



N°1827/17

ANNEE : 2016-2017

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

KOUASSI AKISSI BENJAMINE

**EVALUATION PHARMACO-ECONOMIQUE DES COMBINAISONS
THERAPEUTIQUES A BASE DES DERIVES DE L'ARTEMISININE POUR LE
TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE EN CÔTE D'IVOIRE**

Soutenue publiquement le 10 AVRIL 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MENAN EBY IGNACE, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur ABROGOUA DANHO PASCAL, Maître de conférences agrégé
Assesseurs : Monsieur YAVO WILLIAM, Maître de conférences agrégé
: Madame SACKOU KOUAKOU JULIE, Maître de conférences agrégé

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I- HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa

II- ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE BAMBA Diéneba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III- PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

III-1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade	Chimie analytique, Bromatologie
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie

	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

III-2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
	BONY Nicaise François	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismaël	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie

ZINZENDORF Nanga Yessé

Bactériologie-Virologie

III-3. MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

III-4. MAITRES ASSISTANTS

M ADJAMBRI Adia Eusebé Hématologie

Mmes AFFI-ABOLI Mihesse Roseline Immunologie

AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

M ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie

Mme BARRO KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie

MM BONY François Nicaise Chimie Analytique

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mmes DIAKITE Aïssata Toxicologie

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

M KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

Mmes KONATE Abibatou Parasitologie-Mycologie

KOUASSI AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

M MANDA Pierre Toxicologie

Mmes SANGARE Mahawa Biologie Générale

VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

M YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

Mmes YAO ATTIA Akissi Régine Santé publique

III-5. ASSISTANTS

MM ADIKO Assi Aimé Césaire Hématologie

ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

M AMICHIA Attoumou Magloire Pharmacologie

Mmes ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
	BEDIAKON née GOKPEYA Kemontingni M.	Santé publique
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique
	CABLAN Mian N'Dedey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes	DONOU née N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mmes	N'GUESSAN née AMONKOU Anne C.	Législation

	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
M	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme	YAPO NEE YAO Carine Mireille	Biochimie
	SICA NEE DIAKITE Amelanh	Assistante

III-6. ATTACHES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

III-7. IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES

IV-1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

IV-2. MAITRES DE CONFERENCES

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

IV-3. MAITRE-ASSISTANT

M	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---	---------------------	------------------------

IV-4. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI Alexis	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE
L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef du département
Professeurs	ZINZENDORF NangaYessé	Maître de Conférences Agrégé
	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître- assistante
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	APETE yah Sandrine épouse TAHOU	Assistante
	KRIZO Gouhonnon Anne-Aymone	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant

II- BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	HAUHOUOT épouse ATTOUNGBRE M. L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître-assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	KOFFI Akissi Joëlle épouse SIBLI	Assistante
	YAPO NEE YAO Carine Mireille	Assistante

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa	Maitre-assistante
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO R. S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant
	ADIKO Assi Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU NEE N'DRAMAN Aha E.	Assistante

IV- CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
Professeurs	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Déto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant
	SICA NEE DIAKITE Amelanh	Assistante

VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-assistant
	KONATE Abibatou	Maître-assistante
	TANO H NEE BEDIA Akoua Valérie	Assistante

VII- PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître-de Conférences Agrégé

Docteurs	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	BOKA Paule Mireille épse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwokpo C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante
	N'GUESSAN NEE AMONKOU Anne Cynthia	Assistante

**VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diéneba	Professeur Titulaire Chef du Département
Docteurs	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant

**IX- PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	BROU N'GUESSAN Aime	Assistant

X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeurs	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé

XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeurs	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef du département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-assistant
	DIAKITE Aïssata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant
	BEDIAKON NEE GOKPEYA Kemontingni M.	Assistante
	KOUAME Jérôme	Assistant

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan,*
- *Chef du Département de Parasitologie- Mycologie- Zoologie-Biologie Animale, de l'UFRSPB*
- *Docteur en Pharmacie diplômé de l'Université de Cocody,*
- *Docteur des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier I, (thèse unique, PhD)*
- *Directeur du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS),*
- *Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI*
- *Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire*
- *Ancien interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993),*
- *Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011,*
- *Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB*
- *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire*
- *Vice-président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP,*
- *Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM)*
- *Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP)*
- *Membre de la Société Française de Parasitologie*
- *Membre de la Société Française de Mycologie médicale*

Cher Maître,

Nous sommes marqués par votre grande modestie et très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire. Vous avez toujours suscité notre admiration.

Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

Que la grâce de Dieu soit sur vous.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur ABROGOUA DANHO PASCAL

- *Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie Clinique et Thérapeutique (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny).*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody.*
- *Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie Clinique (France).*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan.*
- *Pharmacien Hospitalier au CHU de Cocody.*
- *Responsable de l'enseignement de Pharmacie clinique et thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny).*
- *Titulaire du Master en Pharmaco-économie de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (France).*
- *Titulaire des DESS de Toxicologie et de Contrôle qualité des médicaments (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny).*
- *Membre du comité pédagogique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny).*
- *Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).*
- *Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC).*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX).*

Cher Maître,

Nous avons, tout au long de ce travail, apprécié votre passion du travail bien fait, votre générosité, votre patience et votre disponibilité.

Veillez recevoir par ces quelques mots, cher Maître, nos sincères remerciements.

Que Dieu vous comble de ses bénédictions.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM

- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody*
- *Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie)*
- *Pharmacien-biologiste au laboratoire de Microbiologie de l'INSP d'Adjamé*
- *Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique*
- *Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP*
- *Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie*
- *Professeur agrégé de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie*
- *Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie*
- *Sous-directeur de la recherche à l'INSP (Abidjan)*

Cher Maître,

C'est avec un immense honneur et une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.

Que Dieu vous bénisse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur SACKOU KOUAKOU JULIE

- Docteur en pharmacie
- Professeur agrégé en hygiène et en santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody Abidjan
Département d'Hygiène et de l'Environnement, Santé Publique et Toxicologie; pharmacienne hygiéniste responsable de l'unité hygiène des aliments au Laboratoire d'hygiène à l'Institut National d'Hygiène Publique (INHP)
- Thèse Unique en Santé Publique Université Félix Houphouët Boigny Abidjan
- Diplôme Universitaire d'Education pour la santé Université Paris 13 Nord-Bobigny Sorbonne-Cité
- Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS) en Hygiène Alimentaire Université de Cocody Abidjan
- Ancien interne des Hôpitaux
- Membre de l'Union Internationale pour la promotion et l'Education en Santé (UIPES)
- Membre de la Société Française de Santé Publique (SFSP)

Cher Maître,

Votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait nous ont amené à porter notre choix sur votre personne.

Merci pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Cela confirme votre humilité, votre disponibilité et votre simplicité.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

DEDICACES.....	XVI
REMERCIEMENTS.....	Erre
ur ! Signet non défini.	
A NOS MAITRES ET JUGES.....	
	XIV
SOMMAIRE.....	XXV
LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS.....	XXVI
LISTE DES FIGURES.....	XXIX
LISTE DES TABLEAUX.....	XXXI
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	7
CHAPITRE I : PHARMACIE CLINIQUE.....	8
CHAPITRE II : IMPACTS DES ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE.....	17
CHAPITRE III : POINTS ESSENTIELS DE L'EVALUATION PHARMACO –ECONOMIQUE.....	22
CHAPITRE IV : PALUDISME, ANTIPALUDIQUES ET THERAPEUTIQUE.....	43
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	64
CHAPITRE I : METHODOLOGIE.....	65
CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	76
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	93
CONCLUSION.....	98
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	102
TABLE DES MATIERES.....	125

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ACB	: Analyse Coût -Bénéfice
ACE	: Analyse coût-efficacité
ADN	: Acide désoxyribonucleique
AL	: Artéméther-Luméfantrine
AMC	: Analyse de minimisation des coûts
AM	: Artésunate-Méfloquine
ASAQ	: Artésunate-Amodiaquine
C	: Activités centralisées
CD	: Activités décentralisées
CP	: Comprimés
CTA	: Combinaisons Thérapeutiques à base des dérivés de l'Artémisinine
DALY's	: Disability Adjusted Life Years
DHA	: Dihydroartémisinine
DPML	: Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires
ECT	: Echec Thérapeutique Tardif
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPT	: Echec Parasitologique Tardif
ERC	: Activités visant à développer l'évaluation, la recherche, la communication orale et/ou écrite de documents techniques et scientifiques
ETP	: Echec Thérapeutique précoce

FBH	: Fièvre Bilieuse Hémoglobinurique
GE	: Goutte Epaisse
HAS	: Haute Autorité de Santé
HRPII :	: Protéine riche en Histidine II
HYE :	: Healthy Years Equivalent
IFI :	: Immunofluorescence Indirecte
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OPONA	: Opinion Pharmaceutique sur Ordonnance Nominative Ambulatoire
OTP	: Activités visant l'optimisation thérapeutique et la prévention de la pathologie iatrogène médicamenteuse
pLDH	: Lactate Déshydrogénase de plasmodium
PPQ	: Pipéraquline Phosphate
PCR	: Polymérase Chain Reaction
PNLP	: Programme National de Lutte contre le Paludisme
PT	: pharmacotechnie hospitalière
QBC	: Quantitative Buffy Coat
QALY	: Qualify Ajusted Life Years
SFPC	: Société Française de Pharmacie Clinique
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
TTO	: Time Trade Off
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
WIP	: Willingness to Pay

:

:

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient hospitalisé	13
Figure 2 : Etapes de la vie d'un médicament et les études pharmaco- économiques.....	25
Figure 3 : Coûts en pharmaco-économie.....	31
Figure 4 : Analyse de minimisation des coûts	33
Figure 5 : QALY.....	39
Figure 6 : Cycle évolutif du plasmodium.....	46

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Liste et codification des activités de pharmacie clinique retenues au laboratoire de pharmacie clinique d'Abidjan	15
Tableau II : Définitions des différents types de coûts utilisés dans l'économie de la santé	29
Tableau III : Comparaison de deux interventions médicales A et B	37
Tableau IV : Critères de gravité du paludisme définis par l'OMS	49
Tableau V : Classification et modes d'action des antipaludiques	60
Tableau VI : Efficacité de la combinaison thérapeutique Artémether-Luméfantrine	77
Tableau VII : Efficacité de la combinaison thérapeutique Artésunate-Amodiaquine	77
Tableau VIII : Efficacité de la combinaison thérapeutique Artésunate-Méfloquine	78
Tableau IX : Efficacité de la combinaison thérapeutique Dihydroartémisinine-Pipéraquine Phosphate	78
Tableau X : tableau récapitulatif des paramètres de réponses cliniques et parasitologiques	79
Tableau XI : Répartition des spécialités par CTA	80

Tableau XII: Répartition des spécialités thérapeutiques en fonction des formes adultes et des formes pédiatriques au sein de chaque combinaison thérapeutique à base des dérivés d'artémisinine	80
Tableau XIII: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artéméther-Luméfantrine pour les enfants en officine privée de pharmacie	81
Tableau XIV: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artéméther-Luméfantrine pour les adultes en officine privée de pharmacie	82
Tableau XV: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate-Amodiaquine pour les enfants en officine privée de pharmacie	83
Tableau XVI: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate-Amodiaquine pour les adultes en officine privée de pharmacie	84
Tableau XVII: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate-Méfloquine pour les enfants en officine privée de pharmacie.....	85
Tableau XVIII: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate- Méfloquine pour les adultes en officine privée de pharmacie.....	85
Tableau XIX: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base de Dihydroartémisinine Pipéraquline-phosphate pour les enfants en officine privée de pharmacie	86

Tableau XX: Coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base de Dihydroartémisinine-Pipéraquine phosphate pour les adultes en officine privée de pharmacie.....	87
Tableau XXI: Récapitulatif des coûts moyens journalier et coûts totaux moyens du traitement des formes pédiatriques de chaque CTA	87
Tableau XXII: Récapitulatif des coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement des formes adultes pour chaque CTA.....	88
Tableau XXIII: Analyse de coût total moyen du traitement des CTA à taux de guérison à 28 jours équivalents pour les formes pédiatriques	89
Tableau XXIV: Analyse de coût total moyen du traitement des CTA à taux de guérison équivalents pour les formes adultes.....	90
Tableau XXV: Ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2e jour pour les formes pédiatriques.....	91
Tableau XXVI: Ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2e jour pour les formes adultes.....	92
Tableau XXVII: Prix cession et prix public des formes pédiatriques des specialites d'Artéméther-Luméfantrine vendues en officine privée de pharmacie	117
Tableau XXIX : Prix cession et prix public des formes pédiatriques des spécialités d'Artésunate-Amodiaquine vendues en officine privée de pharmacie	120
Tableau XXX: Prix cession et prix public des formes adultes des spécialités d'Artésunate-Amodiaquine vendues en officine privée de pharmacie	122

Tableau XXXI : Prix cession et prix public des formes pédiatriques et adultes des spécialités d'Artésunate-Méfloquine vendues en officine privée de pharmacie 123

Tableau XXXII: Prix cession et prix public des formes pédiatriques des spécialités de Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate vendues en officine privée de pharmacie..... 123

Tableau XXXIII: Prix cession et prix public des formes adultes des spécialités de Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate vendues en officine privée de pharmacie 124

INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est l'une des infections parasitaires les plus fréquentes observées dans le monde. Elle est due à des parasites du genre *Plasmodium* dont le principal agent infectieux, *Plasmodium falciparum*, est redoutable [1].

Il existe deux formes de paludisme : le paludisme simple et le paludisme grave. Selon les dernières estimations de l'OMS, publiées en décembre 2016, on a compté en 2015, 212 millions de cas de paludisme et 429000 décès des suites de l'affection [2]. L'Afrique subsaharienne compte pour une part importante et disproportionnée de la charge mondiale du paludisme notamment avec 90% des cas de paludisme et 92% des décès. Les enfants de moins de 5 ans sont particulièrement vulnérables, représentant environ 70% de l'ensemble des décès dus au paludisme [2]. Le paludisme pendant la grossesse peut affecter gravement la vie de la femme enceinte, ainsi que celles du fœtus et du nouveau-né. On estime qu'il est responsable d'environ 10 000 décès maternels et de 100 000 décès de nouveau-nés chaque année dans le monde [3]. En Côte d'Ivoire, le paludisme constitue un véritable problème de santé publique, de par sa fréquence élevée, sa gravité et ses conséquences socio-économiques importantes. Les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes sont les plus touchés. En effet, le paludisme représente la première cause de morbidité avec une incidence de 114,54‰ dans la population générale et 389‰ chez les enfants âgés de moins de cinq ans. Ce fléau est responsable de 40% d'absentéisme en milieu scolaire et de 42% en milieu professionnel réduisant ainsi la capacité des ménages à contribuer à la productivité [4].

La production massive de chloroquine vers 1945 a permis de disposer d'un traitement efficace, peu toxique et très bon marché [5]. Malheureusement, la résistance de *Plasmodium falciparum* aux précédentes générations de médicaments antipaludiques comme la chloroquine et la sulfadoxine-Pyriméthamine s'est généralisée au cours des années 1950 et 1960, sapant les

efforts de lutte antipaludique [2]. En Côte d'Ivoire, des cas de chloroquino-résistances ont été observés notamment dans le sud-est, Abidjan, Man, San Pedro, Yamoussoukro et à Adzopé [6-11].

L'OMS recommande alors depuis 2006, l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine (CTA), en raison de la chimiorésistance du parasite avec la chloroquine, l'amodiaquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine, pour la prise en charge des personnes atteintes du paludisme simple [12]. L'utilisation des CTA a montré son efficacité dans la réduction de la transmission du paludisme [13-15]. Les CTA constituent actuellement les médicaments de premier choix pour le paludisme simple [16]. En Côte d'Ivoire, Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) recommande devant tout état fébrile, la réalisation d'une goutte épaisse (GE) ou d'un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme et en cas de positivité, l'utilisation des associations Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) ou Artéméther- Luméfántrine (AL) en première intention pour le traitement du paludisme simple [3].

Protéger l'efficacité des CTA en tant que traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum* est désormais une des principales priorités mondiales en matière de santé publique [17]. Aussi, l'OMS recommande-t-elle une surveillance régulière de l'efficacité des antipaludiques par la réalisation d'études prospectives des réponses cliniques et parasitologiques au traitement du paludisme à *P. falciparum* en observation directe [17]. En outre, l'OMS recommande que les programmes nationaux de lutte contre le paludisme sélectionnent des antipaludiques ayant un taux d'efficacité thérapeutique antiparasitaire supérieur à 95%.

Une étude de la surveillance de l'efficacité thérapeutique des médicaments devrait être menée au moins une fois tous les 24 mois dans des sites sentinelles qualifiés [17].

