

# Facteurs d'adhésion au traitement recommandé pour le paludisme simple au Nord-Est de la République Démocratique du Congo

*Determinants of adherence to treatment for uncomplicated malaria in northeastern Democratic Republic of Congo*

Joris Losimba Likwela <sup>(1)</sup>, Jean Macq <sup>(2)</sup>, Danièle Piette <sup>(3)</sup>, Philippe Donnen <sup>(4)</sup>, Umberto d'Alessandro <sup>(5)</sup>, Michèle Dramaix-Wilmet <sup>(6)</sup>

**Résumé :** L'objectif de cette étude était de relever les déterminants de l'adhésion des prestataires de soins, des vendeurs d'officines et des patients au traitement recommandé pour le paludisme (l'artésunate + amodiaquine (AS-AQ) en co-blistère) au nord-est de la RDC. Une étude transversale descriptive a été réalisée de mars à juin 2009 dans 13 zones de santé sur un échantillon à choix raisonné portant sur les prestataires de soins, les vendeurs de points de vente de médicaments et les patients. Seuls 69 % de cas de paludisme simple étaient mis sous AS-AQ dont 62,3 % avec les posologies correctes. Les facteurs significativement liés à la prescription ou non de l'AS-AQ chez les prestataires étaient : la disponibilité de l'AS-AQ, l'intention d'en prescrire, une plus longue durée de consultation, le fait de fournir des explications aux patients, de travailler en milieu rural, d'avoir suivi une formation sur la nouvelle politique, de disposer d'un guide thérapeutique. En revanche, la faible disponibilité du traitement, les effets indésirables, la présence d'AS-AQ de mauvaise qualité et d'antipaludiques prohibés à moindre coût sur le marché étaient les principaux facteurs de non adhésion incriminés. Chez les patients, le principal facteur de non adhésion était les effets indésirables. L'amélioration de l'accessibilité de l'AS-AQ de qualité et la communication, la formation des prestataires, la mise à leur disposition de guides thérapeutiques et leur supervision, sont importantes pour la promotion de l'utilisation de l'AS-AQ.

**Mots-clés :** Paludisme - antipaludique - artésunate-amodiaquine - adhésion - RD Congo.

(1) Faculté de Médecine, Université de Kisangani, BP 2012, Kisangani, République Démocratique du Congo drjoris@yahoo.fr, tél. +243818802525, et Centre de Recherche « Épidémiologie, Biostatistiques, et recherche clinique », École de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles.

(2) Institut de recherche santé et société (IRSS), Faculté de santé publique (FSP), Université Catholique de Louvain, Jean.Macq@uclouvain.be, tél. +32 (0) 02 764 33 78, Clos Chapelle-aux-champs 30 bte B1.30.13 à 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Bruxelles, Belgique.

(3) Centre de Recherche « Approches sociales en santé », École de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, tél. +32 (0)2 555 40 83, dpiette@ulb.ac.be, Campus Erasme - CP596, 808 route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

(4) Centre de Recherche « Épidémiologie, Biostatistiques, et recherche clinique », École de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, tél. +32 (0)2 555 40 45, pdonnen@ulb.ac.be, Campus Erasme - CP598, 808 route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

(5) Service d'épidémiologie et contrôle des maladies parasitaires, Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, tél. +32(3)247 63 54, udalessandro@itg.be, Nationalestraat 155 - B-2000 Antwerpen, Belgique.

(6) Centre de Recherche « Épidémiologie, Biostatistiques, et recherche clinique », École de Santé Publique, Université Libre de Bruxelles, tél. +32 (0)2 555 40 51, fax 02 555 40 49, michele.dramaix@ulb.ac.be, Campus Erasme - CP598, 808 route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique.

**Summary:** *The purpose of this study was to identify the determinants of adherence to malaria treatment (co-blistered AS-AQ) among health care providers, medicine sellers and patients in the northeastern region of the Democratic Republic of Congo. A cross-sectional study was carried out on health care providers, medicine sellers and patients in 13 health zones between March and June 2009. Only 69% of the cases of uncomplicated malaria were treated with AS-AQ, including 62.3% of cases treated using the correct dosages. The availability of AS-AQ, the intention to prescribe AS-AQ, longer consultations, providing explanations to patients, working in rural areas, training on the new policy, and the availability of treatment guidelines were found to be significantly associated with treatment adherence among health care providers. The limited availability of AS-AQ, the adverse effects of the treatment, the use of low-quality AS-AQ and the availability of cheap illegal antimalarial drugs were the main factors associated with non-adherence. Among patients, non-adherence was related to the perceived adverse effects of malaria treatment. The results suggest that improving the accessibility and quality of AS-AQ and the quality of communication with patients, the provision of appropriate training to healthcare providers, the provision of treatment guidelines and appropriate supervision are needed to promote the use of AS-AQ.*

**Keywords:** Malaria - antimalarials - artesunate-amodiaquine - adherence - DR Congo.

## Introduction

La mortalité et la morbidité palustres ont enregistré une baisse ces dernières années, cependant le paludisme reste une des maladies parasitaires les plus fréquentes et les plus meurtrières au monde avec 225 millions de cas cliniques et 781 000 décès en 2009. 86 % des cas et 91 % des décès surviennent en Afrique [1]. Les progrès dans la lutte contre cette endémie ont été remis en cause par le passé suite principalement à l'émergence de la résistance du parasite aux antipaludiques [2]. Cette situation a conduit la plupart des pays endémiques à changer leurs protocoles thérapeutiques en faveur des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA), meilleurs traitements actuels contre le paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* [2-3].

La RDC, 2<sup>e</sup> pays le plus endémique au monde avec 8 millions de cas présumés rapportés en 2009, a changé son protocole de traitement antipaludique de la chloroquine à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) en 2001 avant d'adopter l'association artesunate-amodiaquine (AS-AQ) en co-blister en février 2005 puis en co-formulation introduite en 2010 [1, 4]. À ce jour, les deux formes d'AS-AQ circulent au nord-est du pays avec une large prédominance de la forme en co-blister.

L'efficacité des CTA ne peut être garantie sans une prescription correcte et complètement exécutée [5]. C'est pourquoi la compréhension des déterminants de l'adhésion des prestataires et des patients aux CTA a été relevée par certains auteurs parmi les questions urgentes de recherche [6-8].

L'objectif de cette étude est de relever les déterminants de l'adhésion des prestataires de soins, des vendeurs d'officines et des patients à la combinaison AS-AQ en co-blister dans les services de santé de la Province Orientale au Nord-Est de la RDC.

