 \pm 0.7 \mu\text{g} / \text{ml}$ . The chloroform-soluble fraction showed activity similar to that of the methanol extract with an  $IC_{50}$  at  $27.1 \pm 2.7 \mu\text{g} / \text{ml}$ . More recently, Oluwatosin and collaborators (Oluwatosin et al., 2014) studied the antimalarial potential of kolaviron (KV), a biflavonoid fraction from *Garcinia kola* seeds, against *Plasmodium berghei* infection in Swiss albino mice. In addition to its known antioxidant properties, this study shows that administration of kolaviron at 200 mg / kg inhibited *P. berghei* infection in mice by 90%. Konziase, (2015) evaluated the antimalarial potencies *in vitro* and *in vivo* of pure biflavanones (GB-1a, GB-1, and GB-2) *Garcinia kola* seeds, against *Plasmodium falciparum* (FCR-3, cycloguanil-resistant strain from Gambia) and *Plasmodium berghei* (ANKA strain) infection in mice. These three biflavanones showed

potent inhibitory activity *in vitro* (IC<sub>50</sub> values ranging from 0.16 to 0.65 µM) and *in vivo*. GB-1 was found to exhibit the strongest activity *in vitro* with an IC<sub>50</sub> of 0.16 µM, whereas it exhibited a very low *in vitro* cytotoxicity on KB 3-1 cells with an IC<sub>50</sub> of greater than 150 µM. *In vivo*, GB-1 exhibited an approximate ED<sub>50</sub> of 100 mg/kg following oral administration.

### ***Rauvolfia mannii***

The three dichloromethane, methanol and aqueous extracts of *Rauvolfia mannii* showed high, promising and moderate activities, with IC<sub>50</sub> values of 4.6 ± 1.4 µg / ml, 12.4 ± 3.2 µg / ml, and 19.6 ± 2.6 µg / ml, respectively. *Rauvolfia mannii* is used in the prevention of oxidative stress-related diseases especially diabetes (Tchicailat-Landou et al., 2018), and in the treatment of microbial diseases treated such a varicella, diarrhea and measles (Ngezahayo et al., 2015). Our investigation reports that it is used against hernia and malaria. This study is the first report of its antiplasmodial activity. However, several studies on other *rauwolfia* species have reported similar activity. The dichloromethane and methanol extracts of *Rauvolfia caffra* stem bark showed antiplasmodial activity against chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* NF54 strain with an IC<sub>50</sub> values of 2.13 µg/ml and 10.8 µg/ml respectively, similar to that of the *Rauvolfia mannii* (Bapela et al., 2019). The root bark ethanol extract of *Rauvolfia vomitoria* was of particular interest, associating a good antiplasmodial activity against strain of *Plasmodium falciparum* with a low cytotoxicity (IC<sub>50</sub> = 2.5µg/ml, SI = 9–10) (Zirihi et al., 2005). The methanol extract of *Rauvolfia macrophylla* stem bark showed antiplasmodial activity against K1 strain of *Plasmodium falciparum* ( IC<sub>50</sub> > 5 µg/ml) (Ndjakou Lenta et al., 2007). The gene for Strictosidine synthase (*str1*), the enzyme which catalyzes the stereospecific condensation of tryptamine and secologanin to form the key indole alkaloid 3α(S)-strictosidine has been isolated from genomic libraries prepared from *Rauvolfia serpentina* (India) and from *Rauvolfia mannii* (West Africa) (Bracher and Kutchan, 1992). Starting with strictosidine, many pathways in different plants then lead to the production of about 2000 alkaloid compounds, several of which are useful in the treatment of a variety of human diseases, including cancer, malaria, and schizophrenia (Stöckigt et al., 2008).

### ***Uvaria poggei***

The dichloromethane and methanol extracts of *Uvaria poggei* showed promising and moderate activities with an IC<sub>50</sub> of 12.1 ± 1.1 µg / ml and 30.2 ± 2.0 µg / ml, respectively. Our

investigation reports that *Uvaria poggei* is used against hemorrhoid and malaria. This study is the first report of its antiplasmodial activity. The light-petroleum, dichloromethane, and methanol extracts of various *Uvaria* species, namely *U. dependens*, *U. faulknearae*, *U. kirkii*, *U. laprocladone*, *U. scheffleri*, *U. lucida*, *U. tanzaniae*, were tested for their activity *in vitro* against the multidrug-resistant K<sub>1</sub> strain of *Plasmodium falciparum*. The most active extracts were obtained from the stem and root-bark of *U. lucida* and the root-bark of *U. schefflera* (Parmar et al., 1994). The methanol extract from root of *Uvaria chamae* P.Beauv. showed a moderate activity against *Plasmodium falciparum* (strain K1) with an IC<sub>50</sub> at 21.6 µg/ml (Addae-Kyereme et al., 2001), similar to that of the methanol extract of *Uvaria poggei*. Most of the terpenes that have been isolated from *Uvaria* species are either monoterpenes or sesquiterpenes. Tanzanene, a spirobenzopyranyl sesquiterpenes isolated from *U. tanzaniae*, was found to be active against the multidrug-resistant K<sub>1</sub> strain of *Plasmodium falciparum* (Parmar et al., 1994). Recently, five dimeric chalcones, isolated from the roots of *Uvaria siamensis* showed strong antiplasmodial activity against *Plasmodium falciparum* (K1, multidrug resistant strain) with IC<sub>50</sub> values ranging from 3.02 to 4.21 µg/ml (Salae et al., 2017). And three polyoxygenated cyclohexene derivatives isolated from the roots of *Uvaria cherrevensis*, showed antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* (K1, multidrug resistant strain) with IC<sub>50</sub> value ranging from 3.34 to 7.34 µg/ml (Lekphrom et al., 2018).

### ***Tylophora sylvatica***

The dichloromethane extracts of *Tylophora sylvatica* showed moderate activity with an IC<sub>50</sub> of 27.0 ± 7.2 µg / ml. *Tylophora* species have been used for centuries in traditional medicine by many cultures (Gnabre et al., 1994). *Tylophora sylvatica* is used in Kinshasa against stomach aches, urinary tract infection, erectile dysfunction and malaria. This study is the first report of its antiplasmodial activity. *T. asthmatica* and *T. indica* are sources of the isoquinoline alkaloids, tylophorine and tylophorinine (Gnabre et al., 1994). Tylophorine and its analogs, which are phenanthroindolizidine alkaloids isolated from *Tylophora indica* (Saraswati et al., 2013), had shown broad activities against cancer (Gao et al., 2004; Shiah et al., 2006), inflammation (Shiah et al., 2006; Yang et al., 2007), arthritis (You et al., 2006), and lupus (Choi et al., 2006) *in vivo* and activity anti\_HCV (Hepatitis C Virus) *in vitro* (Wang et al., 2017). Tylophorine analogs have been shown to reduce the rate of elongation of polypeptide chain to inhibit global protein synthesis, which has a more profound effect on cellular

regulatory proteins with short half-lives (Wang et al., 2010). The presence of alkaloids in tylophora species may explain his antiplasmodial activity.

#### **4.2.4.3. Concomitant use of herbal medicines and antimalarial drugs**

Concomitant use was defined as any taking of antimalarial drugs accompanied or followed by taking herbal medicines or vice versa, with the aim of obtaining a better therapeutic effect of the two remedies. The taking of herbal medicines was usually done one day after the end of the treatment of antimalarial drugs. Since the half-life of antimalarial drugs can range from a few hours to tens of days (Garavito, 2007), the one-day delay between the two doses exposed consumers to an interaction between the two remedies.

#### **4.2.4.4. Interaction test between herbal medicines and antimalarial drugs**

In the literature, the results of the FIC sums were presented in essentially three ways depending on the authors. The first presentation is a single value representative of the FIC sums at a single concentration (Canfield et al., 1995; Ringwald et al., 1999); the second presentation is the mean of the FIC sums  $\pm$  the standard deviation (Akoachere et al., 2005; Garavito, 2007; Ohrt et al., 2002) and the third way is the mean of the FIC sums with 95% CI (Fivelman et al., 2004). We presented the results of the FIC sums as the mean of the FIC sums  $\pm$  standard deviation. The study revealed evidence of an additive interaction but that tended to a synergy between the *Cymbopogon citratus* extract and quinine. However, the extracts of *Morinda morindoides* and *Quassia africana* have proved to be potential partners in combination with quinine. Their effects have been found to be synergistic.

Quinine mode of action is directed against the initial stages of the blood cycle of *Plasmodium*. Quinine is a weak base that accumulates in the acidic digestive vacuole where it undergoes protonation (Garavito, 2007). Several authors have reported some results of the interactions between quinine and other drugs including fosmidomycin which were additive (Wiesner et al., 2002), artemisone which were additive to mild synergistic (Vivas et al., 2007), azithromycin which were additive to synergistic (Noedl et al., 2007), and methylthionium chloride that were synergistic (Garavito, 2007). Interactions have also been reported between quinine and *Kigelia africana* compounds (Zofou et al., 2012) which have been additive with a slight tendency towards antagonism. However, this study constitutes the first report of the interactions between quinine and the extracts of *Cymbopogon citratus*, *Quassia africana* and *Morinda morindoides*.

These results corroborate the habits of the Kinshasa population who, on the basis of their perception of the therapeutic efficacy, consume concomitantly these two plants with quinine against malaria. Nevertheless, the prediction of *in vivo* drug interactions in humans based on the results of *in vitro* studies remains difficult (Chawira et al., 1987). Thus, our approach, where *in vitro* testing was based on concomitant use patterns of plants and drugs, would have a benefit. The benefit observed in this study is that analyzing drugs identified by an ethnopharmacological survey appears to have increased the likelihood of revealing a synergistic *in vitro* interaction.

#### **4.2.5. CONCLUSION**

This study was the first report of antiplasmodial activity against *Plasmodium falciparum* of *Tylophora sylvatica*, *Uvaria poggei* and *Rauvolfia mannii*. This finding lays the foundation for further exploration of a new drug based on *Rauvolfia mannii*, which has been very active against *Plasmodium falciparum*. It also revealed a synergistic interaction between quinine and *Morinda morindoides* or *Quassia africana* against *Plasmodium falciparum*. These results validate that there is a traditional concomitant use of quinine with these plants in terms of efficacy. In order to avoid the development of resistance against quinine, our results suggest that further analyses have to be carried out on these two plants, potential candidates for an effective combination.