Au-delà du problème social et de santé publique qu'il pose, le paludisme est aussi un problème économique. Il sévit surtout dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire et il touche plus particulièrement les communautés les plus pauvres et ayant le moins accès aux mesures préventives, aux services de diagnostic et d'autres interventions thérapeutiques [18]. Le paludisme contribue au processus d'épuisement des capitaux des ménages et de pertes de revenus et fait baisser la consommation de ceux-ci [19]. Le paludisme entraîne donc des dépenses catastrophiques de santé.

En effet, Le coût total de la stratégie mondiale de la prise en charge du paludisme est estimé à 5,9 milliards de dollars par an de 2011 à 2020 et la mise en œuvre dans les pays a coûté environ 5,3 milliards de dollars en 2009 ; 6,2 milliards en 2010 et en moyenne 5,1 milliards de dollars de 2011 à 2020 [19].

En Afrique, le coût économique et social du paludisme est considérable ; les pertes annuelles liées à cette maladie sont estimées à 12 milliards de dollars [20]. En effet, l'OMS estime que 80% de la population africaine a toujours recours à la médecine traditionnelle en matière de soins de santé primaires [21].

Dans certains pays à forte endémie palustre, les dépenses peuvent représenter jusqu'à 40% des dépenses de santé publique, 30 à 50% des admissions hospitalières et jusqu'à 50% des consultations externes [22].

En Côte d'Ivoire, sur le plan économique, le paludisme représente 50% des pertes de revenus agricoles et 25 % des revenus des ménages engagés pour la prévention et le traitement [23].

La prise en compte des critères pharmaco-économiques (analyse coût - efficacité ou analyse de minimisation des coûts) pourrait permettre d'optimiser l'efficacité de ce traitement.

Dans les directives nationales de prise en charge du paludisme simple du Programme National de Lutte contre le Paludisme, plusieurs CTA sont recommandées notamment en première intention Artésunate-Amodiaquine, Artéméther-Luméfantrine ou en cas d'échec ,de contre-indication ou de non disponibilité de l'Artésunate-Amodiaquine, de l'Artéméther-Luméfantrine et de la quinine orale les CTA suivants : Dihydroartémisinine-Pipéraquline, Artésunate-Méfloquine .

Notre étude est une aide à la décision dans le choix des CTA dans les prochaines directives nationales du PNLN pour une prise en charge efficace du paludisme simple.

L'objectif général de cette étude était d'évaluer sur le plan pharmaco-économique les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (CTA) pour le traitement du paludisme simple.

Les objectifs spécifiques étaient :

- Recenser les différentes réponses thérapeutiques des CTA selon la littérature ;
- Déterminer les coûts directs liés aux CTA dans le paludisme simple ;
- Comparer sur le plan pharmaco-économique les CTA dans le paludisme simple.

Ce document de thèse est constitué de deux parties principales :

La première partie est consacrée à la revue de la littérature sur la pharmacie clinique, les points essentiels de l'évaluation pharmaco-économique, le paludisme, les antipaludiques et la thérapeutique.

La deuxième est relative à l'étude pratique qui abordera successivement le matériel et les méthodes d'étude, les résultats et les commentaires qu'ils suscitent suivis de la discussion. Après une conclusion, nous énoncerons des recommandations.

PREMIERE PARTIE :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : PHARMACIE CLINIQUE

I- HISTORIQUE

Jusque dans les années 1960, le rôle du pharmacien évolue de celui d'apothicaire à celui de distributeur de médicaments fabriqués par l'industrie pharmaceutique.

Au cours de la décennie suivante, le concept de « pharmacie clinique » redéfinit le rôle du pharmacien et son champ d'action dans l'hôpital.

Alors qu'il assurait jusque-là la supervision du circuit du médicament à partir du local de la pharmacie, le pharmacien, traditionnellement formé à la connaissance sur le médicament et la pharmacologie, se rapproche dorénavant des patients [24,25].

De spécialiste du médicament centré sur le produit, le pharmacien devient responsable de la pharmacothérapie administrée à un patient dans le but de prévenir et de traiter ses problèmes de santé.

Concernant l'origine de l'expression « clinical pharmacy », elle est proposée pour la première fois par le Docteur **John Autian**, alors professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université du Texas, lors d'une conférence prononcée à l'Université du Wisconsin en 1961. Il suggère de remplacer ainsi les expressions « compounding and dispensing », « Composition et distribution » par Clinical Pharmacy[24].

La naissance du pharmacien clinicien fait suite à des procès faits aux médecins par les patients du fait d'erreurs thérapeutiques [26]. Les médecins américains ont alors souhaité bénéficier, au niveau de leur équipe, d'un pharmacien clinicien, c'est-à-dire d'un pharmacien qui participe aux visites, aux staffs, ayant de solides connaissances sur le médicament [27].

Au milieu des années 1960, de nouveaux programmes de formation sont mis sur pied dans certaines écoles de pharmacie américaines. Préconisant l'intégration des pharmaciens dans l'équipe de soins, ces écoles permettent aux pharmaciens d'amorcer une série d'activités favorisant une meilleure utilisation des

médicaments par les patients. En 1965, le pharmacien est intégré à l'équipe de soins avec laquelle il participe aux tournées médicales. À titre de membre de cette équipe, plusieurs tâches lui sont confiées : collecte de l'historique médicamenteux des patients à l'admission, monitoring des interactions médicamenteuses, conseils aux patients à leur sortie ainsi qu'aux médecins et infirmières au sujet de la thérapie médicamenteuse. Ce projet remporte un tel succès que les visiteurs viennent de partout aux États-Unis pour en étudier les fondements [24].

Cette pratique pharmaceutique s'est développée en grande partie suite à la publication d'études ayant mis en évidence un besoin urgent d'optimisation de la qualité d'utilisation des médicaments (que ce soit en termes de prescription, d'administration, ou de suivi), et ce afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements, ainsi que d'en diminuer les coûts [28].

A compter des années 1960, le concept de pharmacie clinique, élaboré aux États-Unis, émerge et influence les pharmaciens québécois [24]. Elle sera ensuite développée au Québec après 1975 [26].

En France, cette discipline est apparue au milieu des années 1980, avec la création de la société française de pharmacie clinique (SFPC) en 1983, qui a introduit une démarche de professionnalisation des études pharmaceutiques et la création en 1986 de la sous-section de Pharmacie clinique au conseil national des universités, puis la mise en place de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire en 1984 [25].

Progressivement donc, au cours des 30 dernières années, des services de pharmacie clinique se sont développés dans les pays anglo-saxons. Dans les hôpitaux, par exemple, les pharmaciens font partie intégrante des services cliniques et travaillent avec les médecins. Le pharmacien est là au moment de la prescription et donne son avis pour une éventuelle optimisation, un changement

de molécule au sein de la classe thérapeutique, etc... Le pharmacien est présent dans le service au moment de l'administration, il peut discuter avec les patients de leur(s) traitement(s) médicamenteux et diagnostiquer les problèmes liés aux médicaments. Les programmes d'éducation thérapeutique sont au minimum encadrés par un pharmacien, ou dans un certain nombre de cas menés par lui [29].

II- DEFINITION ET ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE

II-1. Définition

Charles Walton en 1961, définit la pharmacie clinique comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » [25,26].

II-2. Activités de la pharmacie clinique

La pharmacie clinique a pour « objectif général de promouvoir un usage correct et approprié des médicaments».

Ces activités ont pour but de:

- maximiser l'effet clinique des médicaments en utilisant le médicament le plus efficace pour chaque patient ;
- minimiser le risque d'évènements indésirables en suivant le traitement et l'adhésion du patient ;
- minimiser les coûts en proposant la meilleure alternative pour le plus grand nombre de patients [30].

D'après la SFPC, le champ d'activité de la pharmacie clinique recouvre schématiquement 6 grands domaines :

- utilisation sûre, efficace, rationnelle des produits de santé
- optimisation des traitements des patients
- prévention de l'iatrogénie
- information scientifique sur les produits de santé des autres professionnels de santé et des patients
- évaluation clinique et/ou économique des stratégies thérapeutiques et/ou de présentation mettant en œuvre des produits de santé
- développement des vigilances sanitaires.

Les quatre premières activités sont des activités primaires c'est-à-dire ayant une influence directe sur la qualité de la prise en charge thérapeutique du patient. Les différentes activités s'exercent tout au long de la prise en charge globale du patient et en particulier lors de l'hospitalisation du patient et aux points de transition que sont l'admission, le transfert et la sortie (**Figure 1**).

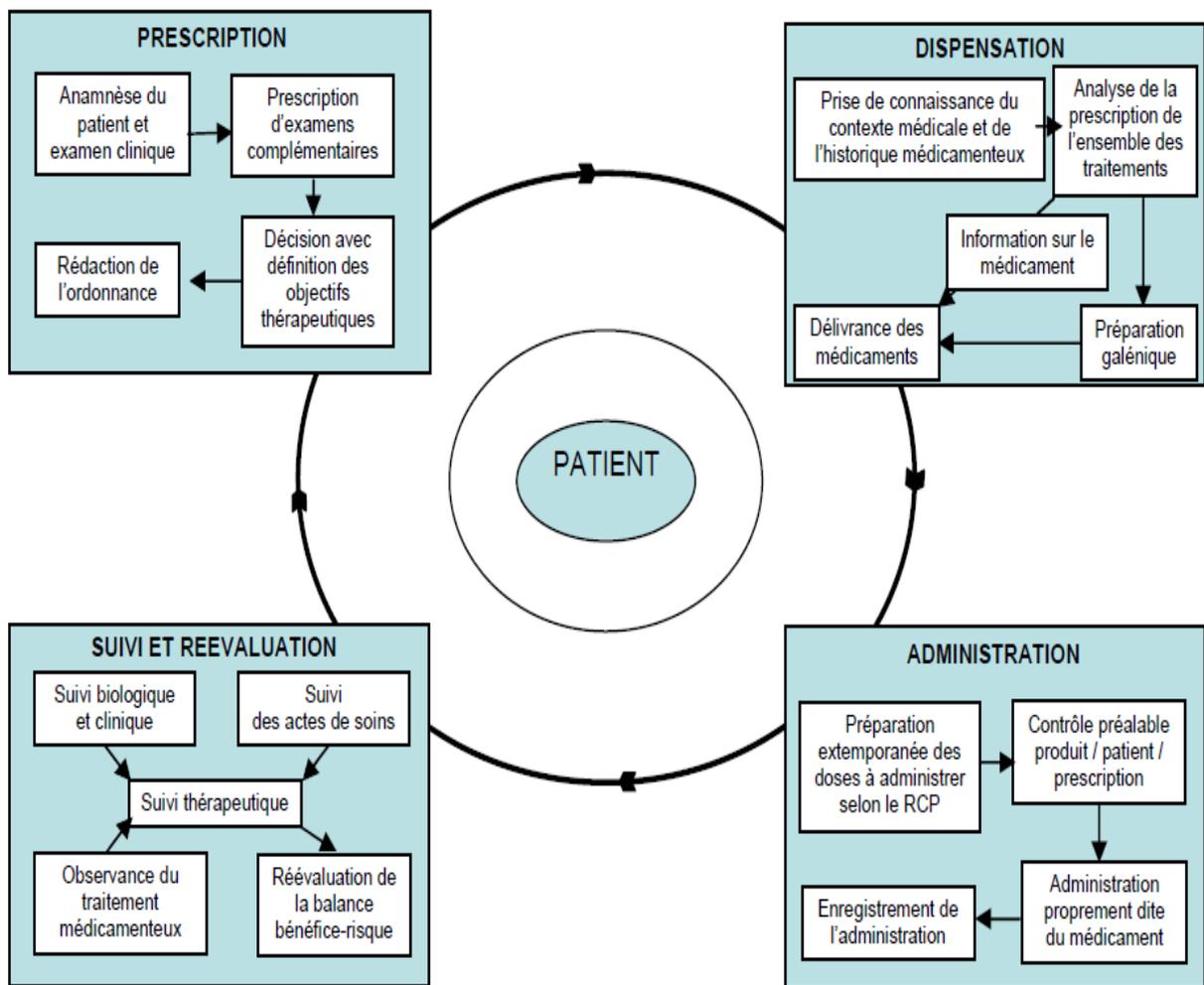


Figure 1: Prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient hospitalisé [31].

Le pharmacien clinicien peut intervenir à différents niveaux de la prise en charge pharmaceutique globale du malade. Une des étapes fondamentales de son activité est la dispensation des médicaments et plus particulièrement l'analyse pharmaceutique de la prescription médicale [31].

Le laboratoire de Pharmacie clinique de l'UFR des Sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny a listé 22 activités de pharmacie clinique codées de A1 à A22 (**Tableau I**).

Cette liste n'est pas exhaustive. Cette première codification est basique et a permis secondairement d'établir deux autres codifications des activités retenues.

La première est basée sur la répartition des 22 activités en trois principales catégories [32] :

- 1^{ère} catégorie désignée OTP : activités visant l'optimisation thérapeutique et la prévention de la pathologie iatrogène médicamenteuse ; dans cette catégorie quinze (15) activités ont été répertoriées à partir de notre liste initiale (OTP1 à OTP15)
- 2^e catégorie ERC : activités visant à développer l'évaluation, la recherche, la communication orale et/ou écrite de documents techniques et scientifiques ; dans cette catégorie, six (6) activités ont été répertoriées à partir de notre liste initiale (ERC1 à ERC6)
- 3^e catégorie PT : pharmacotechnie hospitalière, dans cette catégorie une seule activité a été répertoriée à partir de notre liste initiale.

Les différentes activités de pharmacie clinique peuvent également être réparties en activités centralisées (mises en œuvre au sein de la pharmacie) et en activités décentralisées (mises en œuvre au sein des unités de soins). Nous avons considéré dans certains cas que des activités peuvent être effectuées aussi bien au niveau de la pharmacie qu'au niveau des unités de soins. La codification émanant de cette considération contextuelle des activités est la suivante : C (activités centralisées), D (activité décentralisée), CD (activité pouvant être mise en œuvre au niveau de la pharmacie et au niveau des unités de soins).

Tableau I : Liste et codification des activités de pharmacie clinique retenues au laboratoire de pharmacie clinique d'Abidjan

Code 1	Code 2	Code 3	Activités
A1	OTP1	CD	Pharmacovigilance (Détection, notification et rapport sur les effets indésirables)
A2	OTP2	D	Anamnèse médicamenteuse à l'admission du patient
A3	OTP3	CD	Analyse, commentaire et validation des prescriptions
A4	OTP4	D	Conseils au patient sur prescriptions de sortie
A5	OTP5	D	Education thérapeutique du patient
A6	OTP6	D	Suivi pharmacocinétique
A7	OTP7	D	Suivi de la nutrition parentérale
A8	ERC1	CD	Information sur les médicaments (innovation pharmacologique, actualités pharmaceutiques, usage rationnel)
A9	OTP8	D	Suivi biologique et thérapeutique de patient
A10	OTP9	CD	Adaptation posologique
A11	OTP10	CD	Établissement d'un plan de prises au patient à partir d'une stratégie thérapeutique
A12	OTP11	CD	Étude sur les stratégies thérapeutiques médicamenteuses en fonction de leurs rapports coût/efficacité et risques/bénéfices.
A13	ERC2	CD	Aide aux essais cliniques
A14	OTP12	CD	Assurance qualité dans la gestion des médicaments
A15	OTP13	CD	Sécurisation du circuit du médicament (prévention des erreurs de prescription, de dispensation et d'administration)
A16	ERC3	C	Animation du comité pharmaceutique et thérapeutique du CHU
A17	OTP14	CD	Opinion pharmaceutique sur les prescriptions
A18	OTP15	CD	Promotion de l'hygiène hospitalière et prévention des infections nosocomiales
A19	ERC4	CD	Participation à l'élaboration et mise en œuvre de procédures d'utilisation sûre et efficace des médicaments
A20	ERC5	CD	participation aux protocoles de recherche
A21	ERC6	D	participation à l'élaboration ou à la révision de protocoles thérapeutiques du service
A22	PT	CD	Pharmacotechnie hospitalière : aide à la préparation de médicaments à administrer (anticancéreux et médicaments à risque toxique, préparations pédiatriques, nutrition parentérale, médicaments radio-pharmaceutiques, autres médicaments injectables ...)

Les activités de pharmacie clinique présentent un impact important sur le circuit du médicament notamment avec :

- La réduction de la morbi-mortalité liée à l'iattrogénie médicamenteuse : de nombreux travaux ont mis en évidence l'impact de ces actions en matière de réduction des durées d'hospitalisation, de taux de réadmission et de réduction de la mortalité.
- La réduction des coûts : le développement de la pharmacie clinique a été favorisé dans les pays Nord-américains par exemple face aux sommes importantes déboursées par les établissements de soins pour assumer les conséquences judiciaires liées à la recrudescence des procès pour évènement iatrogène [33].

