

Prise en charge du paludisme au Bénin : évaluation des pratiques professionnelles suite à l'introduction des dérivés d'artémisinine

Ogouyemi-Hounto A¹, Kinde-Gazard D¹, Nahum A², Abdillahi A³, Massougbodji A¹

1. Faculté des sciences de la santé
2. Centre de recherche et d'entomologie
3. Clinique privée
Cotonou, Bénin

Med Trop 2009 ; **69** : 561-564

RÉSUMÉ • la politique de prise en charge du paludisme au Bénin a changé en 2004 par l'introduction des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) pour le traitement du paludisme simple. Avant cette date, la chloroquine était le médicament de première intention de prise en charge du paludisme simple avec la sulfadoxine pyriméthamine en cas d'échec. Par ailleurs, les dérivés d'artémisinine étaient utilisés en monothérapie au Bénin depuis 2002. Afin d'étudier l'évolution des comportements thérapeutiques de prise en charge du paludisme par les agents de santé, une étude transversale a été réalisée auprès du personnel de santé du secteur public et privé de la ville de Cotonou du 16 mars au 17 mai 2005. Les formations sanitaires ont été tirées au sort dans chaque strate après recensement et stratification de toutes les formations sanitaires selon la pyramide sanitaire. L'enquête a utilisé un questionnaire adressé aux agents de santé. Au total 690 agents de santé ont été enquêtés. Les dérivés de l'artémisinine sont connus de 95,5 % des agents de santé enquêtés mais ne sont prescrits que par 89,6 % d'entre eux. Les CTA sont moins connues et le Coartem® reste la combinaison la mieux connue des prescripteurs. Un diagnostic biologique était disponible dans la moitié des cas. Les dérivés de l'Artémisinine sont prescrits surtout en deuxième intention et en monothérapie que ce soit pour le traitement du paludisme simple ou du paludisme grave. Ils sont prescrits chez la femme enceinte dans 34,6 % des cas. Les posologies sont incorrectes dans 26,1 % des cas chez l'adulte et dans 20,9 % des cas chez l'enfant. Ces résultats justifient l'intensification de la formation des agents de santé, d'autant plus que le pays envisage dans le cadre du changement de sa politique de prise en charge du paludisme, de rendre disponible les CTA à tous les niveaux de la pyramide sanitaire. Un système de communication efficace doit être mis en place en vue d'une large diffusion de la nouvelle politique de traitement.

MOTS-CLÉS • Paludisme. Traitement. Dérivés d'artémisinine. Bénin.

MANAGEMENT OF MALARIA IN BENIN: EVALUATION OF THE PRACTICES OF HEALTHCARE PROFESSIONALS FOLLOWING THE INTRODUCTION OF ARTEMISININ DERIVATIVES

ABSTRACT • In 2004 the policy for malaria management in Benin changed when the National Malaria Coordination Program (NMCP) introduced artemisinin-based combination therapy (ACT) for treatment of uncomplicated malaria. Up to that time, chloroquine had been used for first-line therapy against uncomplicated malaria and sulfadoxine pyrimethamine had been used in case of failure. Artemisinin derivatives have been used for monotherapy in Benin since 2002. The purpose of this transverse study carried out among public and private centers in Cotonou from March 16 to May 17, 2005 was to determine the impact of the switch to ACT on the practices of healthcare professionals. Medical centers were randomly selected from each stratum after identification and stratification of all facilities in the healthcare pyramid. A survey questionnaire was sent to healthcare workers. A total of 690 health workers responded to the questionnaire. Most responders (95.5 %) were familiar with artemisinin but a lower percentage (89.6 %) prescribed them. Responders were less knowledgeable about ACT drugs and Coartem® was the best known combination in the minds of prescribers. Biological diagnosis was available for 50 % of patients. Artemisinin (derivates) were mainly prescribed as a second choice treatment and as monotherapy whether for severe or uncomplicated malaria. They were prescribed to pregnant women in 34.6 % of the cases. Dosage was incorrect in 26.1 % of cases in adults and 20.9 % of cases in children. These findings indicate that more effort is needed to inform healthcare workers. This is especially urgent since the country is now considering revising its malaria management policy to make ACT available at all levels of the healthcare system. An effective information campaign must be set up to ensure that health workers and drug retailers throughout the country are duly informed of the new malaria treatment policy.