#### 4.5. REFERENCES (4)

- Addae-Kyereme, J., Croft, S.L., Kendrick, H., Wright, C.W., 2001. Antiplasmodial activities of some Ghanaian plants traditionally used for fever/malaria treatment and of some alkaloids isolated from *Pleiocarpa mutica*; *in vivo* antimalarial activity of pleiocarpine. *J Ethnopharmacol* 76, 99–103.
- Adepiti, A.O., Iwalewa, E.O., 2016. Evaluation of the combination of *Uvaria chamae* (P. Beauv.) and amodiaquine in murine malaria. *J Ethnopharmacol* 193, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.035>
- Ajaiyeoba, E., Falade, M., Ogbole, O., Okpako, L., Akinboye, D., 2006. *In vivo* antimalarial and cytotoxic properties of *Annona senegalensis*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 3, 137–141.
- Akoachere, M., Buchholz, K., Fischer, E., Burhenne, J., Haefeli, W.E., Schirmer, R.H., Becker, K., 2005. *In vitro* assessment of methylene blue on chloroquine-sensitive and -resistant *Plasmodium falciparum* strains reveals synergistic action with artemisinin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 4592–4597. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.11.4592-4597.2005>
- Apers, S., Cimanga, K., Vanden Berghe, D., Van Meenen, E., Longanga, A.O., Foriers, A., Vlietinck, A., Pieters, L., 2002. Antiviral activity of simalikalactone D, a quassinoid from *Quassia africana*. *Planta Med.* 68, 20–24. <https://doi.org/10.1055/s-2002-19870>
- Bapela, M.J., Heyman, H., Senejoux, F., Meyer, J.J.M., 2019. <sup>1</sup>H NMR-based metabolomics of antimalarial plant species traditionally used by Vha-Venda people in Limpopo Province, South Africa and isolation of antiplasmodial compounds. *Journal of Ethnopharmacology* 228, 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.07.022>
- Barroy, H., André, F., Mayaka, S.M.N., Samaha, H.N., 2014. Investing in universal health coverage : opportunities and challenges for health financing in the Democratic Republic of Congo (No. 103444). The World Bank.
- Bell, A., 2005. Antimalarial drug synergism and antagonism: Mechanistic and clinical significance. *FEMS Microbiol Lett* 253, 171–184. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.09.035>
- Berenbaum, M.C., 1978. A method for testing for synergy with any number of agents. *J. Infect. Dis.* 137, 122–130.

- Bertani, S., Houël, E., Stien, D., Chevolut, L., Jullian, V., Garavito, G., Bourdy, G., Deharo, E., 2006. Simalikalactone D is responsible for the antimalarial properties of an Amazonian traditional remedy made with *Quassia amara* L. (Simaroubaceae). *J Ethnopharmacol* 108, 155–157. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.017>
- Bracher, D., Kutchan, T.M., 1992. Strictosidine synthase from *Rauvolfia serpentina*: analysis of a gene involved in indole alkaloid biosynthesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 294, 717–723.
- Canfield, C.J., Pudney, M., Gutteridge, W.E., 1995. Interactions of atovaquone with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Exp. Parasitol.* 80, 373–381. <https://doi.org/10.1006/expr.1995.1049>
- Chawira, A.N., Warhurst, D.C., Robinson, B.L., Peters, W., 1987. The effect of combinations of qinghaosu (artemisinin) with standard antimalarial drugs in the suppressive treatment of malaria in mice. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 81, 554–558.
- Choi, J.-Y., Gao, W., Odegard, J., Shiah, H.-S., Kashgarian, M., McNiff, J.M., Baker, D.C., Cheng, Y.-C., Craft, J., 2006. Abrogation of skin disease in LUPUS-prone MRL/FASlpr mice by means of a novel tylophorine analog. *Arthritis Rheum.* 54, 3277–3283. <https://doi.org/10.1002/art.22119>
- Cimanga, R.K., Tona, G.L., Kambu, K., Mesia, G.K., Muyembe, J.J.T., Apers, S., Pieters, L., Vlietinck, A.J., 2008. Antimalarial Activity of Some Extracts and Isolated Constituents from *Morinda morindoides* Leaf. *Journal of Natural Remedies* 8, 191–202. <https://doi.org/10.18311/jnr/2008/333>
- Cimanga, R.K., Tona, G.L., Mesia, G.K., Kambu, O.K., Bakana, D.P., Kalenda, P.D.T., Penge, A.O., Muyembe, J.-J.T., Totté, J., Pieters, L., Vlietinck, A.J., 2006. Bioassay-Guided Isolation of Antimalarial Triterpenoid Acids from the Leaves of *Morinda lucida*. *Pharmaceutical Biology* 44, 677–681. <https://doi.org/10.1080/13880200601009123>
- Fivelman, Q.L., Adagu, I.S., Warhurst, D.C., 2004. Modified fixed-ratio isobologram method for studying *in vitro* interactions between atovaquone and proguanil or dihydroartemisinin against drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 4097–4102. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4097-4102.2004>
- Gao, W., Lam, W., Zhong, S., Kaczmarek, C., Baker, D.C., Cheng, Y.-C., 2004. Novel mode of action of tylophorine analogs as antitumor compounds. *Cancer Res.* 64, 678–688.

- Garavito, G., 2007. Etude pharmacologique expérimentale de l'activité antipaludique d'un composé de synthèse: le chlorure de methylthioninium. L'Université Toulouse III, Toulouse.
- Gnabre, J.N., Halonen, M.J., Martin, D.G., Pinnas, J.L., 1994. Antiallergic activity of tylogenin, a novel steroidal compound from *Tylophora sylvatica*. *Int. J. Immunopharmacol.* 16, 641–650.
- Hansten, P.D., Horn, J.R., 2016. Top 100 des interactions médicamenteuses, De Boeck Supérieur. ed. Paris.
- Houël, E., Bertani, S., Bourdy, G., Deharo, E., Jullian, V., Valentin, A., Chevalley, S., Stien, D., 2009. Quassinoid constituents of *Quassia amara* L. leaf herbal tea. Impact on its antimalarial activity and cytotoxicity. *J Ethnopharmacol* 126, 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.07.037>
- Igbinoba, S.I., Adehin, A., Onyeji, C.O., Akanmu, M.A., Soyinka, J.O., 2016. *In vitro* study of interaction between quinine and *Garcinia kola*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 15, 1473-1478–1478. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i7.17>
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2018. Quality Guidelines : ICH [WWW Document]. URL <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> (accessed 8.28.18).
- Jansen, O., Angenot, L., Tits, M., Nicolas, J.P., De Mol, P., Nikiéma, J.-B., Frédérick, M., 2010. Evaluation of 13 selected medicinal plants from Burkina Faso for their antiplasmodial properties. *J Ethnopharmacol* 130, 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.032>
- Jansen, O., Tits, M., Angenot, L., Nicolas, J.-P., De Mol, P., Nikiema, J.-B., Frédérick, M., 2012. Anti-plasmodial activity of *Dicoma tomentosa* (Asteraceae) and identification of urospermal A-15-O-acetate as the main active compound. *Malar. J.* 11, 289. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-289>
- Jonville, M.C., Kodja, H., Humeau, L., Fournel, J., De Mol, P., Cao, M., Angenot, L., Frédérick, M., 2008. Screening of medicinal plants from Reunion Island for antimalarial and cytotoxic activity. *J Ethnopharmacol* 120, 382–386. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.09.005>
- Kamanzi Atindehou, K., Schmid, C., Brun, R., Koné, M.W., Traore, D., 2004. Antitrypanosomal and antiplasmodial activity of medicinal plants from Côte d'Ivoire. *J Ethnopharmacol* 90, 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.032>

- Kambu Kabangu, 1990. Elements de Phytothérapie comparée: plantes médicinales africaines. Centre de Recherches Pédagogiques, Kinshasa, Congo (République démocratique du).
- Kenmogne, M., Prost, E., Harakat, D., Jacquier, M.-J., Frédéricich, M., Sondengam, L.B., Zèches, M., Waffo-Téguo, P., 2006. Five labdane diterpenoids from the seeds of *Aframomum zambesiacum*. *Phytochemistry* 67, 433–438. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.10.015>
- Konziase, B., 2015. Protective activity of biflavanones from *Garcinia kola* against *Plasmodium* infection. *J Ethnopharmacol* 172, 214–218. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.06.038>
- Kpoviessi, S., Bero, J., Agbani, P., Gbaguidi, F., Kpadonou-Kpoviessi, B., Sinsin, B., Accrombessi, G., Frédéricich, M., Moudachirou, M., Quetin-Leclercq, J., 2014. Chemical composition, cytotoxicity and in vitro antitrypanosomal and antiplasmodial activity of the essential oils of four *Cymbopogon species* from Benin. *J Ethnopharmacol* 151, 652–659. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.027>
- Lekphrom, R., Kanokmedhakul, K., Schevenels, F., Kanokmedhakul, S., 2018. Antimalarial polyoxygenated cyclohexene derivatives from the roots of *Uvaria cherrevensis*. *Fitoterapia* 127, 420–424. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.01.018>
- Lemma, M.T., Ahmed, A.M., Elhady, M.T., Ngo, H.T., Vu, T.L.-H., Sang, T.K., Campos-Alberto, E., Sayed, A., Mizukami, S., Na-Bangchang, K., Huy, N.T., Hirayama, K., Karbwang, J., 2017. Medicinal plants for in vitro antiplasmodial activities: A systematic review of literature. *Parasitol. Int.* 66, 713–720. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2017.09.002>
- Longanga Otshudi, A., Vercruyse, A., Foriers, A., 2000. Contribution to the ethnobotanical, phytochemical and pharmacological studies of traditionally used medicinal plants in the treatment of dysentery and diarrhoea in *Lomela area*, Democratic Republic of Congo (DRC). *J Ethnopharmacol* 71, 411–423.
- Makler, M.T., Ries, J.M., Williams, J.A., Bancroft, J.E., Piper, R.C., Gibbins, B.L., Hinrichs, D.J., 1993. Parasite lactate dehydrogenase as an assay for *Plasmodium falciparum* drug sensitivity. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 48, 739–741.
- Mavungu Landu, D.J., Mbuyi Kaluka Tshibanda, J., Dasnoy, C., Gretry, L., Mikobi Mikobi, C., Kayembe, J.M., Longo Mbenza, B., Marini Djang'Eing'A, R., Hubert, P., Reginster, J.-Y., Michel, B., Manzambi Kuwekita, J., Jansen, O., Frederich, M., 2017. Processus d'intégration de la Médecine traditionnelle dans le système national de soins de la République Démocratique du Congo : Cas de trois zones de santé de Kinshasa.