Une composante essentielle de la réussite d'une collaboration entre médecins et pharmaciens sera la communication et l'écoute, afin dans un premier temps de se mettre d'accord sur les rôles de chacun, et, dans un deuxième temps de pouvoir arriver, ensemble, à une meilleure prise en charge thérapeutique [25].

CHAPITRE II :
IMPACTS DES ACTIVITES DE
PHARMACIE CLINIQUE

De nombreuses études ont mis en évidence l'impact des activités de pharmacie clinique sur l'iatrogénie médicamenteuse.

La réduction de la mortalité liée aux médicaments est le critère le plus important pour évaluer leur impact. Toutefois, il est intéressant d'examiner d'autres critères tels que la réduction des événements iatrogènes, la réduction des durées d'hospitalisation, l'évolution du recours aux soins ou l'adhésion des médecins à l'activité de la pharmacie clinique évaluée par la mesure de l'acceptation des interventions pharmaceutiques.

Nous présentons une synthèse sur l'impact des activités de pharmacie clinique en abordant les trois critères suivants : la réduction de la morbi-mortalité, la réduction des coûts, l'acceptation des interventions par les prescripteurs.

I- REDUCTION DE LA MORBI-MORTALITE LIE A L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE

Le pharmacien en unité de soins peut intervenir à différents niveaux de la prise en charge de la thérapeutique médicamenteuse.

I-1. Analyse pharmaceutique des prescriptions et interventions pharmaceutiques

L'analyse pharmaceutique des ordonnances représente l'activité quotidienne principale du pharmacien clinicien. Lors de cette analyse, il doit vérifier les contre-indications en fonction de la physiopathologie du patient, gérer les interactions médicamenteuses, s'assurer des bonnes posologies et des rythmes ou vitesses d'administration et, faire des propositions argumentées dans le cadre des « interventions pharmaceutiques » [34].

Dans l'étude OPONA, sur le plan pharmacologique 8% des non conformités observées dans les ordonnances étaient des contre-indications ; 42% étaient des anomalies de posologie et 22% des précautions d'emploi. Dans de nombreux

établissements hospitaliers, l'analyse pharmaceutique des ordonnances s'effectue dans le cadre d'une stratégie d'intervention plus globale incluant la participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins, l'établissement d'un historique médicamenteux et l'éducation thérapeutique.

I-2.Participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins

Dans ce mode d'organisation, le pharmacien clinicien joue un véritable rôle de « copilote » dans la mise en place et le suivi de la stratégie thérapeutique médicamenteuse, car il peut aider le médecin (« le pilote ») au moment de la prise de décision.

Leape et al. [35]ont mis en évidence que la participation d'un pharmacien clinicien à la visite médicale dans une unité de soins intensifs permettait de réduire le taux d'erreurs médicamenteuses de 66 % en le faisant passer de 10,4 erreurs médicamenteuses pour 1000 journées d'hospitalisation à 3,5 erreurs médicamenteuses pour 1000 journées d'hospitalisation. Dans cette étude, le pharmacien était présent à mi-temps dans l'unité de soins.

Plusieurs études ont également montré que l'intégration d'un pharmacien clinicien au sein de l'équipe médicale permet de réduire la durée d'hospitalisation des malades (réduction de 1,3 jour en moyenne) [36,37].

I-3.Établissement de l'historique médicamenteux

L'historique médicamenteux ou l'analyse détaillée des habitudes de consommation médicamenteuse avant l'hospitalisation assurée par un pharmacien clinicien permet une détection précoce des erreurs médicamenteuses et une prise en charge plus rapide des patients. [37-39].

I-4. Conseil au patient et éducation thérapeutique

L'activité du pharmacien clinicien ne se limite pas aux interactions avec le personnel médical et soignant. Ainsi, les activités en lien direct avec le malade sont primordiales, dans le but de limiter l'iatrogénie en assurant une bonne observance et une bonne compréhension du traitement. Plusieurs travaux ont mis en évidence l'impact des conseils pharmaceutiques au patient et plus particulièrement de l'éducation thérapeutique [40,41]. **Schnipper et al. [42]** ont analysé l'impact du conseil pharmaceutique à la sortie d'hospitalisation. Ils ont montré que, à 30 jours de la sortie, cette intervention permettait une réduction des erreurs médicamenteuses de 11 à 1 % et une réduction des visites aux urgences et des réadmissions de 8 à 1 %.

II-REDUCTION DES COÛTS

Dans le contexte actuel de maîtrise des coûts de santé, il est primordial d'évaluer l'impact économique de l'amélioration de la qualité des soins. La pharmacie clinique permet une réduction de l'iatrogénie médicamenteuse, mais à quel prix? Le surcoût induit par la création de postes de pharmaciens cliniciens peut-il être « amorti » par des bénéfices en matière de recours aux soins, de réduction de durée d'hospitalisation ou de coût social ? Encore une question. Il est probable que les modalités de financement et la forte judiciarisation du système nord-américain ont facilité la réalisation de ces études. En effet, les établissements de soins et les cliniciens, assumant les conséquences judiciaires et donc économiques colossales liées à la recrudescence des procès pour événement iatrogène, ont largement favorisé le développement de la pharmacie clinique sur des critères d'abord économiques.

III-ACCEPTABILITE DES PROPOSITIONS FAITES PAR DES PHARMACIENS CLINIENS

L'acceptabilité des activités de pharmacie clinique par les médecins est un critère particulièrement important car il met en évidence, d'une part, la pertinence clinique des interventions pharmaceutiques et, d'autre part, l'évolution de la relation médecin-pharmacien. Barber et al. [43] ont mis en évidence un taux global d'acceptation des interventions pharmaceutiques de 96%, lorsque les pharmaciens participaient aux visites de service des médecins. Ils ont également identifié plusieurs facteurs associés à un taux d'acceptation élevé. Ainsi, le type de service, l'ancienneté du pharmacien et le temps passé par le pharmacien dans le service étaient associés à des taux d'acceptation élevés. Cette étude mettait également en évidence l'importance des modalités de communication avec le médecin, puisque le taux d'acceptation était plus élevé en cas de transmission verbale des interventions pharmaceutiques par rapport à la simple transmission informatique. Dans des unités de soins où les pharmaciens participaient à la visite des médecins, l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les médecins était de 99 % lorsqu'elles étaient formulées par le pharmacien clinicien au cours de la visite contre 85 % en cas de transmission en dehors de la visite.

**CHAPITRE III :
POINTS ESSENTIELS DE
L'ÉVALUATION PHARMACO -
ÉCONOMIQUE**

I- PLACE DES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES DANS LA VIE D'UN MEDICAMENT

La pharmaco-économie est devenue un passage obligé dans l'univers du médicament, permettant de compléter le développement clinique par une approche économique [44].

La conduite d'évaluations économiques à différents moments de la vie d'un médicament présente plusieurs intérêts pour l'industrie pharmaceutique. La vie d'un médicament se décompose en plusieurs étapes [45], dont les quatre phases classiquement connues. Nous les citerons par ordre chronologique en expliquant pour chacune d'elles le rôle que peut y jouer une évaluation économique. **La figure 2** illustre les étapes successives de la vie du médicament et des études pharmaco-économiques qui peuvent leur correspondre.

La **première étape** est l'élaboration du projet de recherche. Il s'agit de déterminer les caractéristiques du médicament à développer en fonction des besoins de la population puis d'initier la phase de recherche et développement. Le but de l'évaluation pharmaco-économique correspondant à cette étape est d'estimer si le produit sera *a priori* rentable ou non.

Les coûts de recherche et développement étant très élevés, il est utile de savoir le plus tôt possible si le médicament éventuel présente un profil intéressant. Les informations obtenues ont une synthèse de données épidémiologiques (traitement standard et ses effets à partir d'études sur l'incidence de complications, de mortalité, d'effets indésirables, etc.), de données portant sur l'effet du traitement et de données économiques. Dans la majorité des cas, si le produit ne satisfait pas les trois critères de base: effet désiré atteint, coût de développement et coût de production acceptables, il sera abandonné ou du moins ne sera pas développé en priorité.

Cependant, il existe une certaine catégorie de médicaments dits « à usage compassionnel » qui, bien que peu ou pas rentables, sont maintenus en vente.

La **seconde étape** est la période d'expérimentation chez l'animal puis chez l'homme. L'enjeu de l'évaluation pharmaco-économique à ce niveau est la détermination, au sein de la compagnie, d'un prix de vente à l'aide d'un modèle décisionnel qui compare l'effet et le coût du médicament avec ceux des concurrents. L'objectif peut être d'estimer le montant maximum que l'acheteur est prêt à payer compte tenu de ses préférences et de ses possibilités financières.

La **troisième étape** est la phase I de la vie du médicament. Elle consiste à établir le profil de toxicité du médicament chez l'homme. C'est au moment de cette phase que des études de type coût de la maladie peuvent être menées afin de décider de l'avenir du médicament à l'étude ou pour recueillir dès que possible les données qui s'avéreront utiles aux évaluations économiques ultérieures.

La **quatrième étape** correspond à la mise en place des essais cliniques.

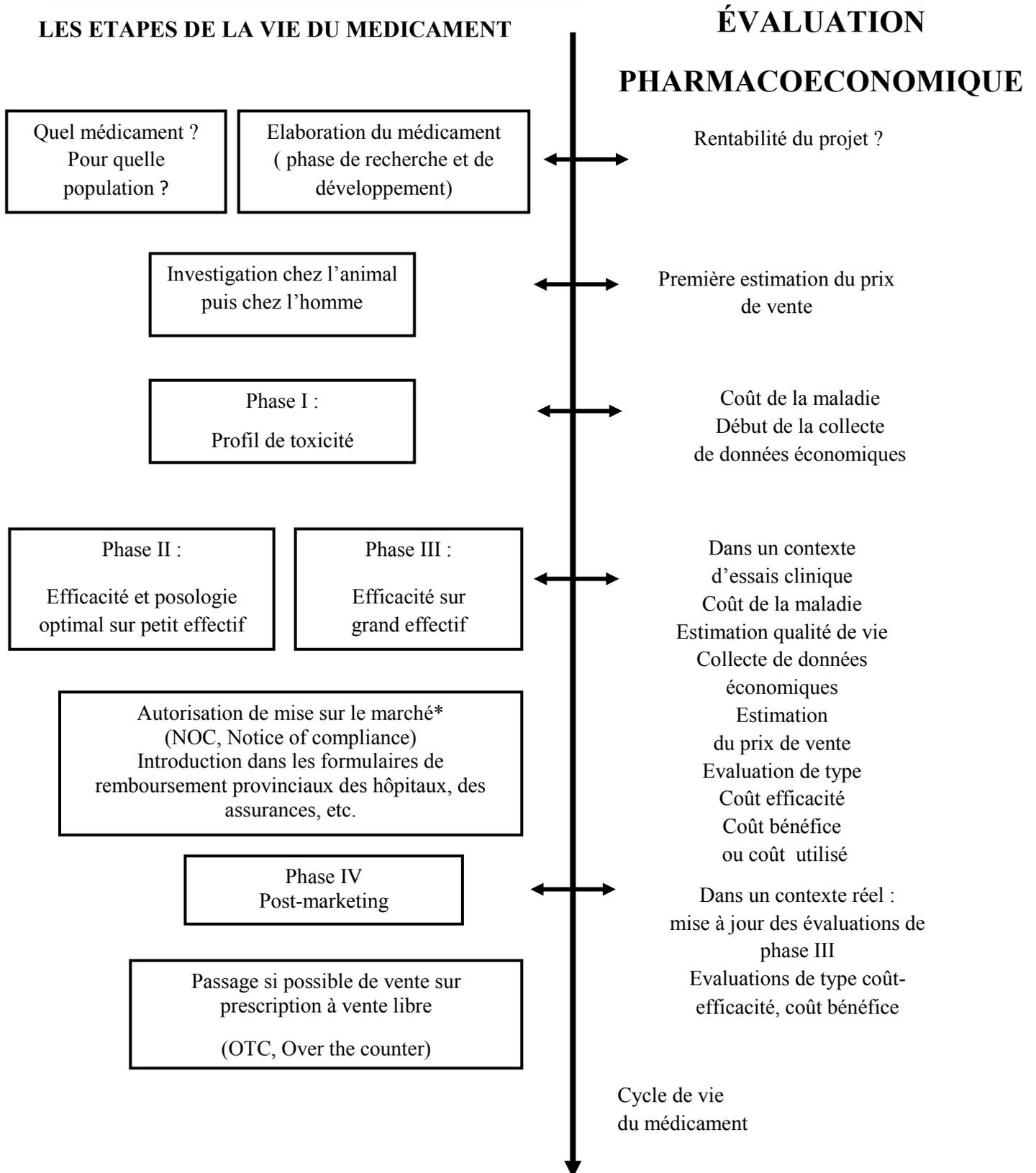


Figure 2: Les étapes de la vie d'un médicament et les études pharmaco-économique [46].

Ce sont les phases II et III de la vie du médicament. Lors de la phase II, le médicament est administré à un petit nombre de personnes atteintes de la maladie à traiter. Ces patients ne doivent présenter aucune complication et ne souffrir que de la maladie en cause afin de démontrer clairement l'efficacité potentielle du médicament. Malgré ces précautions, il est parfois nécessaire, pour démontrer l'efficacité du médicament mais aussi pour en définir la posologie optimale, de recourir à une comparaison du médicament avec un placebo si l'éthique ne s'y oppose pas, ou sinon avec d'autres traitements reconnus comme référence.

Lors de la phase III, le médicament est administré à un plus grand nombre de patients, selon les posologies établies en phase II afin de confirmer les hypothèses soulevées précédemment et d'identifier les patients susceptibles de présenter des réactions adverses moins fréquentes. La sélection des patients est moins stricte que lors de la phase II avec notamment l'ajout volontaire de personnes souffrant d'autres maladies que celle pour laquelle elles sont traitées dans l'essai. Ces deux phases, dont la seconde est une sorte de généralisation de la première, constituent le moment idéal pour mener, conjointement aux essais cliniques, des évaluations pharmaco économiques.

Ces études permettront de fournir aux autorités responsables tant de l'introduction de nouveaux médicaments dans les formulaires de remboursement provinciaux, que dans ceux des hôpitaux ou de compagnies privées, les données dont elles peuvent avoir besoin. Santé Canada ne demande actuellement que des résultats relatifs à la sécurité et à l'efficacité du médicament pour décider de l'autorisation AMM mais désire que ces résultats soient issus d'essais randomisés contrôlés comparant le traitement en cause à un placebo.

Les compagnies pharmaceutiques joignent cependant de plus en plus à leurs dossiers des données de type coût-efficacité pour tenter d'accélérer le processus

d'autorisation AMM et favoriser une réponse positive en montrant que leur produit est en mesure de générer des économies pour la société. Les évaluations pharmaco-économiques réalisables à ce stade de la vie du médicament sont des études de type coût-efficacité, coût-bénéfice ou coût-utilité et des études de coûts en cas de toxicité ou d'échec du traitement. Il s'agit de dresser un profil le plus complet possible du médicament. Les données recueillies et les résultats qui en découlent, lorsqu'ils sont favorables, sont autant d'arguments positifs pour la compagnie pharmaceutique. Outre les décisions de mise sur le marché ou d'introduction dans les formulaires de remboursement, les évaluations menées lors des phases II et III servent de guides pour déterminer le prix d'un médicament.

La **cinquième étape** est la phase IV de la vie du médicament ou phase dite « de post-marketing ». Des études pharmaco-économiques prospectives ou rétrospectives durant cette phase sont utiles au marketing pour quatre raisons : (1) se différencier de la concurrence, (2) défendre le remboursement et le statut prioritaire du médicament, (3) atteindre l'omnipraticien (intervenant décisif dans la diffusion du médicament auprès de la population) et (4) mettre à jour les résultats portant sur l'efficacité avec des données obtenues dans des conditions réelles. Ce dernier point est particulièrement important car ce n'est que lorsque le médicament est disponible sur le marché que les données de la «vraie vie» peuvent être recueillies.

Enfin, la **sixième et dernière étape**, qui n'est pas systématique, est le passage à un statut de vente libre. Ce passage n'est bien sûr envisageable que pour certains médicaments et requiert une approbation des autorités compétentes. Le dossier de soumission doit faire état d'essais cliniques nouveaux, le médicament changeant souvent à cette occasion d'indications thérapeutiques et parfois de posologie. Là encore, sans que cela soit exigé, de plus en plus d'études

pharmaco-économiques sont lancées par les compagnies pharmaceutiques pour étayer les dossiers de demande d'inscription [46].

II- NOTIONS DES COÛTS ET CONSEQUENCES DES STRATEGIES A COMPARER

II-1. Etude des coûts

II-1-1. Différents types de coûts

L'estimation du coût est un élément essentiel de toutes les évaluations d'impact économique d'une intervention médicale et elle est similaire pour les différentes méthodes d'analyse pharmaco-économique [47].