## Matériel et méthodes

### Type, terrain et population d'étude

Avec 503 000 km<sup>2</sup>, la province Orientale est la plus vaste des 11 provinces de la RDC. Elle compte 83 zones de santé regroupées en 10 districts sanitaires. Chaque zone de santé compte en moyenne 15 aires de santé organisées autour d'une formation sanitaire (FOSA) de référence (centre de santé de référence ou hôpital général de référence). L'enquête a été conduite dans trois districts sanitaires : le district sanitaire urbain de Kisangani et deux districts sanitaires ruraux, Tshopo Lindi et Tshopo Lomami, proches de Kisangani, chef-lieu de la Province Orientale.

Cette étude transversale descriptive a été conduite de mars à juin 2009, 4 ans après l'adoption de l'AS-AQ en co-blister comme traitement de 1<sup>re</sup> intention du paludisme simple. Elle a consisté en entretiens, observations et revue documentaire. Le travail a été réalisé sur un échantillon segmenté en fonction de 4 critères : la disponibilité de l'AS-AQ en co-blister (oui ou non), le milieu rural ou urbain, l'accessibilité géographique et la sécurité. Au total, 13 zones de santé ont été retenues. Quatre zones de santé rurales ont bénéficié d'un approvisionnement en AS-AQ avec l'appui du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (Wanie Rukula) ou de l'*International Rescue Committee* (Banalia, Bengamisa et Ubundu). Les 4 zones de santé rurales retenues et n'ayant pas bénéficié d'appui sont Bafwasende, Yakusu, Isangi et Yabaondo. Les 5 zones de santé urbaines retenues (Kabondo, Lubunga, Makiso-Kisangani, Mangobo et Tshopo) ont toutes bénéficié d'un approvisionnement en AS-AQ *via* le Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme pendant la période couverte par l'étude.

Pour chaque zone de santé retenue, l'enquête a concerné l'hôpital général de référence et un point fixe de vente de médicaments hors structure sanitaire (PVM), deux centres de santé fonctionnels et un PVM pour chaque aire de santé (des centres de santé sélectionnés). La fonctionnalité des centres de santé a été déterminée en fonction des critères du ministère de la Santé [9] et validés avec les médecins chefs de ces zones de santé.

Au niveau de l'hôpital général de référence, le médecin chef de zone, le médecin directeur de l'hôpital et un médecin traitant (là où il y avait trois médecins ou plus) ont été interviewés. Au centre de santé, c'est l'infirmier titulaire et l'infirmier préposé à la consultation qui ont été interviewés. Un audit de fiches de consultation – ou des informations transcrites sur le registre de consultations – des dix derniers patients reçus pour paludisme simple a été réalisé pour chaque prestataire interviewé. Les enquêteurs ont ensuite assisté passivement aux consultations des prestataires retenus pour observer la durée de la consultation et les explications données aux patients sur leur maladie et les modalités de prise des médicaments. Cette observation durait jusqu'à ce que 5 patients souffrant de paludisme simple soient reçus en consultation, soit 1 à 2 jours. Ensuite, l'enquêteur relevait à partir du registre des soins curatifs de chaque FOSA les coordonnées de 10 patients, âgés de 12 ans ou plus, qui étaient au lendemain de leur dernier jour de prise de l'AS-AQ et les visitait à domicile pour les interviewer sur la

prise de l'AS-AQ prescrit. Au niveau des PVM, c'est le vendeur présent qui a été interviewé. Quand il y en avait plus d'un, celui qui répondrait aux questions des enquêteurs, a été tiré au sort.

### **Variables recueillies**

Les caractéristiques socio-démographiques (prestataires, vendeurs des PVM et patients) ont été recueillies.

La variable dépendante analysée est l'adhésion des prestataires, des vendeurs des PVM et des patients à l'AS-AQ en co-blister. Les prestataires de soins ont été considérés comme adhérents s'ils avaient prescrit les doses correctes de l'AS-AQ à au moins 80 % des patients reçus pour paludisme simple confirmé ou présumé. En outre, l'intention de prescrire l'AS-AQ aux patients a été recueillie sur affirmation (prescription – oui ou non – de l'AS-AQ en 1<sup>re</sup> intention aux patients reçus pour paludisme simple) ainsi que l'intention d'en prendre soi-même en cas de paludisme simple. Les vendeurs des PVM qui affirmaient suggérer en 1<sup>re</sup> intention l'AS-AQ aux clients pour les cas de paludisme simple ont été considérés comme adhérents. La question sur le choix de l'AS-AQ comme traitement du paludisme simple pour soi-même a également été posée aux vendeurs des PVM. Les patients ayant pris la dose complète ont été considérés comme adhérents et ceux n'ayant pas pris toute ou partie de la dose prescrite ont été considérés comme non adhérents. De plus, pour les patients qui déclaraient ne pas avoir pris la cure complète, l'enquêteur demandait à voir les comprimés non pris.

Des questions ont été posées sur les avantages et désavantages attribués à l'AS-AQ (prestataires de soins et vendeurs de PVM adhérents) et aux autres antipaludiques (prestataires des soins et vendeurs des PVM non adhérents), sur les facteurs incitatifs et les obstacles perçus à la prescription ou à la suggestion de l'AS-AQ aux patients pour le traitement du paludisme simple (prestataires et vendeurs de PVM), sur les raisons ayant conduit au renoncement de la prise de la cure complète de l'AS-AQ (patients). Les fiches de stock ont également été exploitées et les responsables (médecin directeur ou infirmier titulaire) interrogés pour estimer la disponibilité en AS-AQ dans la FOSA. Les FOSA disposant sans discontinuité de l'AS-AQ pendant la période couvrant le recrutement des patients et n'ayant connu aucune rupture de stock de plus de 7 jours durant les 3 derniers mois ont été considérées comme ayant satisfait à l'indicateur de disponibilité.

Un guide d'entretien a été élaboré en français et dans les deux langues locales (Swahili et Lingala) et pré-testé dans la zone de santé de Lubunga à Kisangani en février 2008. Trois enquêteurs, tous professionnels de santé, ont été formés au recueil des données de cette étude et ont réalisé sous supervision une enquête préliminaire portant sur 26 centres de santé et 4 hôpitaux généraux de référence dans les 4 autres zones de santé de la ville de Kisangani pendant les mois d'avril et mai 2008. L'analyse des résultats de cette enquête a permis d'affiner le questionnaire pour la présente étude réalisée à plus large échelle par la même équipe. Le questionnaire a été soumis en français aux prestataires, en français ou en langues locales aux vendeurs des PVM et en langues locales aux patients.