- Mbatchi, S.F., Mbatchi, B., Banzouzi, J.T., Bansimba, T., Nsonde Ntandou, G.F., Ouamba, J.-M., Berry, A., Benoit-Vical, F., 2006. *In vitro* antiplasmodial activity of 18 plants used in Congo Brazzaville traditional medicine. *J Ethnopharmacol* 104, 168–174. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.068>
- Melariri, P., Campbell, W., Etusim, P., Smith, P., 2012. In vitro antiplasmodial activities of extracts from five plants used singly and in combination against *Plasmodium falciparum* parasites. *J Med Plants* 6, 5770–5779. <https://doi.org/10.5897/JMPR11.1187>
- Mesia, G.K., Tona, G.L., Nanga, T.H., Cimanga, R.K., Apers, S., Cos, P., Maes, L., Pieters, L., Vlietinck, A.J., 2008. Antiprotozoal and cytotoxic screening of 45 plant extracts from Democratic Republic of Congo. *Journal of Ethnopharmacology* 115, 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.10.028>
- Ministère de Santé Publique, 2016. Plan National de Développement Sanitaire 2016 - 2020 : vers la couverture sanitaire universelle, RDC.
- Ministère du Plan et Suivi de la Mise en Œuvre de la Révolution de la Modernité, Ministère de Santé Publique, 2014. Enquête Démographique et de Santé (EDS-RDC) 2013-2014, RDC.
- Musuyu Muganza, D., Fruth, B.I., Nzunzu Lami, J., Mesia, G.K., Kambu, O.K., Tona, G.L., Cimanga Kanyanga, R., Cos, P., Maes, L., Apers, S., Pieters, L., 2012. In vitro antiprotozoal and cytotoxic activity of 33 ethonopharmacologically selected medicinal plants from Democratic Republic of Congo. *J Ethnopharmacol* 141, 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.02.035>
- Ndjakou Lenta, B., Vonthron-Sénécheau, C., Fongang Soh, R., Tantangmo, F., Ngouela, S., Kaiser, M., Tsamo, E., Anton, R., Weniger, B., 2007. *In vitro* antiprotozoal activities and cytotoxicity of some selected Cameroonian medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 111, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.036>
- Ngezahayo, J., Havyarimana, F., Hari, L., Stévigny, C., Duez, P., 2015. Medicinal plants used by Burundian traditional healers for the treatment of microbial diseases. *J Ethnopharmacol* 173, 338–351. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.028>
- N'Guessan, K., Tra Bi, F.H., Koné, M.W., 2009. Etude ethnopharmacologique de plantes antipaludiques utilisées en médecine traditionnelle chez les Abbey et Krobou 'Agboville (Côte d'Ivoire). *Ethnopharmacologia* 42–50.
- Noedl, H., Krudsood, S., Leowattana, W., Tangpukdee, N., Thanachartwet, W., Looareesuwan, S., Miller, R.S., Fukuda, M., Jongsakul, K., Yingyuen, K., Sriwichai, S., Ohrt, C.,

- Knirsch, C., 2007. In Vitro Antimalarial Activity of Azithromycin, Artesunate, and Quinine in Combination and Correlation with Clinical Outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 51, 651–656. <https://doi.org/10.1128/AAC.01023-06>
- Obaidiyah Mustapha, 2017. The Effect of Terpenes on the Life Cycle of the Malaria Parasite. Wits University, Johannesburg.
- Ohrt, C., Willingmyre, G.D., Lee, P., Knirsch, C., Milhous, W., 2002. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 2518–2524.
- Oliver-Bever, B., 1986. *Medicinal Plants in Tropical West Africa*, Cambridge University Press. ed. London. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511753114>
- Oluwatosin, A., Tolulope, A., Ayokulehin, K., Patricia, O., Aderemi, K., Catherine, F., Olusegun, A., 2014. Antimalarial potential of kolaviron, a biflavonoid from *Garcinia kola* seeds, against *Plasmodium berghei* infection in Swiss albino mice. *Asian Pac J Trop Med* 7, 97–104. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60003-1](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60003-1)
- Ouattara, D., 2006. Contribution à l’inventaire des plantes médicinales significatives utilisées dans la région de Divo (sud forestier de la Côte-d’Ivoire) et à la diagnose du poivrier de Guinée : *Xylopia aethiopica* (Dunal) A. Rich. (Annonaceae). Université de Cocody-Abidjan, Abidjan.
- Parmar, V.S., Tyagi, O.D., Malhotra, A., Singh, S.K., Bisht, K.S., Jain, R., 1994. Novel constituents of *Uvaria species*. *Nat. Prod. Rep.* 11, 219–224. <https://doi.org/10.1039/NP9941100219>
- Philippe, G., Angenot, L., De Mol, P., Goffin, E., Hayette, M.-P., Tits, M., Frédérick, M., 2005. In vitro screening of some *Strychnos species* for antiplasmodial activity. *J Ethnopharmacol* 97, 535–539. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.12.011>
- Pink, R., Hudson, A., Mouriès, M.-A., Bendig, M., 2005. Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 4, 727–740. <https://doi.org/10.1038/nrd1824>
- Ringwald, P., Eboumbou, E.C., Bickii, J., Basco, L.K., 1999. In vitro activities of pyronaridine, alone and in combination with other antimalarial drugs, against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 1525–1527.
- Roll Back Malaria, 2018. What is Malaria | Roll Back Malaria [WWW Document]. URL <https://endmalaria.org/about-malaria/what-is-malaria> (accessed 11.14.18).

- Salae, A.-W., Chairerk, O., Sukkoet, P., Chairat, T., Prawat, U., Tuntiwachwuttikul, P., Chalermglin, P., Ruchirawat, S., 2017. Antiplasmodial dimeric chalcone derivatives from the roots of *Uvaria siamensis*. *Phytochemistry* 135, 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.12.009>
- Saraswati, S., Kanaujia, P.K., Kumar, S., Kumar, R., Alhaider, A.A., 2013. Tylophorine, a phenanthraindolizidine alkaloid isolated from *Tylophora indica* exerts antiangiogenic and antitumor activity by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Mol. Cancer* 12, 82. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-82>
- Shiah, H.-S., Gao, W., Baker, D.C., Cheng, Y.-C., 2006. Inhibition of cell growth and nuclear factor-kappaB activity in pancreatic cancer cell lines by a tylophorine analogue, DCB-3503. *Mol. Cancer Ther.* 5, 2484–2493. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0146>
- Stöckigt, J., Barleben, L., Panjikar, S., Loris, E.A., 2008. 3D-Structure and function of strictosidine synthase--the key enzyme of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. *Plant Physiol. Biochem.* 46, 340–355. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2007.12.011>
- Tchicailat-Landou, M., Petit, J., Gaiani, C., Miabangana, E.S., Kimbonguila, A., Nzikou, J.-M., Scher, J., Matos, L., 2018. Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional healers for the treatment of oxidative stress-related diseases in the Congo Basin. *Journal of Herbal Medicine* 13, 76–90. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.05.002>
- Tona, L., Cimanga, R.K., Mesia, K., Musuamba, C.T., Bruyne, T.D., Apers, S., Hernans, N., Van Miert, S., Pieters, L., Totté, J., Vlietinck, A.J., 2004. *In vitro* antiplasmodial activity of extracts and fractions from seven medicinal plants used in the Democratic Republic of Congo. *Journal of Ethnopharmacology* 93, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.022>
- Tona, L., Mesia, K., Ngimbi, N.P., Chrimwami, B., Okond'ahoka, null, Cimanga, K., de Bruyne, T., Apers, S., Hermans, N., Totte, J., Pieters, L., Vlietinck, A.J., 2001. *In-vivo* antimalarial activity of *Cassia occidentalis*, *Morinda morindoides* and *Phyllanthus niruri*. *Ann Trop Med Parasitol* 95, 47–57.
- Trager, W., Jensen, J.B., 1976. Human malaria parasites in continuous culture. *Science* 193, 673–675.
- Tshisekedi Tshibangu, P., Mutwale Kapepula, P., Kabongo Kapinga, M.J., Tujibikila Mukuta, A., Kalenda, D.T., Tchinda, A.T., Mouithys-Mickalad, A.A., Jansen, O., Cieckiewicz,