Les définitions des types de coûts, utilisés dans l'analyse économique de la santé, sont présentées dans le **Tableau II**.

Les coûts d'un traitement représentent l'ensemble des ressources mobilisées autour de ce traitement. On distingue les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles (**Figure 3**).

Les coûts directs représentent tous les coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation et/ou en ambulatoire. Ils correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources consommées directement pour sa production. Deux types de coûts directs sont définis [48, 49] :

Tableau II: Définitions des différents types de coûts utilisés dans l'économie de la santé [47].

TERMES	DEFINITIONS
Coût total (CT)	Coût d'une production d'une quantité déterminée
Coût direct	Dépenses liées à l'assistance médicale (dépenses pour l'hospitalisation, les médicaments ...)
Coût indirect	Dépenses induites à la suite d'un événement social (perte de productivité du patient)
Coût intangible	Conséquences non matérielles d'une maladie sur le patient
Coût moyen (CM)	Rapport du coût total au nombre d'actes produits
Coût fixe (CF)	coût qui ne dépend pas de la quantité produite à court terme (loyers, salaires)
Coût variable (CV)	coût qui dépend de la quantité produite (fournitures, alimentation)
Coût marginal (Cm)	Modification secondaire du coût due à la réalisation d'actes supplémentaires

Les coûts directs médicaux sont associés au médicament et aux soins médicaux ou chirurgicaux. Ils englobent les coûts du médicament, des tests diagnostics, les honoraires de consultation des médecins, le traitement d'éventuels effets secondaires, les frais d'hospitalisation...

Les coûts directs non médicaux correspondent aux dépenses non médicales engagées par le patient pour assumer le traitement de sa maladie : le transport du domicile à l'hôpital, la garde des enfants, l'hôtellerie si nécessaire...

Les coûts indirects sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement. D'une façon générale, ils correspondent aux coûts associés au changement de productivité (absentéisme

ou perte de rendement). Il s'agit de « manque à gagner », puisque n'est pas produit ce qui aurait pu l'être. Trois types de coûts indirects peuvent être distingués : [48, 49]

- Les coûts relatifs au temps consacré au traitement par le patient, sa famille...
- Les coûts associés à l'incapacité partielle ou totale à travailler du patient traité, voire même son incapacité à profiter de ses loisirs consécutivement au traitement,
- La perte de productivité économique à la suite du décès du patient.

L'inclusion des coûts indirects dans l'analyse reste un point controversé. L'absolution la plus raisonnable et raisonnée est de mesurer les coûts indirects séparément et d'en présenter le détail indépendamment des coûts directs. Ce n'est qu'après une analyse de sensibilité que la décision de les inclure ou pas dans l'analyse pourra être prise, tout en restant prudent en cas d'utilisation de ces coûts indirects. Enfin, **les coûts intangibles** sont représentatifs des conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement. L'expression monétaire de ces coûts reste très complexe. C'est pourquoi les coûts intangibles sont souvent énoncés sans être valorisés [48,49]. Ainsi, dans une évaluation pharmaco-économique, les coûts directs sont les coûts les plus largement pris en compte. Ils n'ont pas seulement trait au médicament seul : ils prennent en compte le médicament placé dans son environnement. Cette prise en considération des coûts associés permet une approche rigoureuse de l'environnement économique de la thérapie.

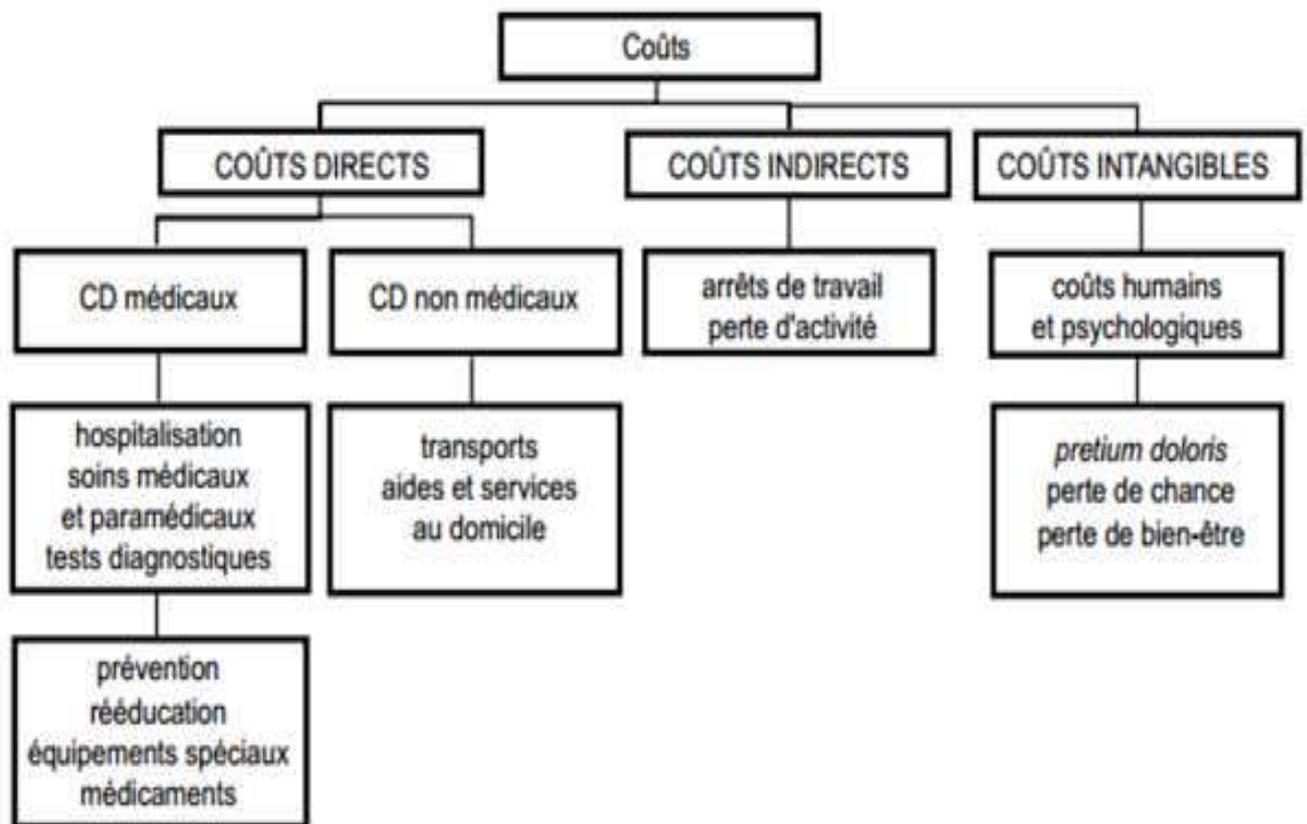


Figure 3: les coûts en pharmaco-économie [50].

III- DIFFERENTS TYPES D'ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES

III-1. Analyse de minimisation des coûts

L'Analyse de Minimisation des Coûts (AMC) est utile lorsque les stratégies comparées ne diffèrent que par leurs coûts respectifs, et que leurs conséquences efficacité clinique et conséquences sociales sont identiques. Dans ce cas, et après vérification de cette similitude, l'évaluation économique consiste à identifier, mesurer et comparer les coûts de chacune des stratégies alternatives en unités monétaires, et à déterminer celle qui les minimise [51]. Ce type d'analyse permet simplement de répondre à la question « quelle stratégie est la moins chère ? » [52]. Il peut s'agir, par exemple, de comparer les héparines de bas poids moléculaire entre elles dans la prévention des thromboses veineuses profondes en chirurgie et de déterminer celle qui est la moins coûteuse. Il faut recenser

l'ensemble des coûts engagés (nécessaires) et des coûts évités (diminution du temps infirmier, par exemple, ou absence de nécessité d'une surveillance biologique par chacune d'entre elles) [53].

L'AMC est la forme d'évaluation économique la plus simple et juste pour comparer des stratégies thérapeutiques aussitôt que l'équivalence thérapeutique des différentes alternatives a été démontrée. Si aucune preuve n'existe pour supporter cette équivalence, une méthode plus complète telle qu'une analyse coût-efficacité doit être employée. Bien souvent, cette notion d'équivalence est tirée à tort d'études mettant en évidence une absence de différence entre les différentes stratégies étudiées. Ce qui est très différent d'une réelle équivalence sur le plan statistique. Par ailleurs, cette analyse n'inclut pas forcément la notion de qualité de vie, mais se base seulement sur une efficacité mesurée en termes de résultats de santé. Finalement, l'AMC montre uniquement une réduction de coût d'un traitement par rapport à un autre [54] (**Figure 4**).

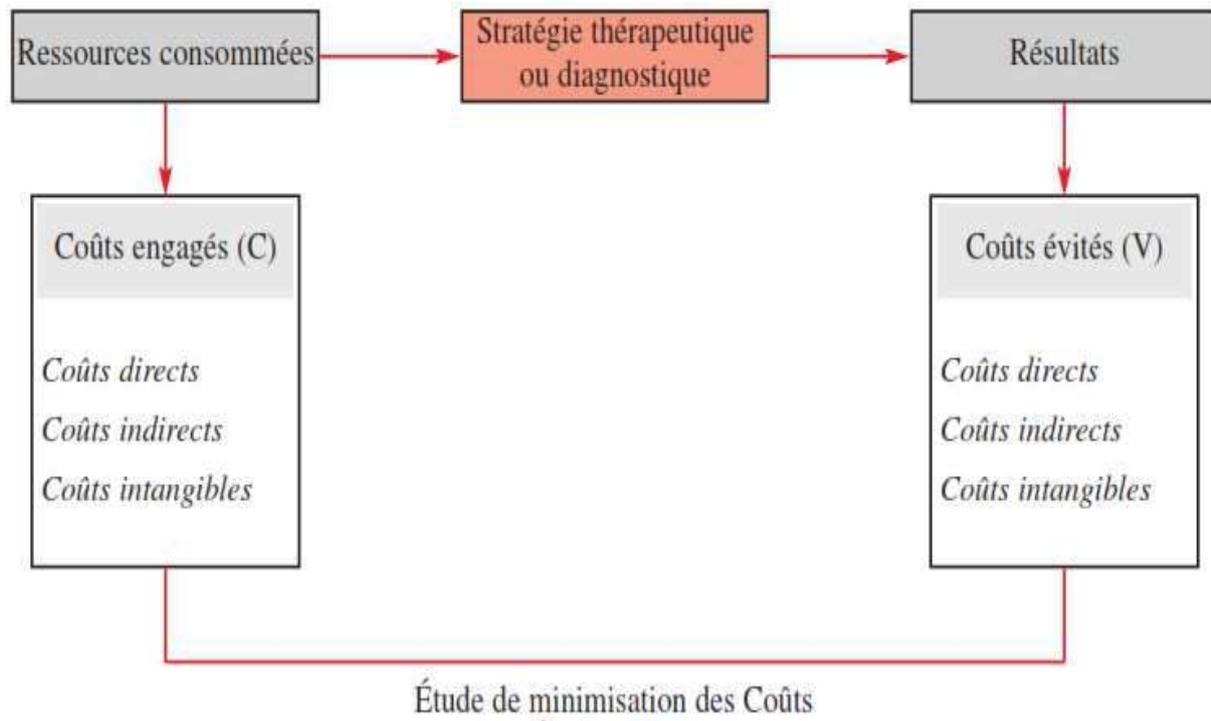


Figure 4: Analyse de minimisation des coûts [55].

A titre d'illustration, considérant l'exemple suivant : Nous avons réalisé une étude qui illustre l'analyse de minimisation des coûts [56]. Cette étude compare le coût de deux stratégies d'obtention d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens : soit par prélèvement de moelle osseuse, soit par collection par cytophères après mobilisation par chimiothérapie et facteurs de croissance hématopoïétique. Le résultat en termes d'efficacité des deux techniques est considéré comme équivalent et seuls les coûts différentiels sont pris en compte. La perspective retenue est celle de l'hôpital. Les coûts pris en compte sont globaux et obtenus d'une part à partir des données du dossier médical pour les coûts médicaux directs variables et, d'autre part, complétés par les données de la comptabilité analytique. La valorisation est faite pour l'année 1994. Les données de 20 patients consécutifs du service d'hématologie sont analysées depuis le recueil du greffon jusqu'à J + 100 post-greffe. Les résultats montrent une

économie globale de près de 32 000 FF (15 %) en faveur de la stratégie mobilisant et recueillant les CSH du sang périphérique. Ce résultat est très largement confirmé dans la littérature quel que soit le système de santé ou les pathologies en cause (tumeurs solides ou hémopathies malignes) [57-59].

III-2. Analyse coût-efficacité

L'Analyse Coût-Efficacité (ACE) permet de comparer des alternatives qui diffèrent tant en terme de coût que d'efficacité pour une même indication. Elle a pour objet de déterminer, parmi plusieurs stratégies alternatives, celle qui dégage le bénéfice médical maximal dans un cadre budgétaire fixé. Elle relie les coûts des actions médicales, exprimés en unités monétaires, à leurs conséquences, exprimés à l'aide d'un indicateur unidimensionnel, en unités physiques (années de vies gagnées, nombre de malades évités, variation d'un indicateur biologique...).

Elle permet d'estimer, pour chacune des alternatives étudiées, un rapport coût-efficacité établi par rapport à une stratégie de référence (voir équation). Au numérateur de ce rapport coût-efficacité, se trouve la variation nette de la consommation des ressources, générée par chaque alternative étudiée. Cette variation dite « marginale », s'exprime en unités monétaires et représente la somme des coûts marginaux directs et parfois indirects. Elle peut être positive (dépenses supplémentaires) ou négative (économie par rapport à la stratégie de référence). Au dénominateur, on rapporte la variation nette du résultat (efficacité). Le rapport coût-efficacité met donc en balance le coût marginal et l'efficacité marginale de chaque stratégie de référence.

L'analyse coût-efficacité permet ainsi d'interclasser différentes stratégies alternatives étudiées et de leur attribuer un ordre de priorité en utilisant un critère d'efficacité opérationnelle.

Les limites de l'analyse coût-efficacité sont de deux ordres :

- Le premier problème, déjà évoqué, est celui de la construction des coûts ;
- La deuxième limite est la dimension unique de l'indicateur de résultats. En effet, les conséquences des stratégies thérapeutiques sont souvent multiples (par exemple réponse tumorale, survie, qualité de la vie) et ne peuvent se résumer en un seul critère. L'évaluation économique a donc été prolongée par des approches dites coût-utilité qui permettent l'intégration de la qualité de vie dans les critères de résultats [60].

Coût marginal = Coût de la nouvelle intervention – Coût de l'intervention actuelle

Efficacité marginale = Résultats de la nouvelle intervention – Résultats de l'intervention actuelle

Equation analyse coût-efficacité [61] :

$$\text{Rapport Coût/ Efficacité Marginale} = \frac{\text{Coût de la nouvelle intervention} - \text{Coût de l'intervention actuelle}}{\text{Résultats de la nouvelle intervention} - \text{Résultats de l'intervention actuelle}}$$

Le **tableau II** résume quatre cas de figure lorsqu'une nouvelle intervention médicale (intervention A), estimée efficace et appropriée, est évaluée sur le plan économique par rapport à l'intervention alors d'usage (intervention B). Quatre situations sont possibles. Dans le premier cas, la nouvelle intervention A permet une amélioration de la santé tout en étant moins chère que l'intervention B

(situation 1, quadrant supérieur gauche) : une analyse économique n'est guère nécessaire et l'intervention A est dite «dominante» par rapport à l'intervention B [62]. C'est le cas par exemple du conseil médical pour l'arrêt du tabac au cabinet médical, qui, comparé à l'absence de conseils, est considéré comme *cost saving* [63].

Dans le deuxième cas de figure, l'intervention A est moins efficace et plus coûteuse que l'intervention B (situation 4, quadrant inférieur droit) : l'intervention A est qualifiée de «dominée» par l'intervention B et ne devrait pas être admise. Les interventions situées dans les deux autres quadrants sont précisément celles pour lesquelles une analyse médico-économique est utile. La plupart des innovations médicales permettent d'obtenir des bénéfices de santé mais coûtent plus cher. C'est le cas le plus fréquent et c'est celui-ci qui nous intéresse le plus. Il existe plus rarement de nouvelles interventions moins coûteuses, mais impliquant aussi une diminution des bénéfices de santé (situation 3, quadrant inférieur gauche), potentiellement utiles lorsque les ressources sont limitées.

Ces interventions peuvent être intéressantes d'un point de vue coût-efficacité si la diminution du bénéfice de santé est petite et si les coûts économisés sont substantiels.

		Coûts	
		A<B	A>B
Efficacité	A>B	Situation 1 A + efficace et -chère que B A « domine » B	Situation 2 A + efficace et -chère que B Analyse nécessaire
	A<B	Situation 3 A + efficace et -chère que B Analyse nécessaire	Situation 4 A + efficace et -chère que B A « est dominée par » B

Tableau III: Comparaison de deux interventions médicales A et B [61].