KEY WORDS • Malaria. Treatment. Artemisinin derivates. Benin.

Malgré les efforts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de la communauté internationale pour endiguer cette endémie parasitaire majeure, le paludisme demeure un problème de santé publique préoccupant dans le monde. L'une des plus grandes difficultés de la lutte contre le paludisme à l'échelle mondiale tient à la propagation et à l'intensification de la résistance des parasites aux antipaludiques. Au Bénin, en 2005, le taux d'échec thérapeutique moyen sur le territoire national était évalué à 85,7 %

pour la chloroquine et 50 %, pour la sulfadoxine-pyriméthamine médicaments utilisés jusque là dans le traitement du paludisme simple au Bénin (1). Face à cette situation, il importe d'offrir à la population un traitement efficace et abordable reposant sur des protocoles simples qui favorisent l'observance du traitement et facilitent le travail du personnel de santé (2). En effet, ces dernières années, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'un apport majeur avec un nouveau groupe d'antipaludiques, les dérivés de l'artémisinine, en particulier l'artésunate et l'artéméther, actifs sur toutes les formes de *Plasmodium* résistantes ou non aux autres antipaludiques (3, 4). La plupart des pays endémiques d'Afrique et d'Asie ont adopté les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) (5). Ainsi

• Correspondance : aurorefel@yahoo.fr
• Article reçu le 13/11/2008, définitivement accepté le 01/07/2009.

le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), suivant les recommandations de l'OMS, a adopté en 2004 un changement de la politique de traitement du paludisme en faveur des CTA. Il s'agit de la combinaison artéméther-luméfantrine (Coartem®) et artésunate - amodiaquine (Coarsucam®). Cette étude a été entreprise en 2005 à Cotonou dans le but de décrire l'évolution des comportements thérapeutiques des prescripteurs en matière de prise en charge du paludisme depuis l'introduction des dérivés de l'artémisinine.

Matériel et méthodes

Site et population d'étude

Du 16 mars au 17 mai 2005, une enquête descriptive et transversale a été menée auprès du personnel de santé de Cotonou, capitale économique du Bénin. Cette ville est située sur le cordon littoral qui s'étend entre le lac Nokoué et l'océan Atlantique, sur une plaine marécageuse où les gîtes larvaires sont permanents durant toute l'année. Avec une transmission permanente à recrudescence saisonnière, le paludisme dans cette région a un profil épidémiologique de type endémique stable. Le réseau sanitaire est constitué de deux secteurs, public et privé : le secteur public comprend essentiellement les services de soins de santé nationaux. Le secteur privé regroupe les structures privées à but non lucratif (centre confessionnels) et les structures privées à but lucratif (cabinet de soins et clinique privées). L'étude s'est intéressée aux agents de santé des secteurs de soins public, privé et confessionnel occupant des postes de consultation.

Méthodes

• L'échantillonnage

L'échantillonnage a été réalisé sur la base d'un sondage aléatoire à deux degrés des formations sanitaires. Dans un premier temps, tous les établissements sanitaires ont été recensés et stratifiés de manière à constituer des strates homogènes selon les différents niveaux de la pyramide sanitaire nationale. Trois strates ont été ainsi retenues : le niveau central ou national, le niveau intermédiaire ou départemental, et le niveau périphérique. Le tirage au sort des deux tiers des formations sanitaires constituant les strates a été réalisé grâce au logiciel Epi Info version 6.4. Au sein de chaque formation sanitaire, un tirage au sort des agents de santé a été fait en fonction des différentes catégories professionnelles à partir de la liste des agents de santé. Il a été établi un pas de sondage qui a varié en fonction de l'effectif des agents de santé et de la nature du centre de santé.

Lorsque le nombre d'agent est inférieur à 2, tous les agents sont systématiquement interrogés dans chaque catégorie. Lorsque le nombre d'agent est supérieur à 2, pour les médecins le pas de sondage est de 2 et pour les agents de santé, le pas de sondage est de 3. 690 agents de santé ont été interrogés.

La collecte de données : un questionnaire destiné aux prescripteurs a été rempli au cours d'un entretien avec les intéressés du 16 mars au 17 mai 2005. Il a été procédé par la suite à une vérification des données enregistrées le jour de l'enquête.