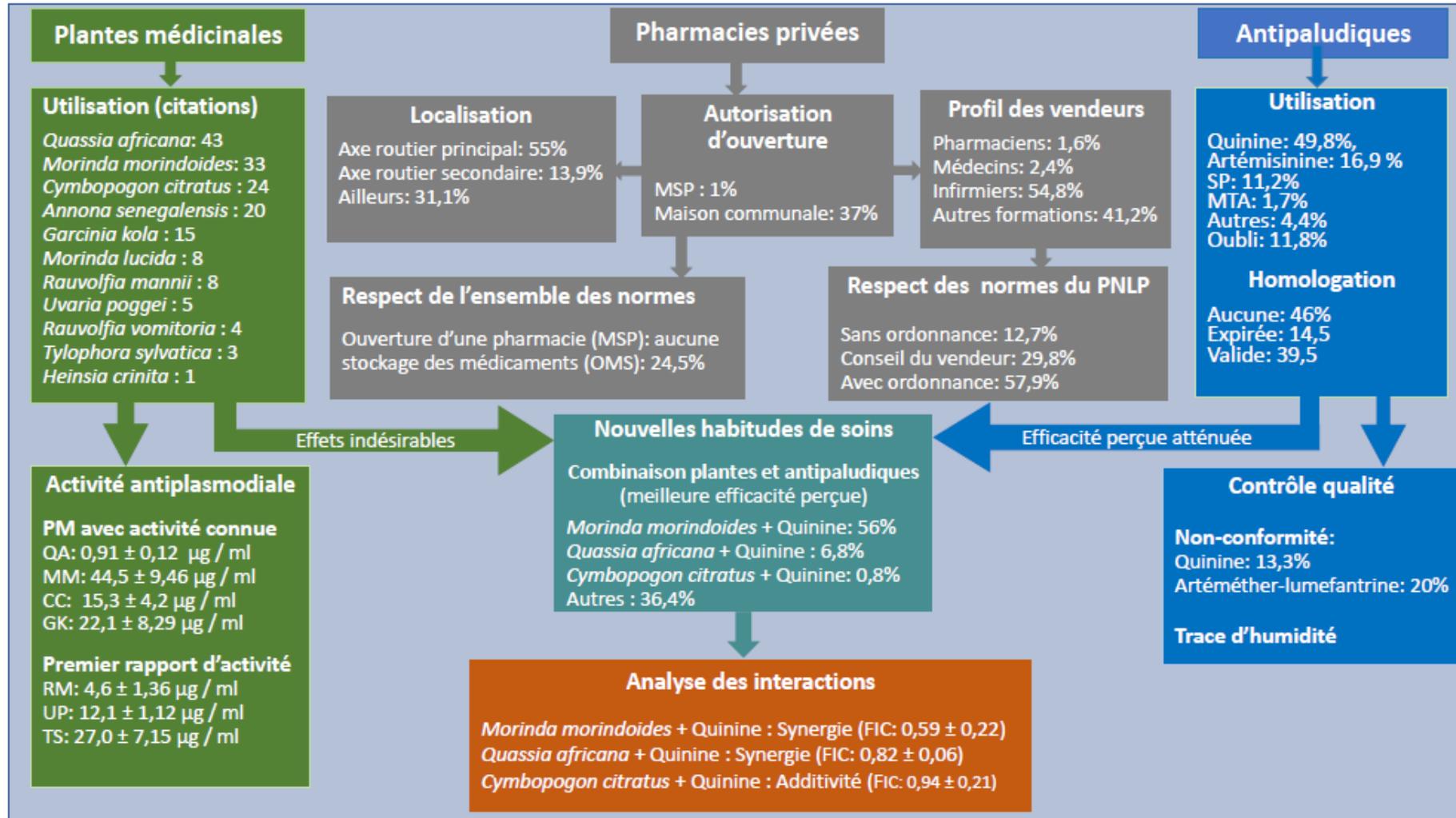
- E., Tits, M., Angenot, L., Frédérick, M., 2017. Antiplasmodial activity of *Heinsia crinita* (Rubiaceae) and identification of new iridoids. *J Ethnopharmacol* 196, 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.041>
- Vivas, L., Rattray, L., Stewart, L.B., Robinson, B.L., Fugmann, B., Haynes, R.K., Peters, W., Croft, S.L., 2007. Antimalarial efficacy and drug interactions of the novel semi-synthetic endoperoxide artemisone in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 59, 658–665. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl563>
- Wang, Y., Gao, W., Svitkin, Y.V., Chen, A.P.-C., Cheng, Y.-C., 2010. DCB-3503, a tylophorine analog, inhibits protein synthesis through a novel mechanism. *PLoS ONE* 5, e11607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011607>
- Wang, Y., Lee, S., Ha, Y., Lam, W., Chen, S.-R., Dutschman, G.E., Gullen, E.A., Grill, S.P., Cheng, Y., Fürstner, A., Francis, S., Baker, D.C., Yang, X., Lee, K.-H., Cheng, Y.-C., 2017. Tylophorine Analogs Allosterically Regulates Heat Shock Cognate Protein 70 And Inhibits Hepatitis C Virus Replication. *Scientific Reports* 7, 10037. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08815-z>
- WHO, 2018a. World malaria report 2018 [WWW Document]. WHO. URL <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/report/en/> (accessed 12.24.18).
- WHO, 2018b. Fact sheet about Malaria [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 3.9.19).
- WHO, 2014. Indice de disponibilité et de capacité opérationnelle des services (SARA) [WWW Document]. URL <http://apps.who.int/healthinfo/systems/datacatalog/index.php/catalog/54/overview> (accessed 11.14.18).
- Wiesner, J., Henschker, D., Hutchinson, D.B., Beck, E., Jomaa, H., 2002. In Vitro and In Vivo Synergy of Fosmidomycin, a Novel Antimalarial Drug, with Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 46, 2889–2894. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.2889-2894.2002>
- Yang, C.-W., Chuang, T.-H., Wu, P.-L., Huang, W.-H., Lee, S.-J., 2007. Anti-inflammatory effects of 7-methoxycryptopleurine and structure-activity relations of phenanthroindolizidines and phenanthroquinolizidines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 354, 942–948. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.01.065>
- You, X., Pan, M., Gao, W., Shiah, H.-S., Tao, J., Zhang, D., Koumpouras, F., Wang, S., Zhao, H., Madri, J.A., Baker, D., Cheng, Y.-C., Yin, Z., 2006. Effects of a novel tylophorine

analog on collagen-induced arthritis through inhibition of the innate immune response. *Arthritis Rheum.* 54, 877–886. <https://doi.org/10.1002/art.21640>

Zirihi, G.N., Mambu, L., Guédé-Guina, F., Bodo, B., Grellier, P., 2005. In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of 33 West African plants used for treatment of malaria. *J Ethnopharmacol* 98, 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.004>

Zofou, D., Tene, M., Tane, P., Titanji, V.P.K., 2012. Antimalarial drug interactions of compounds isolated from *Kigelia africana* (Bignoniaceae) and their synergism with artemether, against the multidrug-resistant W2mef *Plasmodium falciparum* strain. *Parasitol. Res.* 110, 539–544. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2519-9>

Synthèse des résultats



## 5. DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Avec le Caire et Lagos, Kinshasa est l'une des trois « mégacités » de plus de dix millions d'habitants en Afrique. Elle a un système de santé qui est caractérisé par une faible fréquentation des structures de santé liée notamment au faible pouvoir d'achat des ménages et à l'indisponibilité des médicaments dans ses structures. Le paludisme est la première raison de consultation externe, la deuxième cause d'hospitalisation et la première cause de décès chez les enfants de 0 à 5 ans. Dans ce contexte particulier, les populations des territoires périurbains, présentant les prévalences les plus élevées du paludisme, ont adopté de nouvelles habitudes de soins. Une première catégorie de la population s'est tournée vers les pharmacies privées essentiellement informelles, qui détiennent 80% de parts du marché des antipaludiques, pour obtenir les médicaments antipaludiques accompagnés des conseils des vendeurs. Une deuxième catégorie utilise la médecine traditionnelle notamment des plantes médicinales comme alternative, voire comme premier recours dans certains milieux. Une troisième catégorie, en quête désespérée de plus d'efficacité thérapeutique, a opté pour une prise concomitante des plantes médicinales et des médicaments antipaludiques.

Ces nouvelles habitudes de soins des habitants des territoires périurbains de Kinshasa évoquent plusieurs questionnements notamment sur les facteurs pouvant influencer l'accès à des médicaments de qualité dans ces pharmacies privées, l'existant pharmaceutique dans ces territoires, l'efficacité des plantes médicinales et les conséquences de la prise concomitante des plantes médicinales et des médicaments antipaludiques.

Pour répondre aux différentes questions, l'étude a été menée en deux phases. La première était constituée de cinq enquêtes dont une dans les points de vente des plantes médicinales, trois dans les pharmacies et une auprès des ménages. Elle visait à collecter les informations sur la consommation des plantes médicinales et des médicaments antipaludiques. Elle visait également à décrire les conditions de conservation des médicaments antipaludiques et les caractéristiques des territoires périurbains pouvant influencer leur accès par la population.

La deuxième phase de l'étude était consacrée aux différentes analyses des échantillons collectés sur base des informations de la précédente phase. Les analyses physicochimiques ont été réalisées sur les médicaments antipaludiques les plus consommés ; l'activité antiplasmodiale a été recherchée sur les plantes les plus consommées et les interactions ont été analysées entre les plantes et le médicament antipaludique qui étaient consommés concomitamment.

Les investigations menées au moyen des méthodes précitées ont permis de porter une réponse à différentes questions :

**- Quelles sont les caractéristiques des territoires périurbains pouvant conditionner l'accès aux médicaments antipaludiques ?**

Les deux enquêtes des pharmacies ont permis de déterminer comme caractéristiques :

#### ***La possession de l'autorisation d'ouverture d'une pharmacie***

Seul 1% de pharmacies possédait l'autorisation d'ouverture du Ministère de la Santé où seul un pharmacien peut être un requérant. Cependant, 37% possédaient l'autorisation d'ouverture de la maison communale. Au Ministère de la Santé, le requérant à la demande d'ouverture d'une pharmacie ne peut être qu'un pharmacien (Ministère de Santé Publique, 2015a), ce qui n'est pas le cas à la maison communale où n'importe qui peut formuler cette demande.

#### ***Distribution des pharmacies en territoires périurbains***

Les pharmacies sont réparties de façon inéquitable, avec une grande concentration essentiellement dans les axes routiers principaux (55%) ou secondaires (13,9%), entraînant la privation de plusieurs quartiers de la couverture d'un point de vente des médicaments. Ce désert pharmaceutique s'accompagne du désert des médicaments de première nécessité (Qato et al., 2014), n'épargnant pas les antipaludiques.

#### ***Profil des vendeurs***

Moins de deux sujets sur cent (1,6%) avaient une formation de Médecin, moins de trois sujets sur cent (2,4%) avaient une formation de Pharmacien, un peu plus de la moitié des vendeurs (54,8%) avaient une formation d'infirmier, près de deux sur cinq (41,2%) n'avaient soit aucune formation médicale voire même aucune instruction. Ces derniers constituent une catégorie de personnel non qualifié ni initié dans le secteur pharmaceutique (Ministère de Santé Publique, 2011) qui amenuisent les chances des consommateurs de bénéficier d'un conseil sur l'antipaludique respectant les normes du PNLP.