III-3. Analyse coût-utilité

Le principe de l'analyse (ACU) coût-utilité est identique à celui de l'analyse coût-efficacité, à ceci près que le résultat de l'action de santé s'exprime en nombre d'années de vie pondérée par la qualité de vie. Ce concept, dérivé de la théorie de l'utilité, permet de résumer en un seul indicateur de résultat deux dimensions : une information quantitative (un nombre d'années de vie gagnées) et une information qualitative (une appréciation de la qualité de la vie). Cette approche est particulièrement souhaitable pour l'étude des questions dans lesquelles la qualité de vie est un critère important pour juger des résultats d'une action de santé : par exemple, en cancérologie, lorsque deux stratégies alternatives permettent des survies voisines, mais que l'une apporte une réduction notable des effets indésirables.

Dans son aspect pratique, l'analyse coût-utilité repose le plus souvent sur la méthode des QALYs (Quality Adjusted Life Years) qui consiste à pondérer les

durées de vie observées par un coefficient compris entre 0 et 1, qui augmente quand la qualité de la vie s'améliore. Le résultat de l'ACU s'exprime sous forme de ratio : coût par QALY [60].

Ce concept des QALY correspond à une mesure de l'amélioration de la qualité de vie, prenant en compte à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie). D'un point de vue pratique, la combinaison des deux dimensions est obtenue en pondérant la durée de vie par un coefficient traduisant la qualité de vie, compris entre 0 (*état de santé ressenti comme le pire*) et 1 (*bonne santé*). Exemple d'une première personne qui ressentirait son propre état de santé comme proche de la parfaite santé. ***Elle indiquerait une pondération de 0,9. Dix années de vie dans cet état de santé se traduiraient alors par $0,9 \times 10$, soit 9 QALY.***

Si l'on considère à présent une seconde personne qui évaluerait son état de santé à 0,2, témoignant un très mauvais ressenti de son état de santé, dix années de vie passées dans cet état se traduiraient par 2 QALY. Les dix années de vie de la première personne, en raisonnant en termes de QALY, sont alors équivalentes à 45 années de vie de la seconde [49].

Schématiquement, voici ce que l'on peut observer pour une intervention qui améliore à la fois la qualité de vie et la survie (**Figure 5**) [61]. L'effet du traitement mesuré en QALY correspond à la surface grise séparant les courbes «avec» et «sans» intervention.

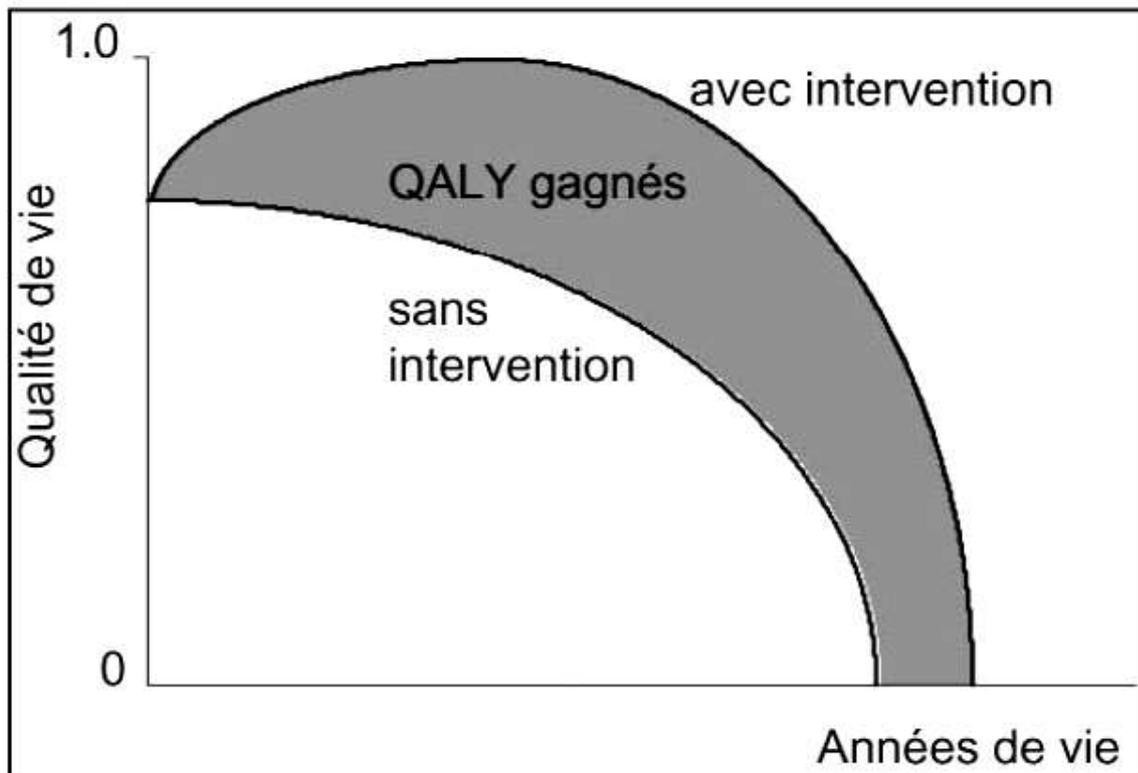


Figure 5: QALY [61].

Si ACE et ACU évaluent les coûts de la même façon, elles diffèrent sur le traitement des résultats. L'ACE ne retient qu'un seul effet, qui dépend du programme étudié, et dont la mesure ne fait pas intervenir la notion de valeur. L'ACU a été développé afin de résoudre ce problème. En effet, elle permet de prendre en compte tout un ensemble de résultats pertinents, grâce à une méthode qui vise à les agréger en un résultat unique. Cela permet de comparer des programmes très différents les uns des autres. De plus, l'ACU associe des valeurs aux résultats, de sorte que les plus importants ont un coefficient de pondération plus élevé [64].

Les résultats de l'ACU sont exprimés en ratio, au même titre que l'ACE. La différence réside donc dans l'expression de l'effet clinique au dénominateur, ici

retrouvé sous forme de QALY. Le traitement alternatif choisi sera celui avec le moindre coût par QALY.

L'approche de l'efficacité par le QALY présente deux intérêts majeurs. Le premier est d'élargir le champ de mesure de l'efficacité pour comparer des pathologies influençant la qualité de vie de façon différente. Le second intérêt est d'intégrer aux études de pharmaco-économie la notion d'utilité, ou de « préférence du patient », et d'axer la problématique sur un courant actuel dans le secteur de la santé.

En effet, depuis quelques années, on assiste à une transformation des mentalités où le patient ne subit plus des soins décidés par le médecin, mais devient acteur de sa thérapeutique.

La prise en compte de l'utilité prend également tout son sens dans l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques « lourdes », telles que des chimiothérapies dans le traitement de cancers, qui s'attachent d'autant plus à améliorer l'état général de santé du patient (morbidité) en diminuant les effets secondaires sérieux, plutôt qu'à améliorer sa survie (mortalité) [65]. Ainsi, le recours à ce type d'études est de plus en plus fréquent. Il est recommandé par la HAS lorsque la qualité de vie est identifiée comme conséquence importante des thérapies étudiées. A l'échelle mondiale, l'intérêt de la prise en compte de la qualité de vie est incontestable, néanmoins la difficulté de sa mesure freine son utilisation. Cette analyse est actuellement très utilisée par les équipes américaines pour comparer des protocoles où l'impact sur la qualité de vie est prononcé [49].

L'ACU est actuellement la méthode d'évaluation économique privilégiée par les spécialistes, principalement parce qu'elle permet la comparaison de différents programmes ou des traitements sans les problèmes éthiques se produisant dans l'ACB sur l'attribution de valeurs monétaires à santé.

L'utilisation de listes de traitements et de programmes de santé sont classés en fonction de leur coût par QALY, a contribué à la l'établissement des priorités en matière de santé.

Les traitements à moindre coût par QALY doivent être mises en œuvre en premier, et ceux qui ont un coût plus élevé par QALY doit être considérée comme de moindre priorité [66].

III-4. Analyse coût-bénéfice

L'ACE et l'ACU sont utilisés pour identifier le moyen le plus efficient pour déterminer les ressources qui paieront les différentes interventions, au sein d'un budget établi. L'ACB (Analyse Coût- Bénéfice) peut aller plus loin et envisager d'un point de vue de société quelles interventions valent la peine d'être subsidiées [64].

En effet, l'ACB détermine si l'intervention est par elle- même un réel bénéfice pour la société, en mesurant les coûts et les résultats des programmes, que ce soient des gains en survie ou en qualité de vie dans les mêmes termes - monétaires- et en jugeant les bénéfices de l'intervention en comparaison à son coût. Le but de l'ACB est de déterminer si les bénéfices d'un programme sont supérieurs à son coût [64].

Pour évaluer les résultats de santé en termes monétaires, il existe trois approches générales :

- l'approche dite du capital humain que nous allons illustrer par un exemple : le cas de la vaccination contre la rubéole ;
- l'approche par les préférences révélées ;
- l'approche par les préférences déclarées de la disposition-à-payer.

La méthode du capital humain pondère le temps en bonne santé par des poids monétaires en utilisant les taux de rémunération du marché, et la valeur du programme est mesurée par la valeur actualisée des revenus futurs. Pour illustrer

l'approche du capital humain dans l'ACB en santé, on peut prendre l'exemple du **vaccin contre la rubéole** :

« Cette étude examine les coûts et les conséquences d'un programme de vaccination contre la rubéole. Les conséquences ont été définies par les coûts évités grâce au programme de vaccination. Elles comprennent non seulement les couts médicaux évités, associés à la rubéole aigue et au syndrome de rubéole congénitale, mais aussi la diminution de la production qui résulte d'une incapacité ou d'une mort prématurée. Pour affecter une valeur monétaire à la diminution de production qui résulte d'une incapacité ou d'une mort prématurée, les auteurs ont calculé des revenus moyens sur la durée de vie et estimé le montant des revenus qui seraient perdus s'il n'y avait aucun programme de vaccination contre la rubéole. Ils ont évalué les coûts du programme à 28 937 400 \$ et la valeur de la production perdue à 9 521 200 \$. » [64]. La valorisation monétaire des bénéfices sanitaires peut s'avérer délicate et controversée. Plusieurs exemples d'ACB ont été publiés dans la littérature.

Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose un problème éthique puisqu'en fin de compte cette méthode revient à donner une valeur monétaire à la vie... Il est à remarquer qu'il s'agit de l'analyse la moins utilisée parmi toutes les méthodologies d'évaluations pharmaco-économiques existantes [65].

Plus rares, ces études sont par exemple utilisées pour évaluer l'impact économique de stratégies vaccinales ou de stratégies de dépistage (par exemple, décès, morbidité, arrêt de travail, etc.) [65].

CHAPITRE IV :
PALUDISME, ANTIPALUDIQUES ET
THERAPEUTIQUE

I- PALUDISME

Maladie infectieuse endémique, le paludisme (du latin *palus* = marais) ou malaria (de l'italien *malaria* = mauvais air) est une érythrocytopathie provoquée par des parasites du genre *Plasmodium* et transmise à l'homme par la piqûre des femelles de moustiques du genre *Anopheles* [67].

Il existe cinq espèces de *Plasmodium* à savoir [68] :

- ❖ *Plasmodium falciparum*
- ❖ *Plasmodium malariae*
- ❖ *Plasmodium ovale*
- ❖ *Plasmodium vivax*
- ❖ *Plasmodium knowlesi*

I-1. Cycle évolutif du *Plasmodium*

Le cycle évolutif du parasite fait suite à l'inoculation par l'anophèle femelle de formes infestantes (sporozoïtes) lors de son repas sanguin. Il comporte deux phases distinctes (figure 4) :

- Un cycle **schizogonique** ou asexué qui a lieu chez l'Homme ;
- Un cycle **sporogonique** ou sexué qui a lieu chez l'anophèle.

I-1-1-Cycle schizogonique ou asexué chez l'Homme

I-1-1-1-La phase tissulaire ou schizogonie exoérythrocytaire

Cette phase a lieu dans le foie et est asymptomatique. Elle débute après la piqûre de l'anophèle femelle infestée qui inocule, à l'homme sain, des sporozoïtes, au cours d'un repas sanguin. Ils pénètrent dans les cellules hépatiques où ils prennent le nom de cryptozoïtes. Ces cryptozoïtes se multiplient par division nucléaire pour donner les schizontes exoérythrocytaires. Le schizonte mûr prend le nom de « corps bleu » à l'intérieur duquel chaque noyau s'entoure d'un fragment de cytoplasme pour donner des mérozoïtes. A sa maturité, le corps

bleu éclate et libère les mérozoïtes qui gagnent la circulation sanguine pour entamer la phase endoérythrocytaire.

Une partie des cryptozoïtes se transforment en éléments quiescents (endormis) appelés hypnozoïtes. Ces hypnozoïtes restent à ce stade pendant un temps variable selon l'espèce plasmodiale et peuvent être à l'origine des rechutes à distance appelées « accès de reviviscence » [67,69].

I-1-1-2-La phase sanguine ou schizogonie endoérythrocytaire

Cette phase se déroule dans le sang.

Les mérozoïtes libérés dans le sang circulant pénètrent à l'intérieur des hématies et se transforment en trophozoïtes. Après plusieurs divisions nucléaires, le trophozoïte se transforme en schizonte endoérythrocytaire. Le schizonte mûr, communément reconnu sous le nom de corps en rosace, contient des mérozoïtes et le pigment malarique appelé hémozoïne. Cette hémozoïne est une substance pyrogène qui est à l'origine de la fièvre du paludisme. Cette fièvre est synchrone à l'éclatement des rosaces. Les mérozoïtes libérés vont envahir d'autres globules rouges pour donner des trophozoïtes, des schizontes et des rosaces. Ainsi, après plusieurs cycles, certains mérozoïtes qui ont pénétré dans les hématies saines, se transforment en des éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles[67,69].

I-1-2-Cycle sporogonique ou sexué chez l'anophèle femelle

Ce cycle a lieu chez le vecteur et dure 10 à 40 jours selon la température et l'espèce plasmodiale. L'anophèle, au cours de son repas sanguin chez un sujet impaludé, ingère des trophozoïtes, des schizontes, des rosaces et des gamétocytes. Seuls les gamétocytes survivent à la digestion dans l'estomac du moustique. Ils se transforment ensuite en gamètes mâles et en gamètes femelles dont la fusion donne naissance à un œuf mobile appelé ookinète. Celui-ci traverse la paroi stomacale de l'anophèle et s'enkyste sur la face externe de la

paroi formant ainsi l'oocyste dans lequel s'individualisent les sporozoïtes. L'oocyste mûr prend le nom de sporocyste et éclate pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent et s'accumulent dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle.

A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, l'anophèle va injecter dans la plaie de la piqûre les sporozoïtes, et le cycle reprend [67,69].