## Analyses

La proportion, la moyenne, la déviation standard ainsi que la médiane et l'écart interquartile ont été utilisés pour la description de l'échantillon. Pour l'analyse des tables de contingence, nous avons utilisé le test  $\chi^2$ , le test exact de Fisher et le test de Wilcoxon – Mann-Whitney. Le coefficient kappa a été utilisé pour estimer la concordance entre les prescriptions et l'affirmation du choix de l'AS-AQ comme traitement de 1<sup>re</sup> intention pour les soignants. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel STATA/IC 11.2 for Windows.

## Considérations éthiques

Le protocole de l'étude a été approuvé par la Commission d'éthique et deontologie du Conseil Provincial de l'Ordre des Médecins de la Province Orientale et le recueil des données a reçu l'autorisation des autorités sanitaires provinciales.

## Résultats

Au total, 91 prestataires de soins et 39 vendeurs de PVM ont fait l'objet d'une interview à raison de 7 prestataires et 3 vendeurs pour chacune des 13 zones de santé concernées par l'enquête. Parmi les patients, sur 390 attendus (10 par FOSA) seuls 297 interviews ont été réalisées (le quota de 10 patients au lendemain de la fin de la cure d'AS-AQ n'ayant pas été atteint dans certaines zones de santé pendant les 7 jours de l'enquête). 910 fiches de patients reçus en consultation externe ont été auditées et 455 consultations de patients reçus pour paludisme simple observées.

## Adhésion à l'AS-AQ et facteurs associés

Parmi les 910 patients dont les fiches ont été auditées, 69,0 % avaient été mis sous AS-AQ, dont 62,3 % avec les posologies correctes. Les autres antipaludiques prescrits étaient : la quinine (17,8 %), la sulfadoxine-pyriméthimine (SP) (6,6 %), les monothérapies à base d'artémisinine (3,6 %), l'amodiaquine (AQ) (2,9 %) et l'association artesunate + SP (0,1 %). Les caractéristiques des personnes interviewées sont présentées dans le tableau I. Les prestataires sont en majorité de sexe masculin, jeunes, formés sur le nouveau protocole et/ou disposant d'un guide de traitement, mais rarement supervisés. La majorité de vendeurs n'est pas du domaine de la santé.

La proportion d'adhérents à l'AS-AQ était de 56 % (n = 91) parmi les prestataires de soins. Le tableau II présente les facteurs liés à l'adhésion à l'AS-AQ chez les prestataires de soins. Les facteurs significativement liés à la prescription ou non de l'AS-AQ par les prestataires étaient : la disponibilité de l'AS-AQ, l'affirmation du choix de l'AS-AQ comme traitement de 1<sup>re</sup> intention pour le paludisme simple, le choix de l'AS-AQ comme traitement pour soi-même et une plus longue durée de consultation. Pour les prestataires travaillant dans les FOSA où l'AS-AQ était disponible, travailler dans le milieu rural, avoir suivi une formation sur le nouveau protocole, disposer d'un guide thérapeutique et fournir des explications aux patients étaient des facteurs significativement associés à l'adhésion à l'AS-AQ.

**Tableau I : Caractéristiques des répondants (prestataires des soins, vendeurs des points de vente de médicaments (PVM) et patients). République Démocratique du Congo. Enquête sur les facteurs d'adhésion à l'association artesunate-amodiaquine**

| <i>Variables</i>  | <i>%*</i>  | <i>Variables</i>                                      | <i>%*</i>  |
|---|------------|---|------------|
| <b>Caractéristiques des prestataires des soins (n = 91)</b> |            | <b>Caractéristiques des vendeurs des PVM (n = 39)</b> |            |
| Sexe  |            | Sexe  |            |
| Masculin  | 89,0       | Masculin  | 59,0       |
| Âge en années : médiane (EIQ)                               | 35 (32-39) | Féminin   | 41,0       |
| Catégorie professionnelle                                   |            | Âge en années : médiane (EIQ)                         | 30 (27-36) |
| Médecin   | 38,5       | Catégorie professionnelle                             |            |
| Infirmier   | 61,5       | Infirmier   | 35,9       |
| Ancienneté en années : médiane (EIQ)                        | 4 (2-10)   | Autres  | 64,1       |
| Disponibilité de l'AS-AQ dans la FOSA                       |            | Ancienneté en années : médiane (EIQ)                  | 3 (1-7)    |
| Oui   | 69,2       | <b>Caractéristiques des patients (n = 297)</b>        |            |
| Non   | 30,8       | Sexe  |            |
| Formation sur l'utilisation de l'AS-AQ                      |            | Masculin  | 52,2       |
| Oui   | 69,2       | Féminin   | 47,8       |
| Non   | 30,8       | Âge en années : médiane (EIQ)                         | 23 (17-32) |
| Supervision en rapport avec le paludisme                    |            | Niveau d'étude  |            |
| Oui   | 9,9        | Sans  | 9,2        |
| Non   | 90,1       | Primaire  | 19,2       |
| Présence d'un guide de traitement                           |            | Secondaire  | 63,5       |
| Oui   | 93,4       | Supérieur   | 8,1        |
| Non   | 6,6        |   |            |
| Explique la maladie au patient                              |            |   |            |
| Oui   | 86,8       |   |            |
| Non   | 13,2       |   |            |

\* Sauf pour les variables pour lesquelles les statistiques de réduction sont spécifiées.

La quasi-totalité des prestataires bénéficiant de supervisions en rapport avec le paludisme étaient adhérents alors que la proportion d'adhérents était bien moindre chez les prestataires non supervisés. Cependant, la différence entre les 2 proportions était non significative.

Pour les vendeurs de PVM, seul le fait de choisir l'AS-AQ comme traitement de paludisme simple pour soi-même était significativement lié à l'adhésion à l'AS-AQ (tableau III).

Parmi les prestataires de soins, 78,0 % (n = 91) affirmaient prescrire l'AS-AQ aux patients en 1<sup>re</sup> intention comme traitement du paludisme simple. Cependant, prestataires de soins et vendeurs de PVM étaient moins enclins à suivre ce traitement eux-mêmes qu'à en prescrire/suggérer aux patients (affirmation du choix de l'AS-AQ pour l'automédication respectivement à 39,6 % et 15,4 %).