Les principales questions étaient relatives à :

- l'ancienneté dans la profession ;
- les médicaments utilisés pour la prise en charge du paludisme simple et du paludisme grave ;

- la connaissance ou non des dérivés d'artémisinine de ses formes commerciales ainsi que les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ;
- la pratique du personnel soignant avec les dérivés d'artémisinine ;
- les posologies et les modes d'administration ;
- les facteurs influençant la prescription des dérivés d'artémisinine ;
- la connaissance du coût du traitement ;
- la comparaison du taux de prescription des dérivés d'artémisinine dans le secteur public et le secteur privé ;
- les facteurs influençant la prescription des dérivés d'artémisinine ;
- la connaissance de la politique nationale de traitement du paludisme.

• Analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel EPI INFO version 6.4.

Résultats

Connaissance générale des dérivés de l'artémisinine

Sur les 690 agents de santé interrogés, 659 affirment connaître les dérivés de l'artémisinine soit 95,5% des enquêtés. Tous les médecins interrogés connaissent les dérivés de l'artémisinine (Tableau 1). En ce qui concerne les principes actifs, 11,2% des agents déclarent n'en connaître aucun. Pour les autres, l'artésunate et l'artéméther constituent les principes actifs les plus connus dans respectivement 51,2% et 41,7% des cas. Les formes commerciales que les prescripteurs connaissent le mieux sont le Plasmodium®, l'Arinate®, l'Arsumax®.

Connaissance des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

Sur 690 agents interrogés, 563 dont 275 médecins, 125 infirmiers diplômés d'état (IDE), 105 sage femmes (SF) et 58 infirmiers de santé (IS) connaissent les combinaisons CTA soit un pourcentage de 81,6%. Parmi les agents des santé, 95,5% des médecins et infirmiers connaissent les CTA *versus* 76,7% des sage-femmes. La CTA la plus connue du personnel soignant est la combinaison artéméther-luméfantrine (Coartem®) par 96,8% des agents. L'Arsumax®, l'Artequin® et le Co-Arinate®, sont connus respectivement par 57,9% ; 66,2% ; 66,3% des agents de santé.

Tableau 1. Répartition des agents de santé selon la catégorie et la connaissance ou non des dérivés de l'artémisinine.

Catégorie professionnelle	Médecin n (%)	Infirmier diplômé d'état n (%)	Sage femme n (%)	Infirmier de santé n (%)	Total n (%)
Connaissance des dérivés de l'artémisinine					
Oui	288 (100)	153 (93,9)	149 (94,3)	69 (85,2)	659 (95,5)
Non	0 (0)	10 (6,1)	9 (5,7)	12 (14,8)	31 (4,5)
Total	288 (100)	163 (100)	158 (100)	81 (100)	690 (100)

Pratique du personnel soignant avec les dérivés de l'artémisinine en monothérapie

590 sur 659 (89,6 %) agents de santé dont 279 médecins (96,9 %), 132 IDE (81 %), 119 SF (75,3 %), 60 IS (74 %) affirment prescrire les dérivés de l'artémisinine. Ces médicaments sont prescrits surtout en deuxième intention aussi bien dans le paludisme simple (8 %) que dans le paludisme grave (18 %).

Le taux de prescription des dérivés de l'artémisinine est plus élevé dans le secteur privé (93,6 %) que dans le secteur public (51,9 %) où la chloroquine demeure encore le médicament le plus utilisé dans les accès simples (68,3 % des cas).

Ces dérivés sont prescrits chez la femme enceinte dans 34,6 % des cas. Les posologies utilisées avec les dérivés de l'artémisinine sont faibles et parfois mal réparties dans 26,1 % des cas chez l'adulte et dans 20,9 % des cas chez l'enfant. Dans 97,6 % des cas, la voie d'administration utilisée chez l'adulte est la voie orale, alors que chez l'enfant la voie orale et la voie rectale sont utilisées dans respectivement 72,5 % et 53,5 % des cas (en cas de paludisme grave, le traitement chez les enfants commence par la voie rectale et est relayé par voie orale). Dans la moitié des cas, le bilan biologique (GE-FS) était positif.

Le pourcentage de concordance retrouvé pour l'ensemble des données confrontées avec celles du jour de l'enquête est de 95,36 %.

Facteurs influençant la prescription des dérivés de l'artémisinine

L'efficacité, la rareté des effets secondaires et la facilité d'observance du traitement sont des facteurs en faveur de l'utilisation des dérivés de l'artémisinine (Tableau 2). En revanche, le coût élevé reste un facteur limitant la prescription.