### ***Le respect des recommandations du PNLP***

Les normes et politiques du PNLP étaient respectées par 12,7% d'acheteurs sans ordonnance et par 57,9% d'acheteurs avec ordonnance. Les conseils de 29,8% des vendeurs rencontraient les recommandations du PNLP.

### **- Quel est l'existant du secteur pharmaceutique en territoires périurbains de Kinshasa ?**

Les enquêtes dans les pharmacies et auprès des ménages d'une part et les analyses physicochimiques d'autre part ont permis de déterminer les antipaludiques les plus utilisés, le statut d'homologation de différents médicaments antipaludiques, leur condition de conservation et leur qualité.

### ***Utilisation des médicaments antipaludiques***

Sur 1150 ménages enquêtés, près d'un sur deux (48%) a indiqué avoir connu un épisode de paludisme dans les deux semaines qui précédaient l'enquête.

Les enquêtes menées auprès des points de vente et des ménages ont indiqué de manière concordante que la quinine était la molécule la plus vendue (60,2%) et consommée (49,8%), suivie des dérivés d'artémisinine en termes de vente (34,1%) et de consommation (16,9%). La combinaison sulfadoxine-pyriméthamine venait en troisième position de la vente (4,5%) et de la consommation (11,2%). La surconsommation de la quinine en première intention par les ménages est assez alarmante. Non seulement elle reflète la non-observance des normes du PNLP par la population, mais elle révèle également un déficit de collaboration en intersectorialité entre les différents acteurs intervenant dans l'offre des médicaments pour rendre le prix des combinaisons à base d'artémisinine financièrement abordable.

L'association sulfadoxine-pyriméthamine est réservée au traitement préventif intermittent des femmes enceintes (Situakibanza, 2016). Son utilisation en curatif présente un grand risque d'échec thérapeutique qui nourrit davantage la perception d'une efficacité atténuée des médicaments antipaludiques, tout en renforçant la tendance à une combinaison avec des plantes médicinales.

### ***Statut d'homologation (AMM) des médicaments antipaludiques***

Sur un total de 126 noms commerciaux de médicaments antipaludiques, 46% n'étaient pas homologués par le Ministère de la Santé, 39,5% avaient une homologation valide et 14,5% avaient une homologation expirée.

Quoique le contrôle-qualité réalisé dans le cadre de cette étude n'ait pas porté sur les médicaments sans homologation, ce qui n'a pas permis d'évaluer l'ampleur de la falsification des médicaments antipaludiques, l'étude a cependant permis d'évaluer l'ampleur du marché illicite qui représente près de la moitié (46%) de médicaments antipaludiques en circulation en TPU de Kinshasa. Le marché illicite est le principal vecteur des médicaments falsifiés dans un pays. Comme dans tout marché, les trafiquants sont particulièrement susceptibles d'échapper à la détection si le produit falsifié est vendu exclusivement à des marchés moins réglementés. Entre 2013 et 2017 les médicaments antipaludiques ont représenté la plus grande proportion (19,6%) de l'ensemble des produits de santé signalés au Système mondial de surveillance et de suivi de l'OMS comme étant falsifiés ou de qualité inférieure (WHO, 2018a).

### ***Caractérisation des pharmacies : Condition de conservation des médicaments***

Aucun établissement pharmaceutique ne remplissait l'ensemble des normes édictées par le Ministère de la santé pour une conservation optimale des produits pharmaceutiques. Près de 75% ne remplissaient pas les conditions de conservation (température et ventilation) recommandées par l'OMS. Ce non-respect des bonnes pratiques de conservation favorise une dégradation des médicaments avant même la date de leur péremption.

L'état déplorable des établissements pharmaceutiques en TPU est en grande partie causé par la faible application de la réglementation existante et la confusion des textes législatifs régissant le secteur pharmaceutique : Les arrêtés ministériels du Ministère National de la santé (Ministère de Santé Publique, 2015b, 2015a, 2015c) se réfèrent à la loi de 1933 (RDC, 1933) pendant que les arrêtés du Gouvernorat de Kinshasa (Gouvernorat, 2014) se réfèrent à la loi de 1972 (RDC, 1972). Cependant, cette dernière n'a jamais été promulguée.

### *Qualité des médicaments antipaludiques*

#### *Traces d'humidité*

Les traces d'humidité découvertes sur certains emballages primaires des flacons de poudres pour suspension d'artéméther-luméfantrine est une piste pour approfondir la question sur les conditions de conservation (humidité relative et température) en milieu tropical pouvant entraîner la détérioration de ces combinaisons à base d'artémisinine avant leur date de péremption.

#### *Non-conformité*

Globalement, la non-conformité des médicaments antipaludiques a été révélée pour 18,7 % d'échantillons analysés. Cette non-conformité a concerné 13,3% d'échantillons de quinine et 20% d'échantillons de la combinaison artéméther-luméfantrine.

Ces résultats suscitent beaucoup d'inquiétude face au risque de la survenue de résistance notamment aux dérivés d'artémisinine comme c'est déjà dans la sous-région du Grand Mékong (Global Malaria Programme, 2018).

Les mauvaises conditions de stockage des pharmacies privées pourraient expliquer en partie la non-conformité des médicaments antipaludiques analysés. Ces derniers étant ceux enregistrés et autorisés en RDC (AMM valide ou expirée), dont certains sont fabriqués sur place, le respect de bonnes pratiques de fabrication et de distribution devrait faire l'objet d'une investigation approfondie dans les différentes industries locales. Lors de la 18<sup>ème</sup> Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (ICDRA, 2018), il a été retenu que les États membres sont encouragés à promouvoir la communication et la transparence entre les régulateurs et l'industrie afin de relever les défis de la production locale de produits médicaux en vue d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité.

Sachiko Ozawa et son équipe (Ozawa et al., 2019) ont estimé que les antipaludéens non conformes aux normes et falsifiés sont responsables de 20,9 millions de dollars sur 59,6 millions de dollars des coûts du paludisme dans la province de Kinshasa. En résolvant le problème de la non-conformité et de la falsification des médicaments antipaludiques, on réduirait d'un tiers la charge financière du paludisme.

### - Quelles sont les habitudes des soins traditionnels antipaludiques à Kinshasa ?

Les enquêtes auprès des vendeurs de plantes et des ménages ont permis d'identifier les plantes médicinales les plus consommées contre le paludisme et les nouvelles habitudes de soins notamment la prise concomitante de plantes et de médicaments modernes. Les analyses sur l'activité antiplasmodiale et l'interaction entre les plantes et les médicaments ont permis de déterminer les plantes actives et celles présentant une synergie avec le médicament antipaludique le plus consommé en combinaison avec les plantes.

#### *Plantes médicinales les plus consommées*

Dans les habitudes des soins à Kinshasa, 11 plantes médicinales étaient les plus consommées contre le paludisme. Selon l'ordre décroissant de citation par les vendeurs, il s'est agi de *Quassia africana* (43), *Morinda morindoides* (33), *Cymbopogon citratus* (24), *Annona senegalensis* (20), *Garcinia kola* (15), *Morinda lucida* (8), *Rauwolfia mannii* (8), *Uvaria poggei* (5), *Rauwolfia vomitoria* (4), *Tylophora sylvatica* (3), *Heinsia crinita* (1).

#### *L'activité antiplasmodiale*

L'activité antiplasmodiale confirmant l'efficacité des plantes sur le paludisme a été révélée pour 7 plantes. Treize extraits obtenus à partir de 7 plantes différentes affichaient une activité antiplasmodiale ( $CI_{50} < 50$  g / ml). Les extraits au dichlorométhane étaient généralement plus actifs que les extraits au méthanol et aqueux. Quatre espèces ont montré une activité antiplasmodiale modérée ( $15 \mu\text{g} / \text{ml} < IC_{50} < 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) : *Morinda morindoides* (feuilles), *Cymbopogon citratus* (feuilles), *Garcinia kola* (graine) et *Tylophora sylvatica* (écorce). Une espèce a montré une activité antiplasmodiale prometteuse ( $5 \mu\text{g}/\text{ml} < IC_{50} < 15 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) : *Uvaria poggei* (écorce). Et deux espèces ont été très actives ( $IC_{50} < 5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) et étaient les seules pour lesquelles les trois extraits ont présenté une activité : *Quassia africana* (écorce) et *Rauwolfia mannii* (écorce). La plante *Quassia africana*, la plus citée de toutes, était l'espèce la plus active et la seule pour laquelle les trois extraits (méthanolique, au dichlorométhane et aqueux) étaient très actifs. Parmi les plantes actives, la présente étude constitue le premier rapport de l'activité

antiplasmodiale contre le *Plasmodium falciparum* de *Tylophora sylvatica*, de *Uvaria poggei* et de *Rauwolfia mannii*.

La RDC porte le deuxième fardeau du paludisme en termes de cas et de décès (WHO, 2018b). Cependant elle regorge de nombreuses plantes médicinales efficaces contre le paludisme notamment le *Quassia africana* qui est la deuxième plante la plus active contre le paludisme sur les 752 plantes médicinales dont l'activité antiplasmodiale a été documentée par Lemma et al., 2017.

Cette étude a permis de valider l'usage thérapeutique traditionnel de sept plantes médicinales utilisées contre le paludisme. Les limites d'utilisation de ces plantes sont essentiellement leurs effets indésirables (Hansten and Horn, 2016) rapportés également en territoires périurbains de Kinshasa (Zinga et al., 2014, 2016) qui sont liés à l'insuffisance d'études et d'information quant aux doses, aux voies d'administration et aux effets thérapeutiques recherchés dans chacune de ces plantes. En revanche, leur grande disponibilité en territoires périurbains de Kinshasa et leur prix accessible dans différents marchés du centre-ville font de ces plantes une alternative non négligeable aux soins de la Médecine conventionnelle.

### ***Interaction plantes médicinales – médicaments antipaludiques***

L'enquête menée auprès des ménages sur la prise concomitante des plantes et des médicaments antipaludiques a permis d'identifier principalement trois combinaisons : *Morinda morindoides* + Quinine (56%), *Quassia africana* + Quinine (6,8%) et *Cymbopogon citratus* + Quinine (0,8%).