Aucune des caractéristiques des patients recueillies (sexe, âge, niveau d'étude, milieu) n'était significativement associée à l'adhésion. Il y avait 83,9 % (n = 297) d'adhérents à l'AS-AQ parmi les patients. Il y avait plus d'adhérents parmi les soignants (56,0 %, n = 91) que parmi les vendeurs des PVM (33,3 %, n = 39).

Le coefficient kappa estimant la concordance entre les affirmations des soignants et leurs prescriptions relevées dans les fiches des malades, était égal à 0,5 (n = 91).

**Tableau II : Facteurs associés à l'adhésion à l'association artesunate-amodiaquine (AS-AQ) chez les prestataires des soins. République Démocratique du Congo. Enquête sur les facteurs d'adhésion à l'association artesunate-amodiaquine**

| Variables   | Toutes les formations sanitaires (FOSA) |                            |                    | Formations sanitaires (FOSA) avec AS-AQ disponible |               |                    |
|---|---|----------------------------|--------------------|--|---------------|--------------------|
|   | n                                       | % <sup>‡</sup> d'adhérents | P-val*             | n  | % d'adhérents | P-val*             |
| <b>Catégorie professionnelle</b>                                      |   |                            |                    |  |               |                    |
| Médecin   | 35                                      | 57,1                       | 0,87               | 26   | 69,2          | 0,28               |
| Infirmier   | 56                                      | 55,4                       |                    | 37   | 81,1          |                    |
| <b>Ancienneté (années)</b>  |   |                            |                    |  |               |                    |
| ≤ 4 ans   | 46                                      | 63,0                       | 0,25               | 39   | 71,8          | 0,30               |
| > 4 ans   | 43                                      | 51,2                       |                    | 24   | 83,3          |                    |
| <b>Âge (années : médiane (EIQ))<sup>‡</sup></b>                       |   |                            |                    |  |               |                    |
| Adhérents   | 51                                      | 35 (31-39)                 | 0,75 <sup>£</sup>  | 48   | 34 (30-38)    | 0,67 <sup>£</sup>  |
| Non adhérents   | 40                                      | 34 (32-40)                 |                    | 15   | 33 (31-38)    |                    |
| <b>Sexe</b>   |   |                            |                    |  |               |                    |
| Féminin   | 10                                      | 40,0                       | 0,23**             | 6  | 66,7          | 0,62**             |
| Masculin  | 81                                      | 58,2                       |                    | 57   | 77,2          |                    |
| <b>Milieu</b>   |   |                            |                    |  |               |                    |
| Rural   | 56                                      | 55,4                       | 0,87               | 28   | 100,0         | <0,001             |
| Urbain  | 35                                      | 57,1                       |                    | 35   | 57,1          |                    |
| <b>Disponibilité de l'AS-AQ dans la FOSA</b>                          |   |                            |                    |  |               |                    |
| Oui   | 63                                      | 76,2                       | < 0,001            |  |               |                    |
| Non   | 28                                      | 10,7                       |                    |  |               |                    |
| <b>1<sup>re</sup> intention concernant les patients</b>               |   |                            |                    |  |               |                    |
| Oui   | 71                                      | 71,8                       | < 0,001            | 60   | 80,0          | 0,011**            |
| Non   | 20                                      | 0,0                        |                    | 3  | 0,0           |                    |
| <b>1<sup>re</sup> intention pour soi</b>                              |   |                            |                    |  |               |                    |
| Oui   | 36                                      | 75,0                       | 0,003              | 30   | 90,0          | 0,014              |
| Non   | 55                                      | 43,6                       |                    | 33   | 63,6          |                    |
| <b>Formation sur l'utilisation de l'AS-AQ</b>                         |   |                            |                    |  |               |                    |
| Oui   | 63                                      | 61,9                       | 0,09               | 41   | 90,2          | < 0,001            |
| Non   | 28                                      | 42,9                       |                    | 22   | 50,0          |                    |
| <b>Supervision en rapport avec le paludisme</b>                       |   |                            |                    |  |               |                    |
| Oui   | 9                                       | 88,9                       | 0,07**             | 9  | 88,9          | 0,70**             |
| Non   | 82                                      | 52,4                       |                    | 54   | 74,1          |                    |
| <b>Guide de prescription</b>  |   |                            |                    |  |               |                    |
| Oui   | 85                                      | 58,8                       | 0,08**             | 59   | 79,7          | 0,04**             |
| Non   | 6                                       | 16,7                       |                    | 4  | 25,0          |                    |
| <b>Durée de la consultation (minutes : médiane (EIQ))<sup>‡</sup></b> |   |                            |                    |  |               |                    |
| Adhérents   | 51                                      | 14 (11-20)                 | 0,003 <sup>£</sup> | 48   | 14 (11-20)    | 0,004 <sup>£</sup> |
| Non adhérents   | 40                                      | 11 (8-15)                  |                    | 15   | 11 (8-14)     |                    |
| <b>Explique la maladie au patient</b>                                 |   |                            |                    |  |               |                    |
| Oui   | 79                                      | 59,5                       | 0,09               | 51   | 86,3          | 0,001**            |
| Non   | 12                                      | 33,3                       |                    | 12   | 33,3          |                    |

<sup>‡</sup> Sauf pour l'âge et la durée de la consultation pour lesquels médian et EIQ sont présentés, \* Chi carré de Pearson, \*\*Test exact de Fisher, <sup>£</sup> Test de Wilcoxon – Mann-Whitney.

**Tableau III : Facteurs associés à l'adhésion à l'association artesunate-amodiaquine (AS-AQ) chez les vendeurs des points de vente de médicaments. République Démocratique du Congo. Enquête sur les facteurs d'adhésion à l'association artesunate-amodiaquine**

| <i>Variables</i>                         | <i>N</i> | <i>% d'adhérents</i> | <i>P-val*</i>     |
|--|----------|----------------------|-------------------|
| Catégorie professionnelle                |          |                      |                   |
| Infirmier                                | 14       | 28,6                 | 0,10              |
| Autre                                    | 25       | 36,0                 |                   |
| Sexe                                     |          |                      |                   |
| Féminin                                  | 16       | 18,8                 | 0,11              |
| Masculin                                 | 23       | 43,5                 |                   |
| Milieu                                   |          |                      |                   |
| Rural                                    | 15       | 20,0                 | 0,17              |
| Urbain                                   | 24       | 41,7                 |                   |
| Ancienneté (années)                      |          |                      |                   |
| ≤ 4 ans                                  | 23       | 26,1                 | 0,29              |
| > 4 ans                                  | 16       | 43,7                 |                   |
| Âge (années : médiane (EIQ) <sup>‡</sup> |          |                      |                   |
| Adhérents                                | 13       | 33 (29-36)           | 0,72 <sup>‡</sup> |
| Non adhérents                            | 26       | 30 (27-35)           |                   |
| 1 <sup>re</sup> intention pour soi       |          |                      |                   |
| Non                                      | 33       | 24,2                 | 0,01**            |
| Oui                                      | 6        | 83,3                 |                   |

\* Chi carré de Pearson, \*\* Test exact de Fisher, ‡ Test de Wilcoxon – Mann-Whitney.