Discussion

Cette étude a été limitée par la nature des données collectées. En effet, la conduite réelle des prescripteurs en ce qui concerne l'utilisation des dérivés de l'artémisinine n'a pas pu être comparée aux données recueillies. Néanmoins le pourcentage élevé de concordance retrouvé pour l'ensemble des données confrontées avec celles du jour de l'enquête permet une bonne connaissance des comportements thérapeutiques.

Tableau 2. Facteurs influençant la prescription des dérivés de l'artémisinine.

	Effectifs des agents de santé (%)
Facteurs favorisant	
Efficacité meilleure	438 (91,1)
Effets secondaires mineurs	338 (70,3)
Observance du traitement facile	297 (61,7)
Prise quotidienne réduite	293 (60,9)
Pas de résistance connue	213 (44,3)
Recommandations nationales	51 (10,6)
Facteurs entravant la prescription	
Coût moyen élevé	131 (78)
Manque de connaissance des prescripteurs	36 (21,4)
Quinine préférée	22 (13,1)
Efficacité moindre	15 (8,9)
Effets secondaires	13 (7,7)

Les prescripteurs, soucieux d'offrir à la population un traitement efficace contre le paludisme, prennent connaissance des nouveaux médicaments que constituent les dérivés de l'artémisinine. L'artéméther et l'artésunate sont les principes actifs les mieux connus car les plus utilisés. La connaissance d'une ou de l'autre forme pharmaceutique peut être due essentiellement aux activités que mènent des délégués et autres visiteurs médicaux appointés par les industries pharmaceutiques ou leurs représentants locaux dans les secteurs privés, publics et confessionnels en matière de distribution des antipaludiques. Aucune supériorité d'efficacité d'un quelconque produit n'a été rapportée. Cependant les CTA sont moins connues. Ceci s'explique probablement par leur récente introduction sur le marché. D'ici quelques années, ils pourraient être mieux connus car ils jouent aujourd'hui un rôle important dans la stratégie continentale, voire mondiale, de prise en charge du paludisme. En effet, l'OMS recommande aujourd'hui d'utiliser ces produits qu'elle identifie comme efficaces et susceptibles de retarder l'apparition des souches résistantes. Ceci explique pourquoi le Coartem® est plus connu que les autres combinaisons car désormais recommandé par la politique nationale et en cours de diffusion.

Le taux de prescription élevé de ces dérivés de l'artémisinine (89,53 %), surtout en deuxième intention, traduit une prise de conscience des agents de santé en ce qui concerne la prise en charge des échecs du traitement du paludisme. Ils sont parfois prescrits sans confirmation parasitologique. Pour certains agents, la chloroquine demeure toujours le médicament de choix. Ce n'est qu'en cas d'échec qu'ils peuvent avoir recours à d'autres molécules. Ainsi, dans la majorité des cas, les dérivés de l'artémisinine sont prescrits pour résoudre les problèmes d'échec thérapeutique, surtout dans le secteur public. Il est urgent d'intensifier la formation des agents de santé au nouveau protocole de traitement du paludisme. Il faut préciser aussi que le coût relativement élevé de ces produits ne favorise pas leur utilisation en routine comme les autres antipaludiques. La prescription, beaucoup plus élevée dans le secteur privé, pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un secteur souvent fréquenté par une catégorie de patients aptes à assumer le coût de ces produits. Par contre dans le secteur public, en dehors de l'accessibilité financière, il y a aussi le fait que ces produits ne sont pas toujours disponibles dans les dépôts pharmaceutiques des centres de santé.

L'utilisation des dérivés à base d'artémisinine chez la femme enceinte reste par ailleurs réduite, en dépit du fait que ces médicaments peuvent être prescrits chez la femme enceinte au 2^e et 3^e trimestre (6-8). Cette réserve des prescripteurs peut être due au fait qu'il s'agisse de nouvelles molécules à manipuler prudemment chez la femme enceinte ou à un manque de connaissance.

Si la majorité des prescripteurs affirment connaître et prescrire les dérivés de l'artémisinine, il reste néanmoins des efforts à fournir en ce qui concerne leur usage rationnel. On ne peut que regretter le non respect de la posologie par certains agents de santé au regard du risque d'émergence de chimiorésistance. Des études au Myanmar ont montré que seuls 30 % des médecins prescrivaient la posologie correspondant aux directives nationales (9). Or il a été démontré que l'utilisation correcte de ces produits permet de réduire la mortalité palustre (5). Il est donc important que les différents laboratoires qui ont l'homologation de ces médicaments mettent à la disposition des prescripteurs des supports d'information médicale pour garantir une utilisation rationnelle.