Les analyses d'interactions de trois combinaisons de plantes médicinales avec la quinine ont révélé deux combinaisons synergiques qui sont *Morinda morindoides* + Quinine (FIC :  $0,59 \pm 0,22$ ) et *Quassia africana* + Quinine (FIC :  $0,82 \pm 0,06$ ), et une combinaison ayant présenté une additivité *Cymbopogon citratus* + Quinine (FIC :  $0,94 \pm 0,21$ ).

Les résultats de l'enquête sur la consommation concomitante des plantes médicinales et des médicaments antipaludiques d'une part et des analyses sur leur interaction d'autre part renseignent que la perception de l'efficacité par les consommateurs des différentes combinaisons des plantes médicinales et de la quinine semble être justifiée par la synergie révélée par les analyses. *Quassia africana* et *Morinda morindoides*, les deux plantes les plus citées par les vendeurs de plantes pendant l'enquête et également les plus citées par les ménages comme étant les plus utilisées en combinaison avec la quinine, sont celles qui ont présenté un

effet synergique avec la quinine. Cette dernière, comme déjà signalé, était à son tour citée comme le médicament le plus vendu dans les pharmacies privées et le plus consommé par les ménages.

L'utilisation concomitante des plantes et des médicaments antipaludiques a suscité de l'inquiétude chez les prestataires de soins, en raison de l'insuffisance d'évidences sur le comportement des médicaments antipaludiques en présence de ces substances naturelles dont les mécanismes d'action ne sont pas toujours élucidés.

Néanmoins, les synergies identifiées ouvrent une brèche vers de nouvelles recherches visant à déterminer les mécanismes ayant conduit à ces interactions tels que ceux décrits par (Kiang et al., 2015), sur les différentes combinaisons antipaludiques existantes.

Ces études pourraient permettre également de mettre au point des combinaisons de la quinine avec les différentes plantes. La quinine serait ainsi protégée de la résistance, au vu de sa forte consommation en territoires périurbains de Kinshasa.

#### **- Quelles sont les perspectives de ces travaux ?**

En faisant référence aux récentes recommandations de la Conférence internationale des autorités de réglementation pharmaceutique (ICDRA, 2018) formulées comme suit « *Former et préparer tous les décideurs et autres parties prenantes à une communication efficace des avantages et des risques des produits médicaux, sur la base de données scientifiques fiables* », les différents résultats de ces travaux devraient servir d'outil d'aide à la décision aux différents acteurs impliqués dans l'amélioration de la santé de la population Kinois et des environs. Ils pourraient également inspirer l'élaboration de plusieurs protocoles de recherche afin d'approfondir les connaissances sur différents aspects analysés. Quelques pistes de réflexion sont proposées comme suit :

#### **1. Autorisation d'ouverture, conditions de conservation et qualité des médicaments**

L'IGS a soumis à la haute hiérarchie du Ministère de la Santé Publique une proposition de création d'un cadre de concertation. Ce cadre devrait rassembler les acteurs de différents secteurs intervenant dans le domaine du médicament notamment les Ministères de la santé, du commerce et de la justice, les services des Douanes, l'Interpol, la Police et l'Agence Nationale de Renseignement.

Ce cadre de concertation permettra :

- Une meilleure collaboration intersectorielle
- Un partage d'information en temps réel
- Une simplification de la procédure d'ouverture des pharmacies
- Une amélioration du respect de bonnes pratiques de fabrication, de distribution et de conservation des produits de santé
- Une meilleure lutte contre le marché illicite des produits pharmaceutiques
- Une meilleure répartition des pharmacies pour lutter contre le désert pharmaceutique

Ces genres d'initiatives devraient être matérialisés et institutionnalisés par les organes compétents en l'occurrence le Parlement.

## **2. Profil des vendeurs**

Pour pallier la pénurie de personnel qualifié dans les pharmacies, l'on peut préconiser les solutions à court, à moyen et à long terme. A court terme, permettre aux pharmaciens de parrainer plusieurs pharmacies. A moyen terme, former beaucoup plus d'assistants en pharmacie. A long terme investir davantage pour former un plus grand nombre des pharmaciens.

## **3. Textes réglementaires et législatifs**

Plaider en faveur de l'élaboration du décret du Premier Ministre fixant l'organisation et fonctionnement de l'établissement public chargé de la réglementation du secteur pharmaceutique. Cet établissement, institué par la Loi-cadre portant l'organisation de la santé publique promulguée depuis le 31 décembre 2018 (RDC, 2018), favorisera une meilleure application de la réglementation du secteur pharmaceutique notamment les sanctions prévues dans la nouvelle Loi-cadre.

Ces sanctions sont constituées de deux à cinq ans de servitude pénale principale et d'une amende de un million de francs congolais. Elles concernent quiconque volontairement vend, livre ou administre des produits pharmaceutiques dont il est reconnu coupable de contrefaçon, de falsification, d'altération, ou de péremption.

#### 4. Respect des recommandations du PNLP

Une attention particulière devrait être apportée aux différentes initiatives visant à augmenter l'accessibilité financière et la disponibilité des intrants antipaludiques afin d'améliorer le respect des recommandations du PNLP même dans le secteur privé. On peut citer :

- La détaxation des intrants antipaludiques

Le PNLP a amorcé une mobilisation des ressources à travers le plaidoyer afin d'améliorer l'accessibilité financière des intrants antipaludiques. Une démarche soutenue notamment depuis 2012 par le projet « Tous Contre le Paludisme » en sigle TCP qui a été mis en place par un consortium composé du réseau des parlementaires pour la lutte contre le paludisme et deux ONGs (ASAF – Action Santé Femme et MISAF); Parmi les initiatives, on peut citer la détaxation des intrants antipaludiques recommandés. En effet plus de 60% du coût des médicaments sont des taxes et redevances, et le médicament ne coûte que 30 à 40%. S'appuyant sur la Déclaration d'Abuja (WHO, 2003) dont la RDC est signataire, un plaidoyer a été formulé par les Parlementaires Congolais en faveur de cette détaxation (ACP, 2017). Un accord de principe a été obtenu avec les différentes parties pour réduire les taxes et redevances des intrants antipaludiques de 64% à 9%. Présentement les mécanismes d'application sont en étude pour que cette détaxation ne profite pas aux commerçants mais aux consommateurs en impactant réellement le prix final du médicament.

- Le projet "Defeat Malaria"

Afin d'améliorer la prise en charge dans le secteur privé, le Département Britannique pour le Développement International (DFID) a financé le projet "Defeat Malaria". Ce projet pilote mené à Kinshasa visait l'amélioration de la disponibilité des TDR et des médicaments antipaludiques de qualité à un prix abordable dans le secteur privé, de manière à croiser l'itinéraire thérapeutique des patients, en subventionnant les intrants à l'importation. La mise en œuvre du projet "Defeat Malaria" a commencé en 2015 avec 98 officines et 60 CS privés. En 2016, 4.025 structures privées ont distribué les ACT feuille verte, 1 771 prestataires ont été formés, 921 360 ACT feuille verte ont été importés et 498 075 TDR ont été distribués (PNLP, 2016).

## **5. Les plantes médicinales**

Plus d'investigations devraient être envisagées afin de valoriser l'efficacité thérapeutique des plantes médicinales tout en sécurisant la population par rapport à leur toxicité. Il faudrait ainsi mobiliser plus de moyens pour la recherche et développement sur les plantes médicinales afin de produire localement des médicaments traditionnels améliorés dont la qualité, l'efficacité et l'innocuité auront été prouvées. Ce qui permettra de pallier l'indisponibilité des médicaments antipaludiques dans les structures sanitaires.

## **6. Aménagement et gestion intégrés des TPU et de leurs ressources naturelles**

Nous recommandons aux décideurs de :

- ✓ Réfléchir sur des nouvelles politiques et pratiques d'aménagement intégré des territoires périurbains de Kinshasa visant à rationaliser l'utilisation de l'espace et à faire une utilisation optimale des ressources naturelles. Cette utilisation, pour être optimale, doit être durable, c'est-à-dire : utiliser l'intérêt et ne pas compromettre le capital. Le terme « intégré » insiste sur la prise en compte des interactions entre les différentes composantes du territoire. Ce qui est cohérent avec l'approche systémique.
- ✓ Fixer des objectifs de développement des territoires périurbains de Kinshasa et définir une planification grâce à laquelle les objectifs fixés seront réalisés, par le biais d'un ensemble d'interventions que l'on peut grouper sous le vocable d'aménagement. Ce dernier devant s'exercer sur les TPU et sur ses ressources.
- ✓ Intégrer l'assainissement comme l'un des objectifs de développement des TPU. Cet objectif constituera une contribution considérable dans la prévention du paludisme. L'assainissement permettra de réduire les gîtes larvaires des moustiques, le taux de transmission et la fréquence du paludisme. Ce qui entraînera inéluctablement la baisse significative de la demande en médicaments antipaludiques.
- ✓ Promouvoir la gestion participative des ressources naturelles, notamment les plantes médicinales, afin d'amener les communautés à une appropriation, ce qui permettrait de le responsabiliser à une gestion durable par l'utilisation judicieuse de ces ressources,

par l'adoption des pratiques résilientes et des prélèvements des extraits des plantes qui concourent au maintien des ressources et à la régénération naturelle.

- ✓ Sensibiliser, former et assurer l'éducation environnementale ainsi que mésologique afin de persuader les communautés à changer le comportement vis-à-vis des habitats niches écologiques des plantes médicinales.
- ✓ Domestiquer les plantes médicinales qui s'adaptent aux conditions agroécologiques du milieu comme alternative crédible en vue d'assurer la gestion durable. Des essais de marcottage, semis et plantation sont à encourager pour mettre en place des itinéraires techniques à vulgariser pour un large usage.
- ✓ Réaliser le marquage des zones à haut potentiel en cette biodiversité, ce qui permettra d'envisager des mesures de gestion responsables en vue de maintenir le cycle sylvo-génétique et d'assurer la dynamique paysagère des taches forestières qui les abrite.