### Opinions des répondants sur l'utilisation de l'AS-AQ

La majorité des prestataires de soins et des vendeurs de PVM ont considéré les effets indésirables comme désavantage principal et comme obstacle à la prescription ou suggestion d'AS-AQ aux patients et ce, même parmi ceux qui étaient adhérents (tableau IV). Les autres facteurs cités comme obstacles à la prescription ou à la suggestion de l'AS-AQ aux patients étaient : le coût élevé, l'indisponibilité, le fait que son innocuité chez la femme enceinte ne soit pas établie (déduction faite suite à sa contre-indication au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse), la présence sur le marché de l'AS-AQ de qualité douteuse et une meilleure disponibilité d'antipaludiques non recommandés par la politique nationale. *A contrario*, les facteurs considérés comme favorisant la prescription et la suggestion d'AS-AQ aux patients étaient : son efficacité, le conditionnement des blisters en fonction de l'âge, la disponibilité de l'AS-AQ, le fait qu'elle soit recommandée par la politique nationale, la réduction de son coût pour les patients, la réduction du nombre des comprimés à prendre et la réduction du nombre de jours (à l'instar de la SP). Bien que l'AS-AQ soit perçu comme efficace par les prestataires de soins comme par les vendeurs de PVM, leur disposition à l'utiliser semble atténuée par une forte crainte des effets indésirables et des réserves quant à la qualité du produit sur le marché et son innocuité chez la gestante.

Les effets indésirables ont été cités par la majorité des patients non adhérents (43/52, soit 83 %) comme principale cause de leur non adhésion, alors que pour l'ensemble des patients mis sous AS-AQ, les effets indésirables n'avaient été à l'origine de la non adhésion que chez 14 % (43/297). Les autres raisons de non adhésion au traitement évoquées par les patients sont le mauvais goût du médicament (6/52), l'opinion défavorable du médecin (2/52) et le manque d'argent pour l'achat du médicament (2/52).



**Tableau IV : Opinion des soignants et des vendeurs des points de vente de médicaments (PVM) sur les antipaludiques choisis pour la prescription/suggestion en 1<sup>re</sup> intention aux patients. République Démocratique du Congo. Enquête sur les facteurs d'adhésion à l'association artesunate-amodiaquine (AS-AQ)**

| Avis des répondants  | Avis des adhérents         |                      | Avis des non adhérents                    |                       | Avis de tous les interviewés   |                      |
|--|----------------------------|----------------------|---|-----------------------|--|----------------------|
|  | Prestataires<br>(n = 71)   | Vendeurs<br>(n = 13) | Prestataires*<br>(n = 20)                 | Vendeurs*<br>(n = 26) | Prestataires<br>(n = 91)   | Vendeurs<br>(n = 39) |
|  | Avantages<br>de l'AS-AQ    |                      | Avantages des autres<br>antipaludiques    |                       | Facteurs pouvant favoriser<br>la prescription/suggestion<br>de l'AS-AQ |                      |
| Efficacité   | 59 (83,1)                  | 12 (92,3)            | 13 (65,0)                                 | 17 (65,4)             | 90 (98,9)  | 38 (97,4)            |
| Courte durée du traitement                                 | 15 (21,1)                  | –                    | 1 (5,0)                                   | –                     | –  | –                    |
| Conditionné en fonction<br>de groupes d'âge                | 12 (16,9)                  | 1 (7,7)              | 2 (10)                                    | 2 (7,7)               | 85 (93,4)  | 36 (92,3)            |
| Modicité du coût<br>pour le patient                        | 10 (14,1)                  | –                    | 3 (15,0)                                  | 6 (23,1)              | –  | –                    |
| Disponibilité  | 1 (1,4)                    | 1 (7,7)              | 6 (30)                                    | 1 (3,4)               | 83 (91,2)  | 34 (87,2)            |
| Bien toléré  | –                          | –                    | –   | 2 (7,7)               | –  | –                    |
| Traitement recommandé<br>(politique nationale)             | –                          | 1 (7,7)              | –   | –                     | 84 (92,3)  | 37 (94,9)            |
| Réduction du nombre<br>de comprimé à prendre               | –                          | –                    | –   | –                     | 88 (96,7)  | –                    |
| Réduction du coût<br>pour le patient                       | –                          | –                    | –   | –                     | 85 (93,4)  | 38 (97,4)            |
| Réduction du nombre<br>de jours de prise<br>de médicaments | –                          | –                    | –   | –                     | –  | 39 (100,0)           |
| Prescriptions médicales                                    | –                          | –                    | –   | –                     | –  | 1 (2,6)              |
| Adhésion de la population                                  | –                          | –                    | –   | –                     | –  | 1 (2,6)              |
|  | Désavantages<br>de l'AS-AQ |                      | Désavantages des autres<br>antipaludiques |                       | Obstacles à la prescription/<br>suggestion d'AS-AQ                     |                      |
| Effets indésirables  | 61 (85,9)                  | 13 (100,0)           | 14 (70,0)                                 | 13 (50,0)             | 53 (63,7)  | 34 (87,2)            |
| Allergies  | 12 (16,9)                  | –                    | –   | –                     | –  | –                    |
| Approvisionnement difficile                                | 3 (4,2)                    | –                    | –   | –                     | –  | –                    |
| Échecs thérapeutiques                                      | 1 (1,4)                    | –                    | 6 (30,0)                                  | 5 (19,2)              | –  | –                    |
| Prix élevé   | –                          | –                    | –   | –                     | 48 (52,8)  | 25 (64,1)            |
| CI chez la femme enceinte<br>au 1 <sup>er</sup> trimestre  | –                          | –                    | –   | –                     | 42 (46,2)  | –                    |
| Indisponibilité  | –                          | –                    | –   | –                     | 68 (74,7)  | 25 (64,1)            |
| AS-AQ de mauvaise qualité<br>sur le marché                 | –                          | –                    | –   | –                     | 74 (81,3)  | –                    |
| Meilleure disponibilité<br>d'antipaludiques proscrits      | –                          | –                    | –   | –                     | 23 (25,3)  | 21 (53,9)            |

\* Prestataires de soins non adhérents à l'AS-AQ (ceux qui avaient affirmé choisir d'autres antipaludiques : Quinine = 14/20, SP = 5/20 ou dérivés de l'artémisinine en monothérapie = 1/20), \* Vendeurs de PVM non adhérents à l'AS-AQ (ceux qui avaient affirmé choisir d'autres antipaludiques : SP = 10/26, Amodiaquine = 7/26, quinine = 7/26, dérivés de l'artémisinine en monothérapie = 1/26, voire le paracétamol seul = 1/26).