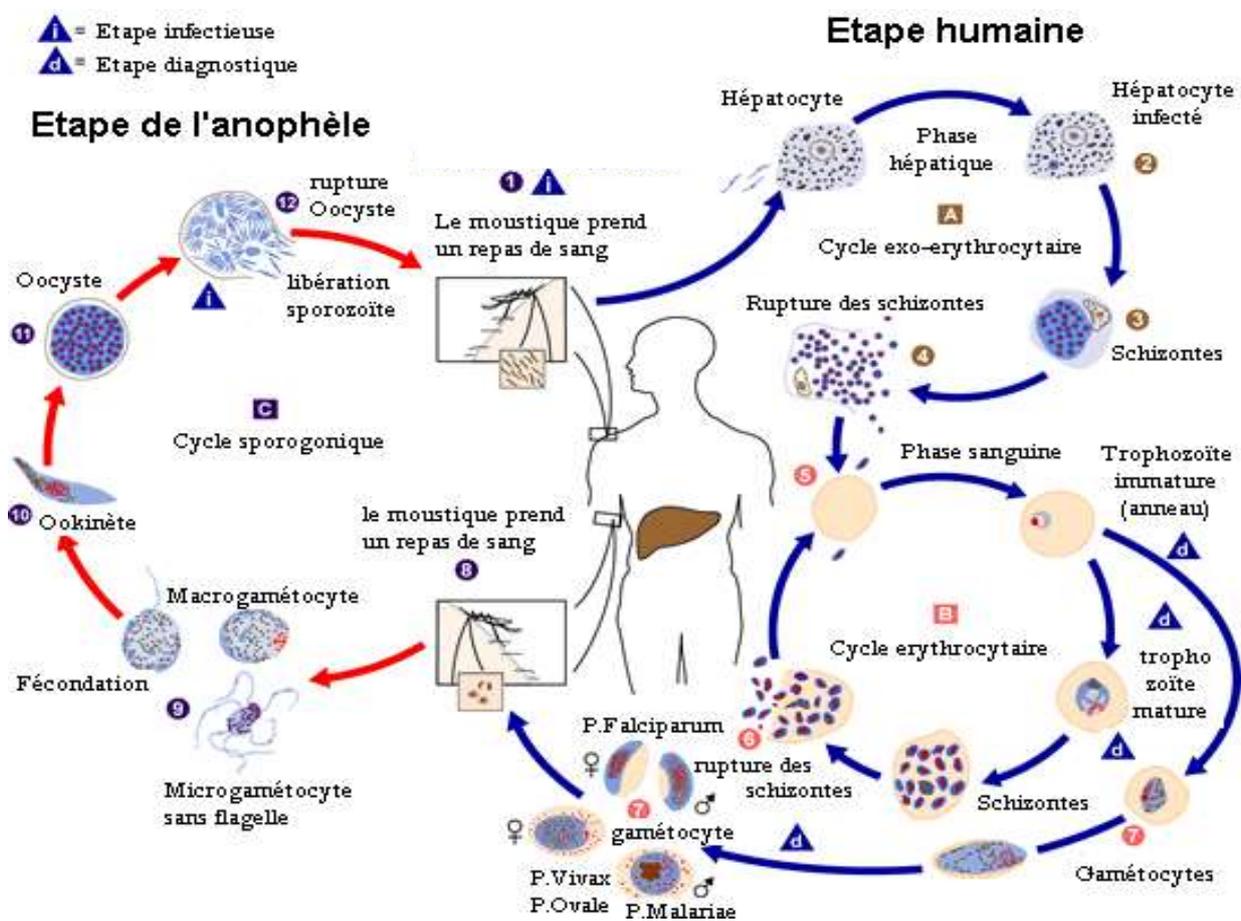


Figure 6: Cycle évolutif du Plasmodium [69]

I-2-Physiopathologie et signes cliniques

I-2-1- Physiopathologie

I-2-1-1-Accès simple

Le facteur déclenchant de la fièvre est la libération au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïne) qui agit sur les centres bulbaires de la thermorégulation.

L'anémie résulte avant tout de la lyse des hématies parasitées, mais également des hématies saines par phagocytose. La thrombopénie est due à une séquestration des plaquettes ; des antigènes solubles induiraient la fixation d'IgG antiplaquettaires. L'hépatomégalie et surtout la splénomégalie sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage chargé de débarrasser l'organisme du pigment malarique et des débris d'hématies. La transformation de l'hémoglobine libérée en bilirubine libre par le foie est à l'origine d'un sub-ictère [70,71].

I-2-1-2-Accès grave

Le neuropaludisme, « cerebral malaria » des anglo-saxons est la complication majeure du paludisme à *P. falciparum* basée sur la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures du parasite. En effet, les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes profonds (cerveau, mais aussi reins, poumons, ...). Cette séquestration est, au moins en partie, due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (cyto-adhérence) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cyto-adhérence est sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires présents à la surface des globules rouges parasités et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales. Cette séquestration peut aussi être accentuée par des blocages dans les capillaires dus à une déformabilité moindre des hématies parasitées et à la formation de « rosettes » : agrégats constitués

d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées [70].

I-2-2Signes cliniques

I-2-2-1-Paludisme simple

C'est une forme de paludisme d'évolution bénigne dont les manifestations ne menacent pas d'emblée le pronostic vital du patient.

Les manifestations cliniques du paludisme simple sont polymorphes et variables selon l'âge, l'état immunitaire du sujet et l'intensité de l'infestation plasmodiale.

Les signes cliniques fréquemment rencontrés sont :

I-2-2-1-1-Chez l'enfant et l'adulte :

- fièvre, frissons, sueurs ;
- inappétence, insomnie, vertige ;
- troubles digestifs (goût amer, diarrhées, douleurs abdominales) ;
- céphalées, courbatures, arthralgies ;
- urines foncées, asthénie.

I-2-2-1-2-Chez le jeune nourrisson :

- Refus de téter ;
- fièvre ou hypothermie.

I-2-2-2-Paludisme grave

C'est le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun ou à faible niveau de prémunition (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur). Il est potentiellement mortel. Le paludisme grave peut apparaître de façon brutale, parfois foudroyante avec une fièvre, des convulsions et un coma qui constituent la triade symptomatique caractéristique. L'évolution de cette forme dépend de la rapidité et de la qualité de la prise en charge. En l'absence de traitement, la mort survient en deux à trois jours. 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. Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic [72].

I-2-2-2-1- Critères de gravité définis par l'OMS

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme (tableau IV). La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à celle de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave [73].

Tableau IV: Critères de gravité du paludisme définis par l'OMS [73].

Manifestations cliniques	Signes biologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Prostration : Extrême faiblesse, ou chez l'enfant « impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire ou de boire pour un enfant trop jeune pour se tenir debout ; • Troubles de conscience : score de Glasgow modifié < 10 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans, score de Blantyre < 3 chez le petit enfant • Détresse respiratoire (Acidose) • Convulsions multiples • Collapsus cardio-vasculaire • Œdème pulmonaire • Saignement anormal • Ictère : bilirubine totale > 50 µmol/l • Hémoglobinurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie sévère : Hb < 7 g/dl chez l'adulte ou hématocrite < 20% ; hémoglobine < 5 g/dl chez l'enfant ou hématocrite < 15% • Hypoglycémie : glycémie < 2 mmol/l • Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/l • Insuffisance rénale : créatinémie > 265 µmol /l après réhydratation ou diurèse < 400 ml/24 heures chez l'adulte (< 12 ml/kg/24h chez l'enfant) • Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol/l

I-2-2-3-Autres formes cliniques du paludisme

I-2-2-3-1-Fièvre bilieuse hémoglobinurique

La fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) est une immuno-allergie aux sels de quinine mais aussi à l'halofantrine [74,75]. De plus en plus, on parle d'hémolyse

intra-vasculaire, syndrome para-palustre ou accident para-paludéen. Elle se rencontrait fréquemment chez les européens qui, sous chimio-prophylaxie et à l'occasion d'un état fébrile, reprenaient des sels de quinine.

Elle débute brutalement avec une lombalgie, pâleur, fièvre, ictère, chute tensionnelle, oligurie avec émission d'urine rouge-porto (traduisant une hémolyse intravasculaire massive), anémie, insuffisance rénale et hémoglobinurie. Dans cette forme, la parasitémie est nulle ou très faible. L'évolution dépend de la rapidité de la prise en charge (réanimation, dialyse)[76].

I-2-2-3-2-Paludisme viscéral évolutif

Il se caractérise par une symptomatologie peu évocatrice survenant chez les sujets régulièrement piqués par des moustiques infestés pendant la période d'acquisition de l'immunité (2 à 5 ans). Il se manifeste par :

- Une anémie (parfois importante responsable d'une pâleur, d'une asthénie et d'une anorexie) ;
- une fièvre à 38°C permanente avec des poussées irrégulières ;
- une dyspnée avec œdème des membres inférieurs ;
- une splénomégalie ;
- un retard staturo-pondéral.

Chez l'adulte, l'anorexie, la splénomégalie et l'amaigrissement sont parfois importants. Sous traitement approprié, la guérison est lente mais spectaculaire. Non traité, le paludisme viscéral évolutif peut évoluer vers l'accès pernicieux, s'il s'agit de *P. falciparum* [75].

I-3DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

I-3-1-Diagnostic d'orientation

C'est le diagnostic du paludisme sur la base d'arguments biologiques qui ne lui sont pas spécifiques. Ce sont l'hémogramme et d'autres examens [77,78].

I-3-1-1-Hémogramme

Il met en évidence :

- Une anémie hémolytique associée à une baisse de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine, avec *P. falciparum* en général ;
- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et à monocytes dans l'accès palustre grave à *P. falciparum* chez l'enfant ;
- une leucopénie dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif ;
- une thrombopénie.

I-3-1-2-Autres examens

Ils montrent :

- une hypercholestérolémie et une hypertriglycémie à la phase aiguë des accès palustres ;
- une atteinte hépatique avec une élévation du lactate déshydrogénase (LDH) ;
- un rapport albumine / globuline abaissé.

I-3-2Diagnostic direct

Il repose sur la recherche des plasmodies ou l'antigène plasmodial dans le sang.

Cette recherche peut être réalisée par plusieurs techniques [79] :

- la goutte épaisse ;
- le frottis sanguin ;
- le QBC ;

- le test immunochromatographique ou test rapide ;
- la technique de PCR.

I-3-2-1-Goutte épaisse

Elle consiste à concentrer une grande quantité de parasites sur une petite surface ; la lecture est réalisée après coloration. Elle permet la numération parasitaire.

I-3-2-2-Frottis sanguin

Cet examen permet la recherche de parasites dans un étalement en une mince couche d'une goutte de sang après coloration. Il permet d'identifier l'espèce plasmodiale.

I-3-2-3-QBC test : Quantitative Buffy Coat

Cette technique consiste à concentrer les hématies parasitées par centrifugation à haute vitesse dans un tube à hémocrite contenant de l'acridine orange et un anticoagulant (EDTA). Ce colorant permet de colorer l'ADN des plasmodies.

I-3-2-4-Tests immunochromatographiques ou tests rapides

Les tests de diagnostic rapide du paludisme, parfois appelés " bandelettes réactives " ou " systèmes de diagnostic rapide " détectent les antigènes spécifiques (protéines) produits par les parasites du paludisme. Ces antigènes sont présents dans le sang des personnes infectées, que l'infection soit récente ou non. Le test de diagnostic rapide signale leur présence par un changement de couleur sur une bandelette de nitrocellulose [79].

I-3-2-5-Technique de PCR ou biologie moléculaire

C'est une méthode très sensible qui est basée sur la réaction en chaîne par polymérase. En effet, elle permet de détecter des séquences d'acides nucléiques spécifiques du *Plasmodium*. C'est une technique de biologie moléculaire plus

sensible et spécifique que la microscopie, mais également plus chère, car demandant un laboratoire spécialisé [80].

I-3-3-Diagnostic indirect [81]

Il repose sur la mise en évidence des anticorps anti-plasmodium.

I-3-3-1-Immunofluorescence Indirecte (IFI)

Elle utilise les antigènes de *Plasmodium* pour faire réagir les anticorps fabriqués par l'organisme infesté par ce parasite. La liaison entre les antigènes du test et les anticorps du malade est rendue visible par la fluorescéine. Elle donne une IFI positive.

I-3-3-2-Technique ELISA

C'est un test immunoenzymatique qui met en contact un antigène plasmodial spécifique avec le sérum du malade contenant l'anticorps à tester et un conjugué enzymatique antiglobuline humaine.

La réaction positive se traduit par une réaction colorée dont l'intensité de la coloration est proportionnelle au taux d'anticorps anti-plasmodium dans le sérum.

I-3-3-3-Tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme

L'accès à une détection rapide et précise des parasites du paludisme joue un rôle important car une erreur de diagnostic du paludisme entraîne une morbidité et une mortalité accrues. Il contribue ainsi à la promotion d'un usage plus rationnel des médicaments qui sont de plus en plus coûteux dans la plupart des zones d'endémie. Les TDR permettent pour la première fois de fournir un diagnostic précis pour toutes les populations à risque, y compris celles qui n'ont pas accès à des services de microscopie de qualité.

C'est en 1992 que l'OMS a déclaré prioritaire la recherche et la mise au point de techniques diagnostiques rapides, simples et peu coûteuses permettant un

diagnostic et un traitement précoce du paludisme, notamment dans des dispensaires de soins de santé primaires en zones d'endémie [79].

Les TDR, parfois appelés « dispositifs de diagnostic rapide », facilitent le diagnostic du paludisme en fournissant la preuve de la présence de protéines spécifiques des *Plasmodium* (antigènes) dans le sang humain [82].

II-CLASSIFICATION ET PHARMACOLOGIE DES ANTIPALUDIQUES

II-1-Classification des antipaludiques

Selon la localisation du mode d'action dans le cycle de vie des plasmodies, les antipaludiques sont principalement divisés en deux grands groupes :

- les schizontocides ou schizonticides : ils agissent sur les formes schizontes du *Plasmodium*.
- les gamétocytocides ou gaméticides : ils agissent sur les gamétocytes mâles et femelles du *Plasmodium*.

II-2-Pharmacologie des antipaludiques

II-2-1-Schizonticides

Les schizonticides sont des médicaments qui agissent sur les formes érythrocytaires asexuées, ils préviennent l'accès palustre mais n'empêchent pas sa réapparition, après l'arrêt d'un traitement.

II-2-1-1-Quinine

La quinine est un antipaludique naturel exerçant une activité schizonticide sanguine rapide sur les différentes espèces plasmodiales. C'est un médicament qui assure la guérison de l'accès palustre grave surtout en perfusions intraveineuses. Elle n'a pas d'activité sur les gamètes. *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* sont extrêmement sensibles à la quinine *P. falciparum* est généralement sensible mais il existe des souches résistantes [83].

II-2-1-2-Amino-4 quinoléines

La synthèse des amino-4 quinoléines a été réalisée dès 1938 pour le dérivé chloré, **la chloroquine** et en 1946 pour **l'amodiaquine**.

Considérés comme les antipaludiques de choix jusqu'à la survenue et l'extension des phénomènes de résistance, ces produits ont une action schizontocide excellente. Les amino-4-quinoléines sont les schizontocides les plus efficaces, les plus maniables et moins onéreux. Des quantités considérables ont été distribuées dans le monde entier, ce qui a provoqué l'émergence et la multiplication de souches résistantes de *P.falciparum*. Les amino-4-quinoléines sont actives sur les formes asexuées des 4 espèces plasmodiales, cette activité beaucoup plus spécifique sur *P. falciparum* est due à la présence d'un atome de chlore en position 7 dans leur structure générale [83].

II-2-1-3-Quinoléine-méthanol et 9-phénanthrène méthanol

Deux molécules nées de la recherche intense menée devant l'apparition et l'extension de la chloroquino-résistance ont été récemment développées : la méfloquine et l'halofantrine. Toutes deux sont des amino-alcools, proches de la quinine.

Les amino-alcools possèdent une parenté chimique avec la quinine, leur activité antipaludique est due à la présence de deux radicaux trifluoro-méthyle pour la méfloquine. Elles possèdent une activité schizontocide puissante sur les 4 espèces de *Plasmodium*, et sont surtout efficaces sur les souches chloroquino résistantes en plus des souches chloroquino sensibles [83].

II-2-1-4-Antifoliniques

II-2-1-4-1-Proguanil

Il est né de la recherche sur l'action antipaludique des biguanides

C'est un schizontocide sanguin agissant davantage sur les formes adultes des parasites, son taux plasmatique actif est de 20µg/ml sur *P.falciparum*. Le proguanil est actif sur les schizontes intrahépatocytaires en multiplication[83].

II-2-1-4-2-Pyriméthamine

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.

La pyriméthamine est un schizonticide d'action lente et un sporonticide, mais elle n'agit pas sur les stades intra-hépatiques.

Elle agit comme le proguanil sur la dihydrofolate réductase[83].

II-2-1-5-Antifoliques, sulfamides et sulfones

Leur activité antipaludique est connue de longue date mais n'est que modeste et lente. Sont utilisés en pratique la sulfadoxine et sulfone, la dapsonne ou diaphénylsulfone.

Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui produit l'acide folique bloquant chez l'hématozoaire la synthèse de l'acide dihydrofolique, empêchant l'utilisation par le parasite de l'acide para-amino-benzoïque de l'hôte nécessaire à sa multiplication.

La sulfadoxine, rapidement absorbée, se caractérise surtout par une longue demi-vie de 120 à 140 heures, due à une longue élimination rénale.

La dapsonne rapidement absorbée également, disparaît, elle, très vite éliminée du sérum, en 24 à 48 heures, mais son activité schizonticide s'exerce pendant plusieurs jours.

Les effets indésirables sont marqués par des accidents cutanéomuqueux pour les sulfamides et des accidents sanguins pour les sulfones [83].

II-2-1-6-Artémisinine et ses dérivés

A partir d'une plante Chinoise, la qinghao, fut extrait en 1971 le qinghaosu ou artémisinine qui possède une bonne activité antipaludique. Il s'agit d'une lactone

sesquiterpénique contenant un radical peroxyde nécessaire à son activité. D'autres dérivés semi-synthétiques ont été par la suite préparés. L'artémisinine peut être utilisée par voie orale ou par voie intramusculaire.

Ces produits sont actifs sur les 4 espèces d'hématozoaires, et notamment les chloroquinorésistantes [84]. Il n'y a pas d'action sur les gamétocytes. Ces produits sont de bonnes efficacités tant dans le paludisme simple que dans le paludisme grave. Mais, il est indispensable d'administrer le produit par voie parentérale[84]

II-2-1-7-Associations schizontocides

L'intérêt de ce groupe réside en fait dans l'intérêt de leur association pour obtenir une synergie d'action.