## BIBLIOGRAPHIE (5)

- ACP, 2017. Les Parlementaires Congolais En Faveur De La Détaxation Des Intrants Antipaludiques. Le Congolais.
- Global Malaria Programme, 2018. Artemisinin resistance and artemisinin-based combination therapy efficacy. WHO, Geneva.
- Gouvernorat, 2014. Arrêté n° SC/059/BGV/MIN/S.AS.AH/FINECO& IPMEA/PLS/2013 du 26 mars 2013 fixant les taux des droits et taxes à percevoir à l'initiative du Ministère provincial de la Santé, Affaires Sociales et Actions Humanitaires « Secteur de la santé », Kinshasa.
- Hansten, P.D., Horn, J.R., 2016. Top 100 des interactions médicamenteuses, De Boeck Supérieur. ed. Paris.
- ICDRA, 2018. 18th International Conference of Drug Regulatory Authorities recommendations. International Conference of Drug Regulatory Authorities, Ireland.
- Kiang, T.K.L., Wilby, K.J., Ensom, M.H.H., 2015. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions Associated with Antimalarials, Springer International Publishing. ed. Switzerland.
- Lemma, M.T., Ahmed, A.M., Elhady, M.T., Ngo, H.T., Vu, T.L.-H., Sang, T.K., Campos-Alberto, E., Sayed, A., Mizukami, S., Na-Bangchang, K., Huy, N.T., Hirayama, K., Karbwang, J., 2017. Medicinal plants for in vitro antiplasmodial activities: A systematic review of literature. *Parasitol. Int.* 66, 713–720. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2017.09.002>
- Ministère de Santé Publique, 2015a. Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/SP/010/CPH/OMP/2015 du 28 septembre 2015 modifiant et complétant l'Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/ S/AJ/01 du 14 mars 2000 portant conditions d'octroi des autorisations d'ouverture et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques.
- Ministère de Santé Publique, 2015b. Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/SP/010/CPH/OBF/2015 du/28/sept/2015 portant réglementation du commerce des produits pharmaceutiques en RD Congo.
- Ministère de Santé Publique, 2015c. Arrêté ministériel n°1250/CAB/MIN/SP/011/CPH/OBF/2015 du/28/sept/2015 modifiant et complétant l'arrêté Ministériel n°1250/CAB/MIN/S/AJ/MS/013/2001 portant dispositions relatives à l'enregistrement et à l'autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques.

- Ministère de Santé Publique, 2011. Rapport narratif: Profil pharmaceutique de la République Démocratique du Congo 2011, RDC. Kinshasa, Congo (République démocratique du).
- Ozawa, S., Haynie, D.G., Bessias, S., Laing, S.K., Emery Lady, N., Tatenda T., Y., Daniel R., E., 2019. Modeling the Economic Impact of Substandard and Falsified Antimalarials in the Democratic Republic of the Congo. *Am J Trop Med Hyg* 100, 1149–1157. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0334>
- PNLP, 2016. Rapport d'activités 2016. PNLN, Kinshasa.
- Qato, D.M., Daviglus, M.L., Wilder, J., Lee, T., Qato, D., Lambert, B., 2014. "Pharmacy deserts" are prevalent in Chicago's predominantly minority communities, raising medication access concerns. *Health Aff (Millwood)* 33, 1958–1965. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2013.1397>
- RDC, 2018. Loi n°18/035 du 13 décembre 2018 fixant les principes fondamentaux relatifs à l'organisation de la Santé publique.
- RDC, 1972. Ordonnance-Loi 72-046 du 14 septembre 1972 sur l'exercice de la pharmacie.
- RDC, 1933. Ordonnance n°27bis/Hyg.-Pharmacie. - Exercice. - Substances toxiques, soporifiques, stupéfiantes, antiseptiques, etc. - Plantes à usage pharmaceutique. - Trafic.
- Situakibanza, 2016. Quoi de neuf dans la lutte contre le paludisme en République Démocratique du Congo depuis 2014? What is new in the fight against malaria in the Democratic Republic of the Congo since 2014? *Ann. Afr. Med.* 9, 2319–20.
- WHO, 2018a. Système mondial de surveillance et de suivi de l'OMS pour les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés (GSMS) [WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products]. WHO, Genève.
- WHO, 2018b. World malaria report 2018. WHO, Geneva.
- WHO, 2003. La Déclaration d'Abuja et le plan d'action. WHO, Geneva.
- Zinga, C., Nseka, N., Mesia, G., Lepira, F., Tona, G., 2014. Hypoglycémie sévère induite par la prise de morinda morindoïdes chez un adulte. *Annales d'Endocrinologie* 75, 380. <https://doi.org/Doi : 10.1016/j.ando.2014.07.366>
- Zinga, C.V., Nseka, N.M., Sumaili, E.K., Mesia, G.K., Lepira, F., Makulo, J.R.R., Bakubau, J.B., Mokoli, V.M., Longo, A.L., Nlandu, Y.M., Wameso, M.N.N., Tona, G.L., 2016. Agression rénale aiguë après un traitement à base de *Quassia africana* baill : à propos d'une série de cas 12, 367.



## 6. ANNEXES

1. Productions scientifiques supplémentaires

Publications

Posters

Communication orale

2. Avis du comité d'éthique sur le projet doctoral

3. Autorisation de la Division Provinciale de la Santé de Kinshasa

## 1. Productions scientifiques supplémentaires

### Publications

- Don Jethro Mavungu Landu, Michel Frédéric, Joseph Manzambi Kuwekita, Christian Bongo-Pasi Nswe, JK Mbinze, Sophie Liégeois, Nicodème Kalenda Tshilombo, Mineze Kwete Minga, Patient Ciza Hamuli, Philippe Hubert, Roland Marini Djang'eing'a : Quality of antimalarials in kinshasa peri-urban areas with regards to the local pharmaceutical legislation and regulation, *International Health*, 2019, 00, 1-11.
- Nicodème Kalenda Tshilombo, Patient Ciza Hamuli, Jérémie Kindege Mbinze, Védaste Habyalimana, Dibungi T. Kalenda, Don Jethro Mavungu, Pierrot Mwamba, Philippe Hubert, Roland Djang'eing'a Marini : Investigation of the quality of antibiotics-based amoxicillin for monitoring of some different medicine markets of democratic republic of congo, *American Journal of Analytical Chemistry*, 2018, 9, 366-385
- Mavungu Landu DJ., Liégeois S., Manzambi Kuwekita J., Mbinze J., Mavungu Nsiona J., Hubert P., Michel B., Gretry L., Minga Kwete M., Reginster J-Y., Frédéric M., Marini Djang'Eing'A R. : The quality of artemether-lumefantrine combination and characteristics of pharmacies in the peri-urban areas of Kinshasa, *Tropical Medicine and International Health*, 2017, 22, 76 (Abstract)

### Communications

- Mavungu Landu DJ., Manzambi Kuwekita, Mbinze J., Mavungu Nsiona J., Hubert P., Michel B., Gretry L., Reginster J-Y., Frédéric M., Marini Djang'Eing'A R. : Consommation des médicaments antipaludiques : Analyse des échantillons et caractéristiques des pharmacies en territoires périurbains de Kinshasa.  
Nom de la manifestation : Premier Congrès sur la Gestion Intégrée du Risque Sanitaire (COGIRS I)  
Date : du 21 novembre au 23 novembre 2017  
Lieu / Pays : Kinshasa/ RD Congo
- Mavungu Landu DJ., Mikobi Mikobi C., Beya R., Pipo Tshiasuma M., Kayembe JM., Marini Djang'Eing'A R., Hubert P., Reginster J-Y., Manzambi Kuwekita J., Frédéric M. :

Expérience de l'intégration des cours de Médecine traditionnelle dans la Faculté de Médecine de l'Université Notre-Dame du Kasayi à Kananga

Nom de la manifestation : Médecines en Afrique, entre tradition et modernité

Date : 10 novembre 2017

Lieu / Pays : Belgique

- Mavungu Landu DJ., Mbuyi Kaluka Tshibanda J., Dasnoy C., Gretry L., Mikobi Mikobi C., Kayembe JM., Longo Mbenza B., Marini Djang'Eing'A R., Hubert P., Reginster J-Y., Pipo Tshiasuma M., Michel B, Manzambi Kuwekita J., Jansen O., Frédéric M. : Processus d'intégration de la Médecine traditionnelle dans le système national de soins de la République Démocratique du Congo : Cas de trois zones de santé de Kinshasa.

Nom de la manifestation : Médecines en Afrique, entre tradition et modernité

Date : 10 novembre 2017

Lieu / Pays : Belgique

- Mavungu Landu DJ., Liégeois S., Manzambi Kuwekita J., Mbinze J., Hubert P., Michel B., Reginster J-Y., Frédéric M., Marini Djang'Eing'A R. : Qualité des médicaments antipaludéens et caractéristiques des pharmacies des territoires périurbains de Kinshasa

Nom de la manifestation : Congrès International de la Pathologie Infectieuse et Parasitaire

Date : 14 décembre 2016

Lieu / Pays : Kinshasa/ RD Congo

Poster



## QUALITE DES MEDICAMENTS ANTIPALUDEENS ET CARACTERISTIQUES DES PHARMACIES DES TERRITOIRES PÉRIURBAINS DE KINSHASA

Don Jethro MAVUNGU <sup>1,2,3,4</sup>, Sophie LIEGEOIS <sup>4</sup>, Joseph MANZAMBI <sup>4,5</sup>, Jérémie MBINZE <sup>4</sup>, Philippe HUBERT <sup>7</sup>, Baudouin MICHEL <sup>2,6</sup>, Jean-Yves REGINSTER <sup>4</sup>, Michel FRÉDÉRICH <sup>7</sup>, Roland MARINI <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Pharmacognosie, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université de Liège, Liège, Belgique. <sup>2</sup>École Régionale Postuniversitaire d'Aménagement et de Gestion Intégrée des Forêts et Territoires Tropicaux, Université de Kinshasa, Kinshasa, RDC. <sup>3</sup>Département de la Santé Publique, Faculté de Médecine, Université Notre-Dame du Katoyi, Katoyi Central, RDC. <sup>4</sup>Département des Sciences de la Santé Publique, Faculté de Médecine, Université de Liège, Liège, Belgique. <sup>5</sup>Section de Santé Communautaire, Institut Supérieur des Techniques Médicales de Kinshasa, Kinshasa, RDC. <sup>6</sup>Service d'Analyse des Médicaments, Département de Soins Médicaux, Faculté de Pharmacie, Université de Kinshasa, Kinshasa, RDC. <sup>7</sup>Laboratoire de Chimie analytique, CIRIM, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université de Liège, Liège, Belgique. <sup>8</sup>Faculté Universitaire des Sciences Agronomiques de Gembloux, Université de Liège, Gembloux, Belgique.