## Discussion

La proportion de patients mis sous CTA au nord-est de la RDC est de 69 %, 4 ans après le changement du protocole thérapeutique. Nous avons noté une proportion de 41 % un an avant la présente enquête (enquête préliminaire, non publiée). La progression de la proportion de patients mis sous l'antipaludique recommandé parmi les patients reçus en consultation externe varie d'un pays à l'autre, après changement des protocoles thérapeutiques. La progression relevée au nord-est de la RDC est proche de celle observée en Zambie et en Angola [10-11]. Dans d'autres pays limitrophes de la RDC la progression paraît, soit plus rapide (Soudan, Rwanda, Tanzanie et Uganda), soit plus lente (République Centrafricaine) [12-15]. Par ailleurs la proportion de posologies incorrectes est généralement de 2 à 15 % des patients mis sous CTA [11, 12]. Dans notre série, 62,3 % des cas de paludisme simple sont mis sous CTA à des doses correctes, soit 93,3 % des patients traités par CTA.

Au-delà de la proportion de patients mis sous le traitement requis, ce sont les déterminants du choix de l'antipaludique par les prescripteurs et vendeurs de PVM ainsi que son acceptation par les patients qui sont les plus intéressants à discuter. L'adhésion aussi bien des patients que celle des prestataires de soins et des vendeurs de PVM, à l'antipaludique recommandé varient d'une enquête à l'autre [7, 16-18]. Les facteurs invoqués pour expliquer ces variations sont nombreux et divers. Ils ne sont généralement pas les mêmes d'une région à l'autre et les mêmes facteurs ont parfois un effet différent sur l'adhésion au traitement d'un contexte à un autre. C'est dire toute l'importance de la mise en contexte des faits prouvés par ailleurs pour alimenter le processus décisionnel au niveau local dans l'optique de l'« *Evidence Based Public Health* » [19].

La disponibilité des CTA a été relevée très tôt comme un important déterminant de leur utilisation sur le terrain [16]. La présente enquête montre une association significative entre l'adhésion des prestataires de soins et la disponibilité de l'AS-AQ. La distribution des CTA à travers le monde a connu une augmentation substantielle : 11,2 millions en 2005, 76 millions en 2006 et 158 millions en 2009 [1]. Cependant, la disponibilité de ces médicaments dans les services publics et leur utilisation réelle par les patients restent encore faibles en Afrique, moins de 5 % sauf en Tanzanie (20 % en 2007) et en Zambie (8-15 % en 2004-2008) [20]. En RDC le ratio nombre de nouveaux cas en consultation externe/CTA reçues (19/1 en 2007 et 22/1 en 2008) était le plus élevé de la région africaine de l'OMS [21]. Ces données correspondent aux années où le PNLP rapportait des chiffres de CTA reçues dans les zones de santé de 1 308 237 en 2007 et 2 653 991 en 2008. Depuis, le nombre de CTA reçues a été multiplié par 4 : 9 208 416 en 2009 et 10 315 190 en 2010 [22].

Faible disponibilité, coût élevé et abondance des antipaludiques non recommandés ou de mauvaise qualité sur le marché sont largement évoqués par les prestataires de soins et les vendeurs des PVM comme obstacles à la prescription de l'AS-AQ dans notre étude. Ces facteurs sont également relevés dans d'autres pays endémiques qui ont adopté les CTA [16, 18, 23]. C'est ainsi que des initiatives visant une meilleure qualité et accessibilité

financière des médicaments antipaludiques en doses fixes sont les bienvenues : la réduction du coût de Coartem® (AL) par Novartis en 2006, le lancement d'ASAQ Winthrop et Coarsucam en 2007, ASMQ associant artesunate et méfloquine en 2008 et Eurartesim®, une combinaison fixe associant dihydroartémisine et pipéraquine intégrée aux recommandations de l'OMS en 2010 [20, 24]. En plus de l'amélioration de l'accessibilité aux CTA de qualité à un moindre coût, ces combinaisons fixes offrent l'avantage de la simplicité d'administration (petit nombre de comprimés à prendre, conditionnement mieux adapté à l'âge), facteur relevé par les prescripteurs et vendeurs des PVM interviewés comme susceptible d'encourager la prescription et documenté par la littérature comme améliorant l'adhésion des patients [7, 8, 16].

Face à la lenteur de la progression de l'accessibilité des patients aux CTA, des mécanismes novateurs de financement tels que le projet « Affordable Medicines Facility for Malaria » ambitionnent de réduire les coûts des CTA pour les patients à environ 0,2-0,5 dollar pour les 60 % de patients achetant leur antipaludique auprès des vendeurs du secteur privé [20]. Actuellement, à la suite du combat mené par les ONG caritatives et les réseaux de personnes vivant avec le VIH pour l'accès universel aux antirétroviraux, des voix s'élèvent pour réclamer plus que la réduction des coûts des CTA pour les patients : la gratuité et l'abandon du recouvrement des coûts [25-27]. Parmi les 13 zones de santé de l'enquête, 3 reçoivent des CTA par l'IRC au moyen d'un financement du « *Department For International Development* » du Royaume Uni et soignent gratuitement les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes, 6 reçoivent depuis octobre 2010 des antipaludiques financés par le Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme à donner gratuitement à tous les malades et les 4 autres attendent des médicaments d'un projet de la Banque Africaine de Développement qui a opté pour le recouvrement des coûts.