- Association pyriméthamine-dapsone.
- Pyriméthamine + sulfadoxine
- Méfloquine + sulfadoxine-pyriméthamine
- Chloroquine + proguanil
- Artémether + luméfantrine
- Artésunate + méfloquine
- Artésunate + amodiaquine
- Dihydroartémisinine + Pipéraquline phosphate
- Dihydroartémisinine + Pipéraquline+Trimétoprime

II-2-2-Gamétocytocides

Les gamétocytocides sont des antipaludiques actifs sur les gamètes et permettent de lutter contre la transmission du parasite.

C'est tous des dérivés des Amino 8-quinoléine, famille de médicaments très anciennement connus. En effet, dès 1921, EHRLICH avait mis en évidence la faible activité antipaludique du bleu de méthylène et c'est en 1925 que le premier

composé de cette série (Pamaquine) a été synthétisé. Plusieurs centaines d'Amino-8-quinoléines ont ensuite été étudiées jusqu'à la découverte de la Primaquine (1946) qui reste le gamétocytocide de référence.

Ces produits agissent en inhibant la synthèse de l'A.D.N. des gamétocytes présents dans le sang humain et qui ne peuvent pas, ensuite, se transformer en gamètes chez l'anophèle. L'arrêt du cycle sporogonique bloque ainsi la transmission palustre au sein d'une population. Les Amino-8-Quinoléines ont également une modeste activité schizontocide vis-à-vis de *P. falciparum*.

Plus intéressante est leur activité sur les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax* et de *P. ovale*. L'association à un schizontocide permet donc normalement d'assurer une cure radicale de ces affections avec une suppression du risque de rechutes. Pour la Primaquine, produit le plus employé, l'absorption est rapide avec un pic plasmatique atteint en deux heures. La concentration tissulaire (hépatique en particulier) est élevée. Malheureusement, les Amino-8-Quinoléines et en particulier la Primaquine sont d'une part mal tolérés et, d'autre part, toxique [85,86].

Des neutropénies et des agranulocytoses ont été observées, de même que des troubles gastro-intestinaux fréquents, quelles que soient les doses administrées et le rythme des prises. On a suspecté une possible action immunosuppressive, par inhibition de la prolifération des lymphocytes en réponse à une infection.

Surtout, les Amino-8-Quinoléines ont le triste privilège d'être des agents oxydants susceptibles de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine. Il en résulte des phénomènes hémolytiques aigus, parfois très sévères, pouvant atteindre 30 à 50% des érythrocytes après une dose de 30 mg, mais qui se réparent rapidement après arrêt de la Primaquine. Des anémies hémolytiques moins caricaturales mais également invalidantes peuvent être observées. Ces manifestations sont imprévisibles mais cliniquement typiques (anémie, fièvre,

ictère, hémoglobinurie). Des facteurs individuels préexistants (rénaux, hépatiques), les atteintes viscérales liées au paludisme lui-même ou bien à des affections bactériennes et virales qui l'accompagnent peuvent faciliter ces accidents. S'y ajoutent des associations médicamenteuses (antalgiques, anti-inflammatoires, agents antibactériens) dont la liste ne saurait être exhaustive. Cependant le facteur de risque absolu est un déficit en glucose 6-phosphate-déhydrogénase (G6PD). On connaît la fréquence de ce déficit enzymatique héréditaire du globule rouge (dont existent de multiples variantes) dans de très nombreuses ethnies du globe. On compterait plus de 100 millions de sujets atteints: Nord-Américains et Africains dans des proportions de 10 à 30 %, habitants du Moyen-Orient et du pourtour méditerranéen, populations de l'Asie du Sud-Est. En somme toutes les zones d'endémies palustres sont intéressées. C'est à l'occasion d'accidents survenus après ingestion de Primaquine que ces déficits en G6PD ont d'ailleurs été décrits. De tels faits doivent évidemment rendre très circonspects dans la prescription d'un traitement par les amino-8-Quinoléines. Un dosage des G6PD est impératif pour chaque sujet, mais il est absolument illusoire d'espérer le réaliser là où il s'impose, c'est-à-dire en zone d'endémie, au niveau des soins de santé primaire [85,86].

II-3. TABLEAU RECAPITULATIF DES ANTIPALUDIQUES

Tableau V: Classification et modes d'action des antipaludiques [87]

Classes	Molécules	Sites et Modes d'action
Antipaludiques naturels ou d'hémi synthèse		
	<ul style="list-style-type: none"> • Quinine • Artémisinine et dérivés 	<ul style="list-style-type: none"> • Schizontocides endoérythrocytaires actifs sur les trophozoïtes endo-érythrocytaires de <i>P.falciparum</i>
Antipaludiques de synthèse		
<ul style="list-style-type: none"> • 4-Aminoquinoléines 	<ul style="list-style-type: none"> • Amodiaquine • Chloroquine • Piperaquine 	<ul style="list-style-type: none"> • Schizontocides sur les formes érythrocytaires du Plasmodium
<ul style="list-style-type: none"> • 8- Aminoquinoléines 	<ul style="list-style-type: none"> • Primaquine • Tafénoquine 	<ul style="list-style-type: none"> • Gamétocytocides, Schizontocides sur les formes intrahépatiques et endoérythrocytaires
<ul style="list-style-type: none"> • Arylamino-alcools 	<ul style="list-style-type: none"> • Halofantrine • Luméfantrine • Méfloquine 	<ul style="list-style-type: none"> • Schizontocides sur les formes endoérythrocytaires du Plasmodium
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamides 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides +Diaminopyrimidines(Sulfadoxine/Sulfaméthopyrazine + Pyriméthamine) • Sulfones (Dapsone) 	<ul style="list-style-type: none"> • Schizontocides endoérythrocytaires par inhibition de la dihydroptéroate synthétase
<ul style="list-style-type: none"> • Diaminopyrimidines (Biguanides) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pyriméthamine • Proguanil 	<ul style="list-style-type: none"> • Schizontocides endoérythrocytaires • par inhibition de la dihydrofolate réductase
<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxynaphtoquinones 	<ul style="list-style-type: none"> • Atovaquone 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie, et donc la synthèse de l'ATP
Antibiotiques		
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclines 	<ul style="list-style-type: none"> • Tétracyclines • Doxycycline 	<ul style="list-style-type: none"> • Schizontocides
<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides 	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycine • Spiramycine • Azithromycine 	<ul style="list-style-type: none"> • Schizontocides

III- PLACE DES CTA DANS LES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES EN COTE D'IVOIRE

Face à l'observation des niveaux croissants de résistances du *P. falciparum* aux antipaludiques usuels, la suppression des monothérapies recommandée par l'OMS et tenant compte des taux élevés d'échecs thérapeutique à la chloroquine, la Côte d'Ivoire a adopté une nouvelle politique de prise en charge du paludisme. Les antipaludiques recommandés à leurs indications sont contenus dans leurs stratégies ci-dessous [88].

III-1-Le paludisme simple

Le paludisme simple se définit par la présence d'une fièvre (température axillaire de 37°C ou plus, corps chaud) ou antécédent de fièvre depuis les dernières 24 heures avec une goutte épaisse ou un TDR positif sans aucun signe de gravité.

Les symptômes courants tels que les courbatures, les myalgies, les céphalées, les nausées, les vomissements passagers, la diarrhée ou les douleurs abdominales peuvent être présents [3].

III-2-Le diagnostic parasitologique

Le diagnostic parasitologique est la base en pratique courante sur le Test de Diagnostic Rapide (TDR) ou sur la microscopie (goutte épaisse ou frottis sanguin) [3].

Il permet de:

- améliorer la prise en charge des malades ;
- identifier les sujets non impaludés ;
- éviter l'administration abusive des antipaludiques ;
- déterminer les échecs thérapeutiques.

NB : la réalisation du TDR ou de la GE/FS doit être envisagée avant d'instituer le traitement antipaludique quelle que soit la forme clinique du paludisme.

III-3-Traitement du paludisme simple

III-3-1-En première intention

Chez toute personne présentant un paludisme simple, le traitement de **première intention** se fera en trois jours consécutifs par voie orale avec l'une des combinaisons fixes suivantes :

- **Artésunate + Amodiaquine** à la posologie de **4 mg/kg/jour** d'Artésunate et **10 mg/kg/j** d'Amodiaquine base pendant trois jours consécutifs.
- **Artéméther+Luméfantine** en respectant la posologie de **4mg/kg/jour- d'artéméther+24mg/kg/jour de Luméfantine** pendant trois jours consécutifs.

En cas de prise biquotidienne, il faut observer un délai de 12 heures entre les deux prises [3].

III-3-2-En deuxième intention

En cas d'échec ou de contre-indication ou de non disponibilité de l'une ou de l'autre des combinaisons, l'alternative est la quinine orale qui devient ainsi le médicament de deuxième intention la **dose de 25mg/kg de poids corporel par jour de quinine base fractionnée en 3 prises pendant 5 à 7 jours [3]**.

Par ailleurs, en cas de non disponibilité de l'Artésunate-Amodiaquine, de l'artéméther+luméfantine et de la quinine orale, il existe d'autres possibilités de traitement du paludisme simple [3] :

- **l'Artésunate+Méfloquine (AS+MF)** à la posologie de **4mg/kg** d'artésunate plus **8,3mg/kg de méfloquine base** par jour pendant trois jours consécutifs

- **la Dihydroartemisinine+Piperaquine Phosphate (DHA+PPQ)** à la posologie de 4 mg/kg de DHA plus 18mg/kg de PPQ par jour pendant trois jours consécutifs.

III-3-3-Chez la femme enceinte

Chez la femme enceinte, en raison du risque élevé de paludisme grave pendant la grossesse, le paludisme simple est une urgence et requiert un traitement très efficace [3].

La Quinine par voie orale est recommandée dans le traitement du paludisme de la femme enceinte à la posologie **de 25mg/kg/j en 3 prises pendant 5 à 7 jours**. En cas de contre-indication à la quinine, il est conseillé d'utiliser soit de **l'Artésunate-Amodiaquine, soit de l'Artéméther-Luméfantrine** pour le traitement chez les femmes enceintes aux deuxième et troisième trimestres de grossesse [3].

NB : les CTA sont déconseillées au cours du premier trimestre de la grossesse

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE PRATIQUE

CHAPITRE I : MÉTHODOLOGIE

I-Type d'étude

Il s'agit d'une étude pharmaco-économique des CTA enregistrées en Côte d'Ivoire et figurant dans les directives de prise en charge du paludisme du PNLP. Cette étude a été initiée par le Laboratoire de pharmacie clinique et thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan. L'étude a eu une durée de cinq mois (d'Avril à Août 2015).

II-Point de vue de l'étude

Nous avons adopté comme point de vue le << système de soins >> pour cette étude

III-CTA évaluées

Les CTA suivantes figurant dans les directives du PNLP ont été évaluées et comparées sur le plan pharmaco-économique : l'Artésunate-Amodiaquine, l'Artéméther-Luméfantine, l'Artésunate-Méfloquine, Dihydroartémisinine-Pipéraquine Phosphate [3].

IV-Comparateur

Pour une CTA donnée, les autres CTA figurant dans les directives du PNLP ont constitué les comparateurs.

V-Horizon temporel

L'horizon temporel de cette évaluation pharmaco-économique a été celui des différents protocoles d'évaluation des CTA retenus dans les essais thérapeutiques de la littérature.

VI-Définitions et mesure des coûts

Nous avons considéré les coûts directs liés au traitement médicamenteux avec les spécialités des CTA dans le paludisme simple.

Les prix valorisés sur le plan pharmaco-économique ont été ceux appliqués dans les officines de pharmacies privées en 2015.

L'évaluation pharmaco-économique a été faite sans actualisation des coûts.

VII-Types de résultats retenus et leurs mesures

Les données relatives à l'efficacité en essai thérapeutique ont été retenues quant aux réponses des CTA de l'étude.

Des réponses ont été choisies dans un souci d'uniformiser la comparaison des CTA parmi les réponses issues des évaluations d'efficacité retenues dans la littérature.

VIII-Déroulement de l'étude

VIII-1-Méthode de collecte des données

La collecte des données s'est faite par une recherche bibliographique en ce qui concerne les résultats et leurs mesures. Les bases de données telles que PUBMED et HINARI ont été utilisées. Des mots clés tels que : paludisme, simple, Côte d'Ivoire, pharmaco-économie, combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine ont été également utilisés sur le moteur de recherche "Google".

Les prix des CTA ont été déterminés à partir de la liste des CTA recommandées dans le paludisme simple et enregistrées à la DPML (Direction de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires).

VIII-2-Méthode de collecte des spécialités des CTA

La collecte des différentes spécialités s'est faite à partir du Guide Ivoirien du Médicament(GIM) [89] et des différentes bases de données électroniques des quatre grossistes répartiteurs privés de médicaments.

VIII-3-Paramètres des réponses cliniques et parasitologiques

La protection des CTA en tant que traitement de première intention actuel contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* est désormais une des priorités mondiales en matière de santé publique. Les études de l'efficacité thérapeutique sont des évaluations prospectives des réponses cliniques et parasitologiques au traitement du paludisme en observation directe. Le taux d'efficacité thérapeutique est évalué au dernier jour de l'étude (au jour 28 ou au jour 42) [13].

Les paramètres de réponses cliniques et parasitologiques que nous avons rencontré dans la littérature sont :

- taux de guérison à 14 jours
- taux de guérison à 28 jours (avant et après correction de PCR)
- taux de guérison à 42 jours
- taux de clairance parasitaire (au 2^e jour, au 3^e jour)
- taux de clairance thermique
- taux de gamétocytes circulants
- les réponses cliniques et parasitologiques adéquates à savoir:
 - ❖ Echec Thérapeutique Précoce (ETP)
 - ❖ Echec Clinique Tardif (ECT)
 - ❖ Echec Parasitologique Tardif (EPT)

Nous avons retenu le taux de guérison à 28 jours après correction de PCR et le taux de clairance parasitaire au 2^e jour dans un souci d'uniformiser la comparaison des CTA parmi les réponses issues des évaluations d'efficacité retenues dans la littérature.

- **le taux de guérison à 28 jours** : proportion de patients pour lesquels une élimination de la parasitémie est obtenue dans les 7 jours de l'étude, sans

recrudescence dans les 28 jours suivants le début du traitement de l'étude [90].

- **Le taux de clairance parasitaire au 2^e jour** : proportion de patients pour lesquels le temps en heures, écoulé entre la première administration et la première disparition totale et continue des formes asexuées du parasite et persistant au moins 24 heures supplémentaires [90].

IX-Détermination des coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement

IX-1-Définition des coûts

IX-1-1-Définition du coût journalier

Le coût journalier est le coût qui correspond à la dose journalière de comprimés ou sachets ou de volume de suspension buvable que le patient prend par jour. Les différentes posologies journalières utilisées sont celles qui ont été indiquées dans les directives nationales de prise en charge du paludisme du PNLP [3] à savoir :

- Artésunate-Amodiaquine à la posologie de 4mg/kg/jour d'Artésunate+ 10mg/kg/jour d'Amodiaquine
- Artéméther-Luméfantrine en respectant la posologie de 4mg/kg/jour d'Artéméther +24mg/kg/jour de Luméfantrine
- Artésunate-Méfloquine à la posologie de 4mg/kg/jour d'Artésunate+8,3mg/kg /jour de Méfloquine base ;
- Dihydroartémisinine +Pipéraquine phosphate à la posologie de 4mg/kg /jour de Dihydroartémisinine+18mg/kg/jour de Pipéraquine phosphate.

IX-1-2-Définition du coût moyen journalier

Le coût moyen journalier correspond à la moyenne des différents coûts journaliers des spécialités pour une CTA donnée.

$$\text{Coût moyen journalier} = \frac{\sum \text{coûts journaliers}}{\text{nombre total des spécialités}}$$

IX-1-3-Définition du coût total du traitement

Le coût total du traitement correspond à la multiplication du coût journalier par le nombre de jours de traitement pour chaque type de CTA.

$$\text{Coût total du traitement} = \text{coût journalier} \times \text{nombre de jours du traitement}$$

IX-1-4-Définition du coût total moyen du traitement

Le coût total moyen du traitement correspond à la moyenne des différents coûts totaux du traitement des spécialités pour une CTA donnée.

$$\text{Coût total moyen du traitement} = \frac{\sum \text{coûts totaux du traitement}}{\text{nombre total des spécialités}}$$

X-Détermination des coûts

X-1-Détermination du coût journalier et coût moyen journalier pour les formes adultes

X-1-1-Détermination du coût journalier des formes adultes

Pour les formes adultes, les différentes spécialités des CTA ont été regroupées selon le dosage, les formes galéniques et le nombre de comprimés par CTA.