L'utilisation importante de la voie rectale chez l'enfant traduit le fait que cette voie, depuis longtemps utilisée en pédiatrie pour d'autres indications (convulsions), a montré son efficacité. Cette voie correspond à un progrès pratique d'une importance majeure et même

en milieu hospitalier elle est plus sûre, plus facile et plus économique (10). En Asie, l'administration de l'artéméther en intra rectal les heures qui ont précédé le transfert de l'enfant dans un milieu hospitalier, a permis d'améliorer le pronostic des paludismes sévères (10). Compte tenu de l'efficacité de ces produits et du rôle important qu'ils peuvent jouer en matière de réduction de la morbidité et de la mortalité anti-palustres, la participation de l'état revêt une importance capitale dans leur mise en place afin de réduire le coût qui semble être un facteur limitant. La promotion de ces produits sous forme générique peut être un grand atout pour la communauté.

Au terme de cette étude, il serait souhaitable de programmer des formations et d'instaurer un bon système de communication, surtout en ce qui concerne la nouvelle politique de traitement recommandant l'utilisation des CTA. Par ailleurs, il est important de préciser qu'aujourd'hui, l'OMS recommande le retrait des monothérapies des officines privées et le PNLP est engagé dans ce processus en collaboration avec l'ordre des pharmaciens.

Références

1. Aubouy A, Fievet N, Bertin G, Sagbo JC, Kossou H, Kinde-Gazard D et al. Dramatically decreased therapeutic efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine, but not mefloquine, in southern Benin. *Trop Med Int Health* 2007 ; 12 : 886-94
2. Blolabd PB, Ettlign M, MEEK S. Combination therapy for malaria in Africa : hype or hope ? *Bull World Health Organ* 2000 ; 78 : 1378-88
3. Ndayiragije A, Niyungeko D, Karenzo J, Niyungeko E, Barutwanayo M, Ciza a et al. Efficacy of therapeutic combinations with artemisinin derivatives in the treatment of non complicated malaria in Burundi. *Trop Med Int Health* 2004 ; 9 : 673-9.
4. van den Broek I, Amsalu R, Balasegaram M, Hepple P, Alemu E, Hussein el B et al. Efficacy of two artemisinin combination therapies for uncomplicated falciparum malaria in children under 5 years; Malakal, Upper Nil, Sudan. *Malar J* 2005 ; 4 : 14.
5. Whitty CJ, Chandler C, Ansah E, Leslie T, Staedke. Deployment of ACT antimalarials for treatment of malaria : challenges and opportunities. *Malar J* 2008 ; 7 : S7
6. Salako L. Artemisinin and its derivatives: the regulatory and policy implications for african countries. *Med Trop* 1998 ; 58 : 82-4
7. McGready R, Cho T, Keo NK, Thwai KL, Villegas L, Looareesuwan S et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy: A prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2003 ; 33 : 2009-16.
8. Ambroise-Thomas P, Capron IA, Pene MP, Cier JF, Delaveau P, Vacheron A et al. Données actuelles sur de nouveaux antipaludiques majeurs : les dérivés de l'artémisinine (Qinghaosu). *Bull Acad Natl Med* 1999 ; 183 : 797-813.
9. OMS L'utilisation de l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement antipaludique Rapport d'une consultation informelle Conjointe CTD/DMP/TDR. Genève, 10-12 juin 1998. Unité du Paludisme, Division de la Lutte contre les Maladies tropicales Organisation Mondiale de la Santé 38 pp.
10. Ambroise-Thomas P. The rational use of Qinghaosu and its derivatives in the treatment of malaria in 1998. *Med Trop* 1998 ; 58 : S6-8.
11. Kindermans JM, Vandenberg D, Vreeke E, Olliaro P, D'Altilia JP. Estimating anti-malarial drugs consumption in Africa before the switch to artemisinin-based combination therapies (ACTs). *Malar J* 2007 ; 6 : 91.



Ethnie Dorzé fabrication du Kocho Sud Ethiopie © Maslin J.