Un point d'ancrage important pour la promotion de l'AS-AQ devrait consister à rassurer aussi bien les prestataires de soins que les vendeurs d'officine sur la bonne tolérance de l'AS-AQ qui est largement documentée et considérée comme comparable aux autres CTA [28-29]. Dans la présente enquête, on perçoit la recherche de sécurité de la part des prestataires pour leurs patients à travers leurs réponses à propos des effets indésirables, le risque pour la gestante, l'AS-AQ de mauvaise qualité sur le marché, considérés par ces prestataires comme des obstacles à la prescription et la suggestion de l'AS-AQ. On comprend dès lors que les prestataires qui n'en prenaient pas pour se soigner en prescrivent moins aux patients. Ailleurs on a montré parfois une bonne perception de la tolérance des CTA (AL au Kenya) chez les prestataires [16], ou au contraire comme dans notre étude une appréhension exagérée de risque d'effets indésirables entravant leur prescription alors que par ailleurs les effets indésirables n'étaient ni particulièrement plus fréquents pour les CTA que pour les antipaludiques usuels, ni associés à une moindre adhésion de la part des patients [5, 28-31]. Un effort de sensibilisation des prestataires et des vendeurs est d'autant plus important que l'adhésion chez les patients, est assez élevée (83,9 %) et n'est prise en défaut que chez 13,5 % de patients pour cause d'effets indésirables.

Une réorientation majeure pour la généralisation de ce protocole de traitement du paludisme simple par l'AS-AQ devrait consister en un ciblage prioritaire des vendeurs d'antipaludiques du secteur privé, PVM qui représentent 60 % d'antipaludiques vendus alors que les CTA ne représentent que 5 % des antipaludiques qu'ils vendent [32]. En RDC, le secteur privé comprend 68,9 % des points de ventes d'antipaludiques et l'AS-AQ représente 20 % des antipaludiques disponibles dans les stocks de ces PVM [33]. Les vendeurs de PVM ne sont généralement pas concernés par les sessions de formations, ni par la distribution de guides thérapeutiques et les supervisions qui ont montré leur effet sur l'adhésion des prescripteurs aux antipaludiques recommandés. Ils sont malheureusement très peu adhérents à l'AS-AQ à ce jour.

Il faut noter que les résultats de la présente enquête portent sur des FOSA fonctionnelles et accessibles se trouvant hors des zones où sévit l'insécurité et ne peuvent donc être extrapolés à des zones ne remplissant pas ces critères.

Plusieurs approches ont été utilisées dans diverses études pour définir l'adhésion : affirmation, comptages des comprimés, contrôle des prises au moyen de dispositifs électroniques et marqueurs pharmacologiques (urinaires et sanguins) [34-35]. Si les méthodes basées sur les dispositifs électroniques et les marqueurs pharmacologiques ont été jugées plus fiables par certains auteurs, celles basées sur l'affirmation des sujets sont plus fréquemment utilisées et se sont montrées, à quelques exceptions près, moyennement à hautement concordantes avec le comptage, les dispositifs électroniques et les marqueurs pharmacologiques [17, 36]. Dans notre enquête, l'adhésion était mesurée sur base de l'affirmation des sujets, en particulier pour les patients et les vendeurs des PVM. Les affirmations des patients non adhérents ont été confrontées au comptage des comprimés restants et étaient hautement concordantes (48 plaquettes non terminées observées/52, 2 patients ont affirmé avoir jeté le reste et 2 n'avaient pas acheté l'AS-AQ prescrit). Il faut néanmoins noter que cette comparaison n'a été possible que chez les patients « non adhérents » par le fait que ceux-ci gardaient généralement les comprimés restants dans l'espoir d'une réutilisation pour soi ou un membre de famille alors que la grande majorité des patients « adhérent » ne gardaient pas les plaquettes vides. Pour les prestataires, nous avons opté pour l'analyse de la conformité des prescriptions qui s'est montrée modérément concordante avec l'affirmation des prestataires ( $Kappa = 0,5$ ). Nous avons choisi de considérer 80 % de prescriptions conformes (choix de l'antipaludique et doses correctes) comme seuil d'adhésion pour améliorer la sensibilité de la définition vu le nombre de sujets et par analogie au seuil de performance visé dans le plan stratégique national « Faire Reculer le Paludisme » (lui-même basé sur la plan stratégique mondial 2005-2015) et utilisé par Souares *et al.* pour l'adhésion des patients au Sénégal [4, 8]. Dans tous les cas, les modalités basées sur l'affirmation nous paraissaient adaptées à l'observation des pratiques courantes pour éviter l'effet Hawthorne qui affecte les études d'intervention et le suivi prospectif de sujets conscients du fait qu'ils sont suivis pour leur prise ou non du médicament entraînant ainsi une surestimation de l'adhésion [37].

## Conclusion

Un traitement efficace et précoce des accès palustres est une pierre angulaire dans la lutte antipaludique, mais une dispensation correcte par les prescripteurs et le respect des doses prescrites par les malades sont nécessaires à l'atteinte des résultats escomptés en termes de réduction de la mortalité et, à terme, du fardeau que cette endémie fait peser sur les ménages. La disponibilité des CTA accompagnée de la formation des prestataires, la mise à disposition de guides thérapeutiques et la supervision des prestataires de soins sont importantes pour la mise en œuvre de ce protocole thérapeutique, mais elle ne devrait pas être réalisée au détriment de la qualité globale des soins. Le ministère de la Santé devrait améliorer la disponibilité de l'AS-AQ, assurer la promotion du nouveau protocole, rassurer sur son innocuité par des stratégies de communication ciblant davantage les vendeurs des PVM et revoir sa stratégie globale d'accessibilité aux CTA pour les patients, dans le processus en cours de réforme de l'offre et de la qualité des soins.