### CONTEXTE ET OBJECTIF

Le paludisme causé par le *Plasmodium falciparum* demeure un problème majeur de santé publique. Le traitement avec des antipaludiques de bonne qualité est une composante importante dans le contrôle de cette maladie. Cependant en Afrique centrale, plus de 25% des médicaments seraient contrefaits ou de qualité inférieure, situation qui serait encore plus dramatique dans les territoires périurbains. Afin d'aider les acteurs à optimiser la lutte contre le paludisme, première maladie tueuse en RDC, particulièrement en territoires périurbains, cette étude a été menée dans le but d'évaluer l'existant au niveau sanitaire pharmaceutique

### METHODE

Dans le contexte ci-mentionné, une étude préliminaire et prospective a été menée dans la zone de santé de Mont Ngafula 1 située dans les territoires périurbains de la Ville de Kinshasa durant la période allant du 22 février au 17 mars 2016. Treize échantillons de poudre pour suspension d'artéméthér et de luméfántrine ont été collectés. L'analyse de la qualité de ces médicaments a été réalisée au moyen de méthodes séparatives génériques utilisant la technique de chromatographie liquide à haute performance couplé à un détecteur à barrettes de diodes. Une caractérisation a été également effectuée dans 127 établissements pharmaceutiques sur base des normes édictées par le Ministère de la Santé Publique congolais.

### RESULTATS

#### Analyse des échantillons de la combinaison Artéméthér - Luméfántrine

Quantité trouvée après analyse (moyenne $\pm$ écart type, n=13)			DECISION
Artéméthér (QD = 100 mg)	Luméfántrine (QD = 100 mg)		
90,3 $\pm$ 1,59 %	<b>83,6 <math>\pm</math> 0,68 %</b>		NON-CONFORME
95,0 $\pm$ 1,27 %	99,4 $\pm$ 0,60 %		CONFORME
<b>82,5 <math>\pm</math> 2,92 %</b>	<b>85,1 <math>\pm</math> 1,84 %</b>		NON-CONFORME
90,6 $\pm$ 1,82 %	92,8 $\pm$ 1,47 %		CONFORME
94,1 $\pm$ 1,88 %	<b>82,4 <math>\pm</math> 0,25 %</b>		NON-CONFORME
<b>78,7 <math>\pm</math> 1,54 %</b>	92,8 $\pm$ 1,51 %		NON-CONFORME
93,7 $\pm$ 1,38 %	91,1 $\pm$ 1,31 %		CONFORME
93,4 $\pm$ 0,39 %	90,7 $\pm$ 1,49 %		CONFORME
<b>82,8 <math>\pm</math> 0,93 %</b>	95,1 $\pm$ 1,42 %		NON-CONFORME
100,4 $\pm$ 3,36 %	95,9 $\pm$ 1,04 %		CONFORME
90,2 $\pm$ 1,33 %	90,1 $\pm$ 0,72 %		CONFORME
<b>81,5 <math>\pm</math> 2,01 %</b>	97,3 $\pm$ 0,78 %		NON-CONFORME
91,2 $\pm$ 0,85 %	91,5 $\pm$ 1,15 %		CONFORME

\* Spécifications = 90,0 - 110,0 % ; QD = Quantité déclarée par le fabricant.

Près de la moitié des échantillons analysés (46,2%) s'est révélé non conforme. Les suspensions sont sous-dosées en artéméthér et/ou en luméfántrine.

### CONCLUSION

Cette étude nous apprend qu'en territoires périurbains de Kinshasa, près de la moitié (46,2%) des échantillons de la combinaison Artéméthér-Luméfántrine est non conforme, les suspensions sont sous-dosées. Quant aux pharmacies existantes, aucune d'entre elles ne respecte l'ensemble des normes minimales édictées par le Ministère de la Santé de la RDC.

### Caractérisation des pharmacies

**Nome** « Maison construite en matériaux durables, électrifiée et plafonnée, comprenant au moins quatre pièces »

**Résultats** : Le quartostatut (98,4%) des pharmacies sont construites en brique à l'exception de quelques-unes (1,6%) qui sont construites soit en tôle soit en bois.

- Électrifié : Près d'une pharmacie sur cinq (18,1%) n'est pas alimentée en électricité
- Placé : Toutes les pharmacies ne comprennent qu'une seule pièce à l'exception d'une seule pharmacie (0,8%) qui en possède deux.
- Plafond : Près d'une pharmacie sur cinq (22%) ne possède pas de plafond

**Nome** Le Ministère de la Santé Publique recommande une surface de bâtiment d'environ 45m<sup>2</sup> comprenant 20 m<sup>2</sup> destinés à la vente

**Résultats** : Près d'un bâtiment sur vingt-cinq (2,7%) a une surface supérieure à 45 m<sup>2</sup>

- Plus de deux bâtiments sur cinq (27%) ont une surface inférieure à 20 m<sup>2</sup>

**Nome** « [une] climatisation appropriée - [un] frigo - [des] étagères métalliques ou en bois laqué »

**Résultats** : Seule une pharmacie (0,8%) possède un système de climatisation

- Plus d'une pharmacie sur dix (13,4%) n'a aucune laquée
- Plus de la moitié (47,2%) des pharmacies possède au moins un ventilateur
- Plus de dixsept (85,8%) pharmacies sur vingt n'ont pas de frigo
- Toutes les pharmacies sont munies d'étagères presque toutes construites en bois

**Autres observations**

- Plus de la moitié des pharmacies (52,8%) sont le lieu de commerce de produits non pharmaceutiques :
  - Baquettes d'eau : 75%
  - Bouteilles d'eau, marmite, chaussures, huile, bidons et cartes prépayées : 25%
- 74% des pharmacies liées en traversant sur un des trois principaux axes routiers
- Le nombre de pharmacies par aire de santé est fortement variable
- De nombreux établissements font référence à la religion (Marie, Jésus-Christ, Dieu, Marie, Saint Sacrement, etc.)

Sur les 127 pharmacies dénombrées dans les aires de santé visitées, aucune ne respectait l'ensemble des normes minimales d'une officine édictées par le Ministère de la Santé Publique congolais.



Poster présenté lors du 8<sup>ème</sup> Congrès International sur la Pathologie Infectieuse et l'Antibiotique (CIPIA) organisé à Kinshasa du 08 au 10 décembre 2016

Remerciements : PA-DEP, Université de Liège, Université de Kinshasa, WBI

## 2. Avis du Comité d'Ethique

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO  
MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE  
COMITE NATIONAL D'ETHIQUE DE LA SANTÉ – CNES –



Arrêté Ministériel n°1250/CAB/MIN/S/ZKM/043/MC/2006 du 18 Décembre 2006  
N° d'enregistrement au U.S. Department of Health and Human Services (HHS) : IORG0008558/ IRB

Avis du Comité National d'Ethique de la Santé n°016/CNES/BN/PMMF/2016 du 08/01/2016

Kinshasa, le 08 Janvier 2016

Au Docteur Don Jethro MAVUNGU  
Investigateur Principal de l'Etude « Accès aux  
médicaments et aux plantes médicinales antipaludiques  
de qualité en zone périurbaine de Kinshasa »  
Université de Kinshasa (RDCongo)

Concerne : Avis éthique sur le Protocole de recherche  
portant sur « Accès aux médicaments et  
aux plantes médicinales antipaludiques de  
qualité en zone périurbaine de Kinshasa »

Monsieur l'Investigateur Principal,

Le Comité National d'Ethique de la Santé du Ministère de la Santé Publique  
de la République Démocratique du Congo a bien reçu votre protocole de recherche dont  
le titre est repris en marge et vous en remercie.

Après l'examen du Protocole selon les lignes directrices nationales  
d'éthique de la recherche impliquant des êtres humains du Ministère de la Santé Publique  
de notre pays et conformément à la décision du CNES n° 001/CNES/ SR/03/2015 du 13  
Mars 2015 dont copie en annexe, le Comité National d'Ethique de la Santé a donné un  
avis favorable à cette recherche. Il a autorisé sa mise en œuvre à Kinshasa pour la  
période du 11 Janvier 2016 au 11 Janvier 2017.

Veillez agréer, Monsieur l'Investigateur Principal, l'expression de nos  
sentiments les meilleurs.



Professeur Félicien MUNDAY MULOPO  
Président du Comité National d'Ethique de la Santé  
République Démocratique du Congo

Siège Administratif : Immeuble PNMLS, 1er Niveau, Local 5, Commune de Kasa-Vubu  
Contact : (+243) 99 84 19 8 16, cnesrdcongo@gmail.com, felimunday@yahoo.fr

### 3. Autorisation de la Division Provinciale de la Santé de Kinshasa



Bureau du Chef de Division  
Provinciale

République Démocratique du Congo  
Ville Province de Kinshasa  
Division Provinciale de la Santé



Justice - Paix - Travail

#### AUTORISATION DE RECHERCHE

N°SM-700/AGM/ 144 JNM/BCD/2017

Je soussigné, Dr Joseph MAVUNGU NSIONA, Chef de Division Provinciale de la Santé, Ville Province de Kinshasa, autorise, Monsieur Don Jethro MAVUNGU, Doctorant en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques à l'Université de Liège et à l'Ecole Régionale Post-Universitaires d'Aménagement et de Gestion Intégrés des Forêts et Territoire Tropicaux (ERAIFT), Année Académique 2016-2017, de mener des recherches (récolte des données) dans les structures sanitaires publiques et les pharmacies privées en Zones de Santé Périurbaines de Kinshasa, en vue de la rédaction de sa thèse de doctorat.

Fait à Kinshasa, le 20 FEV 2017



**LE CHEF DE DIVISION PROVINCIALE,**  
**Dr Joseph MAVUNGU NSIONA**  
MD, MPH

---

Avenue Cadeco n° 33 - Kinshasa/Gombe - Email: [dpskinshasa@gmail.com](mailto:dpskinshasa@gmail.com)