*Aucun conflit d'intérêt déclaré*

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organisation. World Malaria Report 2010. WHO, Geneva 2010.
2. Ashley EA, McGready R, Proux S, Nosten F. Malaria. Travel Med Infect Dis 2006;4:159-73.
3. World Health Organisation. World Malaria Report 2008. WHO, Geneva 2008.
4. Programme National de Lutte Contre Le Paludisme, Ministère de la santé. « Faire Reculer le Paludisme ». Plan stratégique 2009-2013. Kinshasa 2009.
5. Beer N, Ali AS, Rotllant G, Abass AK, Omari RS, Al-mafazy AH et al. Adherence to artesunate-amodiaquine combination therapy for uncomplicated malaria in children in Zanzibar, Tanzania. Trop Med Int Health 2009;14(7):766-74.
6. Mutabingwa TK. Artemisin-based combination therapies (ACTs): best hope for malaria but inaccessible for needy! Acta Trop 2005;95:305-15.
7. Yeung S, White NJ. How do patients use antimalarial drugs? A review of the evidence. Trop Med Int Health 2005;10(2):12-138.
8. Souares A, Lalou R, Sene I, Sow D, Le Hesran JY. Adherence and effectiveness of drug combination in curative treatment among children suffering uncomplicated malaria in rural Senegal. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008;102:751-8.
9. Ministère de la santé. Normes sanitaires de la zone de santé. Kinshasa 2002.
10. Zurovac D, Ndhlovu M, Rowe AK, Hamer DH, Thea DM, Snow R. Paediatric malaria case-management artemether-lumefantrine in Zambia: a repeat cross sectional study. Malar J 2007;6:31.
11. Rowe AK, Ponce de Léon GF, Mihigo J, Carolina A, Sentelli FS, Miller NP et al. Quality of malaria case management at outpatient health facilities in Angola. Malar J 2009;8:275.
12. Mannan AA, Malik EM, Ali KM. Antimalarial prescribing and dispensing practices in health centres of Khartoum state, 2003-04. East Mediterr Health J 2009;15(1):122-8.
13. Nzayirambaho M, Freund RJ, Millet P, Lombrail P, Malvy D, Potel G. Évaluation de l'application du protocole national de traitement du paludisme simple dans les formations sanitaires de la ville de Kigali, Rwanda. Med Mal infect 2008;38:119-24.
14. Eriksen J, Tomson G, Mujinja P, Warsame MY, Jahn A, Gustafsson LL. Assessing health worker performance in malaria case management of underfives at health facilities in a rural Tanzanian district. Trop Med Int Health 2007;12(1):52-61.
15. Manirakiza A, Njuimo SP, Le Faou A, Malvy D, Millet P. Availability of Antimalarial Drugs and Evaluation of the Attitude and Practices for the treatment of uncomplicated Malaria in Bangui, Central African Republic. J Trop Med 2010; ID 510834:5.
16. Wasunna B, Zurovac D, Goodman CA, Snow RW. Why don't health workers prescribe ACT? A qualitative study of factors affecting the prescription of artemether-lumefantrine. Malar J 2008;7:29.

17. Souares A, Moulin P, Sarrassat S, Carlotti MP, Lalou R, Le Hesran JY. Self-reported data: a major tool to assess compliance with anti-malarial combination therapy among children in Senegal. *Malar J* 2009;8:257.
18. Gomes M, Wayling S, Pang L. Interventions to improve the use of antimalarials in South-East Asia: an overview. *Bull World Health Organ* 1998;76(1):9-19.
19. Brownson RC, Fielding JE, Maylhan C. Evidence-Based Public Health: A Fundamental Concept for Public Health Practice. *Annu Rev Public Health* 2009;30:175-201.
20. Martini J. Paludisme : progrès mitigés et nouveaux espoirs. In : Kerouedan D. *Santé internationale : les enjeux de santé au Sud*. Paris : Presses de sciences Po 2011.
21. World Health Organisation. *World Malaria Report 2009*. WHO, Genève 2009.
22. Programme National de Lutte contre le Paludisme, Ministère de la santé. *Rapport annuel*. Kinshasa 2011.
23. Eriksen J, Nsimba SE, Minzi OMS, Sanga AJ, Petzold M, Gustafson LL *et al.* Adoption of the new antimalarial drug policy in Tanzania – a cross-sectional study in the community. *Trop Med Int Health* 2005;10(10): 1038-46.
24. World Health Organisation. *Guidelines for the treatment of malaria*, 2nd edition. WHO, Geneva 2010.
25. Brunet-Jailliy J. Le pendule du financement de la santé : De la gratuité au recouvrement des coûts. In : Kerouedan D. *Santé internationale : les enjeux de santé au Sud*. Paris : Presses de sciences Po 2011.
26. Cholet E. La gratuité des soins : Une solution nationale pour la santé des plus pauvres ? In : Kerouedan D. *Santé internationale : les enjeux de santé au Sud*. Paris : Presses de sciences Po 2011.
27. Médecins Sans Frontières. *Prescription complète : Un meilleur traitement contre le paludisme pour plus de patients, l'expérience de MSF*. MSF, Centre Opérationnel de Bruxelles 2008.
28. International Artemisinin Study Group. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 2004;363:9-17.
29. Ogbonna A, Uneke CJ. Artemisinin-based combination therapy for uncomplicated malaria in sub-Saharan Africa: the efficacy, safety, resistance and policy implementation since Abuja 2000. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:621-7.
30. Asante KP, Owusu R, Dosoo D, Awini E, Adjei G, Etego SA *et al.* Adherence to Artesunate-Amodiaquine Therapy for Uncomplicated Malaria in Rural Ghana: A Randomised Trial of Supervised versus Unsupervised Drug Administration. *J Trop Med* 2009; ID 529583: 7.
31. Faye B, Ndiaye JL, Ndiaye D, Dieng Y, Faye O, Gaye O. Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malar J* 2007;6:80.
32. The Globalfund To fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. *Agreements reduce prices of malaria medicines by up to 80%*, Global Fund and drug manufacturers cooperate to end deaths from malaria. Press release, Geneva, 14 July 2010. [http://www.theglobalfund.org/en/mediacenter/pressreleases/Agreements\\_reduce\\_prices\\_of\\_malaria\\_medicines\\_by\\_up\\_to\\_80\\_/](http://www.theglobalfund.org/en/mediacenter/pressreleases/Agreements_reduce_prices_of_malaria_medicines_by_up_to_80_/) Accès, le 25 octobre 2011.
33. Akulayi L, O'Connell. ACTWATCH, Evidence for malaria policy: Outlet Survey Report (Baseline). The Democratic Republic of the Congo, 08/2011-11/2010. <http://www.actwatch.info/downloads/results/DRC%20Outlet%20Baseline,%20ACTwatch%2012-09.pdf>. Accès le 9 juin 2011.
34. Bell DJ, Wootton D, Mukaka M, Montgomery J, Kayange N, Chimpeni P *et al.* Measurement of adherence, drug concentrations and the effectiveness of artemether-lumefantrine, chlorproguanil-dapsone or sulphadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated malaria in Malawi. *Malar J* 2009;8:204.
35. Cramer J. Practical Issues in Medication Compliance. *Transplant Proc* 1999;31(4A):7S-9S.
36. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence. The Concordance of Self-Report With Other Measures of Medication Adherence A Summary of the Literature. *Med Care* 2004;42(7):649-52.
37. Olson R, Verley J, Santos L, Salas C. What We Teach Students About the Hawthorne Studies: A Review of Content Within a Sample of Introductory I-O and OB Textbooks. *The Industrial-Organizational Psychologist* 2004;41(3):23-39.