La détermination du coût journalier de chaque spécialité pour chaque CTA s'est faite à partir de la posologie journalière indiquée dans les directives nationales de prise en charge du paludisme du PNLP[3], et du prix public moyen

correspondant à celle-ci. En effet, le nombre total de comprimés de la spécialité correspond au prix public moyen, donc pour déterminer le coût journalier, nous multiplions le nombre de comprimés pris par jour par le prix public moyen, ensuite le résultat obtenu est divisé par le nombre total de comprimés de la spécialité. Le résultat définitif constitue le coût journalier.

$$\text{Coût journalier des formes adultes} = \frac{\text{nombre de comprimés par jour} \times \text{prix public moyen}}{\text{nombre total de comprimés}}$$

Exemple 1 : Coartem 80/480 mg cp b/6

Spécialité	Coartem 80/480 mg cp/6
Prix public moyen	3900 F CFA
Posologie journalière	2 cp par jour
Coût Journalier	$(3900 \times 2) / 6 = 1300$ F CFA

cp= comprimés

b= boîte

X-1-2-Détermination du coût moyen journalier des formes adultes

Le coût moyen journalier des formes adultes résulte de la moyenne des différents coûts journaliers des spécialités des formes adultes retenues au sein de chaque CTA.

X-2.Détermination des coûts journaliers et coût moyen journalier pour les formes pédiatriques

X-2-1-Détermination du coût journalier pour les formes pédiatriques

Pour les formes pédiatriques, les différentes spécialités ont été regroupées selon le dosage, les formes galéniques, le nombre de comprimés et le nombre de millilitres de suspension buvable et par intervalle de poids par CTA.

La détermination du coût journalier de chaque spécialité pour chaque CTA s'est faite à partir de la posologie journalière et du prix public moyen correspondant à celle-ci.

En effet, le nombre total de comprimés, de volumes de suspension buvable ou de sachets de la spécialité correspond au prix public moyen, donc pour déterminer le coût journalier, nous multiplions le nombre de comprimés, de volumes de suspension buvable ou de sachets pris par jour par le prix public moyen, ensuite le résultat obtenu est divisé par le nombre total de comprimés de volumes de suspension buvable ou de sachets de la spécialité. Le résultat définitif constitue le coût journalier.

$$\text{Coût journalier} = \frac{\text{Nombres de cp ou de volume de suspension buvable ou de sachets par jour} \times \text{prix public}}{\text{Nombre total de comprimé ou de volume de suspension buvable ou de sachets}}$$

cp= comprimés

Exemple2 : Artéfan20/120 mg cp dispersible b/6

Spécialité	Artéfan 20/120mg cp dispersible b/6
Prix public moyen	797 F CFA
Posologie journalière	2 cp par jour
Coût Journalier	$(797 \times 2) / 6 = 265 \text{ F CFA}$

cp= comprimés

b=boîte

Exemple 3 : Artéquin pédiatrique 50/125mg sachets b/ 3

Spécialités	Artéquin pédiatrique 50/125mg sachets b /3
Prix public moyen	4132 F CFA
Posologie journalière	1 sachet par jour
Coût Journalier	$4132/3 = 1377$ F CFA

Exemple 4 : Malacur 90/720mg suspension buvable f/60ml

Spécialités	Malacur® 90/720mg suspension buvable f/60ml
Prix public moyen	4132 F CFA
Posologie journalière	
3,5-5kg	5ml /jour
5-9kg	10ml/jour
9-12kg	15ml/jour
12-17kg	20ml/jour
Coût journalier	
3,5-5kg	$(4132 \times 5)/60 = 344$ F CFA
5-9kg	$(4132 \times 10)/60 = 688$ F CFA
9-12kg	$(4132 \times 15)/60 = 1033$ F CFA
12-17kg	$(4132 \times 20)/60 = 1377$ F CFA

f=flacon

X-2-2-Détermination du coût moyen journalier pour les formes pédiatriques

Le coût moyen journalier des formes pédiatriques résulte de la moyenne des différents coûts journaliers des spécialités des formes pédiatriques retenues au sein de chaque CTA.

XI-Détermination des coûts totaux du traitement et coûts totaux moyens du traitement

XI-1-Détermination des coûts totaux du traitement

Le calcul du coût total du traitement se fait en multipliant le coût journalier par le nombre de jours du traitement. Le nombre de jours de traitement étant de trois jours consécutifs.

Coût total du traitement= coût journalier × nombres de jours de traitement (3 jours)

Exemple 5 : Coartem 80/480mg cp b/6

CTA	Artéméther-Luméfantrine
Coût Journalier	1300 F CFA
Nombre de jours du traitement	3 jours
Coût total du traitement	$1300 \times 3 = 3900 \text{FCFA}$

cp= comprimés
b =boîte

Exemple 6 : Bimalaril 40/240mg cp dispersible b/6

CTA	Artéméther-Luméfantrine
Coût Journalier	797F CFA
Nombre de jours du traitement	3 jours
Coût total du traitement	$797 \times 3 = 2391 \text{FCFA}$

cp= comprimés
b =boîte

XI-2-Détermination des coûts totaux moyens du traitement

Le coût total moyen du traitement résulte de la moyenne des coûts totaux de traitement des spécialités pour une CTA donnée.

XII-Ratio coût- efficacité moyen et analyse minimisation des coûts

Les résultats pharmaco-économiques sont constitués par l'analyse des coûts totaux moyens de traitement des CTA à taux de guérison à 28 jours équivalents et par le ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2^e jour.

Pour chacune des CTA, nous avons procédé à l'analyse minimisation des coûts concernant le taux de guérison à 28 jours équivalent et procédé aux différents calculs de ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2^e jour pour les formes pédiatriques et les formes adultes.

$$\text{Ratio coût-efficacité moyen} = \frac{\text{coût total moyen du traitement}}{\text{taux de clairance parasitaire au 2e jour}}$$

XIII-Analyse des données

Les logiciels SPSS v.20.0 et EPI info v.6 ont servi au traitement des données. Le seuil de significativité était de 5% pour les tests statistiques.

CHAPITRE II :

RESULTATS ET COMMENTAIRES

I-REPNSES CLINIQUES ET PARASITOLOGIQUES

I-1-CTA 1 : Artéméther-Luméfantrine

Tableau VI: Efficacité de la combinaison thérapeutique Artéméther-Luméfantrine

Références	Effectif (n)	Taux de guérison à 28 jours après correction de PCR (%)	Taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour (%)
Touré et al.(Trop Med Int Health.2011) [91]	75	97	100
Faye et al.(Malariajournal.2012)[92]	225	96,9	95,2
Yavo et al.(Malariajournal.2011) [93]	18	98,9	94
Menan et al.(Malariajournal.2011) [94]	197	99	90
Yavo et al.(Malaria Research and Treatment .2015)[95]	146	99,3	81
p (degré de signification)		p>0,20 [#]	p=0,000001*
Taux de réponse retenu		98,22	81

*test de Chi-deux, [#]test de Fischer

I-2--CTA 2 : ARTESUNATE-AMODIAQUINE

Tableau VII: Efficacité de la combinaison thérapeutique Artésunate-Amodiaquine

Références	Effectif (n)	Taux de guérison à 28 jours après correction de PCR (%)	Taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour (%)
Faye et al. (Malaria journal 2012)[92]	241	98,7	98
Yavo et al. (Malaria Research and Treatment 2015)[95]	143	99,3	78
p (degré de signification)		P > 0,80 [#]	P < 0,00001 [#]
Taux de réponse retenu		99	78

[#]test de Fischer

I-3-CTA 3 : ARTESUNATE – MEFLOQUINE

Tableau VIII: Efficacité de la combinaison thérapeutique Artésunate-Méfloquine

Références	Effectif (n)	Taux de guérison à 28 jours après correction de PCR (%)	Taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour (%)
Touré et al.(Trop Med Int Health.2011) [91]	75	99	99
Yavo et al. (J.sci.pharma.biol.2009)[90]	50	100	100
p (degré de signification)		NA	NA
Taux de réponse retenu		99	99

NA : Non Applicable

I-4-CTA 4 : DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE PHOSPHATE

Tableau IX: Efficacité de la combinaison thérapeutique Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate

Références	Effectif (n)	Taux de guérison à 28 jours après correction de PCR (%)	Taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour (%)
Yavo et al. (Malaria journal.2011) [92]	191	99,5	94
Menan et al.(Malaria journal 2011) [94]	206	99	96
p (degré de signification)		P > 0,80 [#]	P = 0,38*
Taux de réponse retenu		99,25	95

*test de Chi-deux,

[#]test de Fischer

Les taux de guérison à 28 jours et taux de clairance parasitaire au 2^e jour ont été choisis en fonction de la variation statistique du degré de signification(p). Si la différence était non statistiquement significative, le taux choisi était le taux moyen, par contre si celle-ci était statistiquement significative, le taux choisi était le plus récent.

Tableau X: tableau récapitulatif des paramètres de réponses cliniques et parasitologiques

Combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine	Taux de guérison à 28 jours (%)	Taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour (%)
Artéméther-Luméfantrine	98,22	81
Artésunate-Amodiaquine	99	78
Artésunate-Méfloquine	99	99
Dihydroartémisinine-Pipéraquine	99,25	95

Nous avons considéré que les quatre CTA sont équivalents en termes de taux de guérison à 28 jours parce que les taux étaient tous supérieurs à 95%. De ce fait l'analyse pharmaco-économique relative à cette réponse thérapeutique a été de type minimisation de coût.

En considérant, le critère d'efficacité intermédiaire relatif au taux de clairance parasitaire au 2^e jour, nous avons effectué une analyse coût-efficacité.

II-CTA RECENSÉES

A l'issu de notre étude, nous avons pu recenser 124 spécialités regroupées par CTA (**tableau XI**). Par la suite, les différentes spécialités ont été regroupées selon les formes pédiatriques et les formes adultes au sein de chaque CTA (**tableau XII**).

Tableau XI: Répartition des spécialités par CTA

Combinaison thérapeutique à base de dérivés d'artémisinine	N(%)
Artéméther-Luméfantrine	89 (71,77%)
Artésunate-Amodiaquine	26 (20,96%)
Artésunate-Méfloquine	3 (2,41%)
Dihydroartémisinine-Pipéraquine phosphate	6 (4,83%)
Total	124(100%)

Les CTA ayant le plus grand nombre de spécialités enregistrées étaient l'Artéméther-Luméfantrine (71,77%) et l'Artésunate-Amodiaquine (20,96%).

Tableau XII: Répartition des spécialités thérapeutiques en fonction des formes adultes et des formes pédiatriques au sein de chaque combinaison thérapeutique à base des dérivés d'artémisinine

Combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine	Formes adultes	Formes pédiatriques	Total
Artéméther-Luméfantrine,	55(44,36%)	34(27,42%)	89(71,77%)
Artésunate-Amodiaquine,	9(7,26%)	17(13,71%)	26(20,96%)
Artésunate-Méfloquine	1(0,80%)	2(1,61%)	3(2,41%)
Dihydroartémisinine-Pipéraquine Phosphate.	4(3,23%)	2(1,61%)	6(4,83%)
Total	69(55,65%)	55(44,35%)	124(100%)

La CTA ayant le plus grand nombre de spécialités était l'Artéméther-Luméfantrine aussi bien au niveau des formes pédiatriques (27,42%) que des formes adultes (44,36%). Au total 55,65% des spécialités de CTA étaient sous formes adultes et 44,35% sous formes pédiatriques.

III-COÛTS MOYENS JOURNALIERS ET COÛTS TOTAUX MOYENS DU TRAITEMENT ANTIPALUDIQUE A BASE DE CTA

III-1.CTA 1 : Artéméther-Luméfantrine

Tableau XIII: coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artéméther-Luméfantrine pour les enfants en officine privée de pharmacie

Artéméther-Luméfantrine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Poudre pour suspension buvable 180/1080mg en flacon de 60 ml (5-8kg)	473,00±88,06	1419,00±264,20
Poudre pour suspension buvable 180/1080mg en flacon de 60 ml (9-12kg)	709,61 ±132,17	2129±382,20
Poudre pour suspension buvable 180/1080mg en flacon de 60 ml (13-15kg)	946,30 ±176,11	2838,92±528,69
Poudre pour suspension buvable 20/120 mg en sachet boîte /6 (5-14kg)	721,5 ±380,33	2165±1141
Comprimés dispersible 20/120 mg boîte de 6 cp (5-14 kg)	320,16 ± 101,06	960,66±303,19
Comprimés 20/120 mg boîte de 12 cp (15-24kg)	593,33 ± 94,00	1783,00±282,00
Comprimés 40/240 mg boîte de 6 cp(15-24kg)	595,26 ± 105,21	1785,8±315,63
Poudre pour suspension buvable 40mg/240mg enfant sp/30ml (15-24kg)	881,66 ± 0,00	2645,00±0,00
Poudre pour suspension buvable 60mg/360mg f/120ml (25-34 kg)	914,00±0,00	2742,00±0,00
Comprimés 60/360 mg boîte de 6 cp (25-34kg)	622,33±86,58	1868,00±659,74
Poudre pour suspension buvable 320/2160 mg flacon/120ml (25-34kg)	2274,66±0,00	6824,00±0
Total	685,71±320,02	2057,23±960,10

Pour les formes pédiatriques des spécialités à base d'Artéméther-Luméfantrine, le coût moyen journalier était de 685,71FCFA et le coût total moyen du traitement était de 2057,23FCFA.

Tableau XIV: coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artéméther-Luméfantrine pour adulte en officine privée de pharmacie

Artéméther-Luméfantrine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Comprimés 20/120 mg boîte de 24 cp	952 ± 163,35	2855 ± 499,06
Comprimés 40/240 mg boîte de 12 cp	952 ± 129,35	2857 ± 388,05
Comprimés 80/480 mg boîte de 6 cp	945 ± 119,89	2834 ± 359,67
Gélules 80/480 mg boîte de 6 gélules	1135± 0,00	3407,00 ± 0,00
Total	952,52± 141,91	2857,56 ± 425,73

Pour les formes adultes des spécialités à base d'Artéméther-Luméfantrine, le coût moyen journalier était de 952,52FCFA et le coût total moyen du traitement était de 2857,56FCFA.

II-2.CTA 2 : Artésunate-Amodiaquine

Tableau XV: coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate-Amodiaquine pour les enfants en officine privée de pharmacie

Artésunate Amodiaquine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Artesunate poudre pour suspension 25mg et Amodiaquine suspension buvable 75 mg pour 5 ml f/30ml (4,5 a 8kg)	968,00±88,00	2903,5±263,5
Artesunate poudre pour suspension 25 et Amodiaquine suspension buvable 50 mg pour 5 ml f/60ml (4,5-8kg)	1050,66±0,00	3152,00±0,00
Comprimés fixe 25mg/67,5mg cp b/3 (4,5-8kg)	550,5±321,5	1651,5±964,5
Comprimés fixe 25mg/67,5mg poudre sachets b/3 (4,5-8kg)	578,33 ± 0,00	1735,00±0,00
Comprimés fixe dose 50mg/135mg cp b/3 (9-17kg)	612 ,00± 347,00	1837,00±1040,00
Poudre pour suspension buvable 50/150 mg Sachet boîte/ (3+3) (9-17kg)	753,33±0,00	2260±0,00
Comprimés libre 50/150 mg boîte de (3+3) cp (9-17kg)	1115,00±0,00	3345,00±0,00
Comprimés fixe dose 400 mg (100/300 mg) boîte de 3 cp (18-35kg)	781,33±0,00	2344,00±0,00
Comprimés fixe dose 370 mg (100/270 mg) boîte de 3 cp (18-35kg)	959,49 ±132,5	2878,5 ±398,5
Comprimés libre 100/300 mg boîte de (3+3) cp (18-35 kg)	1105±27,82	3316±83,46
Comprimés libre 50/153 mg boîte de (6+6) cp (18-35kg)	794,00±0,00	2382,00±0,00
Total	860,93±270,13	2571,00±810,38

Pour les formes pédiatriques des spécialités à base d'Artésunate-Amodiaquine, Le coût moyen journalier était de 860,93 FCF et le coût total moyen du traitement était de 2571,00 FCFA.

Tableau XVI: coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate-Amodiaquine pour les adultes en officine privée de pharmacie

Artésunate Amodiaquine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Comprimés fixe dose 400 mg (100/300 mg) boîte de 6 cp	1030,00±26,00	3090,00 ±77,00
Comprimés fixe dose 370 mg (100/270 mg) boîte de 6 cp	998,66±479,46	2997,00±1438,91
Comprimés libre 100/300 mg boîte de (6+6) cp	1275,66±0,00	3827±0,00
Comprimés libre 200/600 mg boîte de (3+3) cp	1611,00±0,00	4833,00±0,00
Comprimés libre 50/153 mg boîte de (12+12) cp	1138,00±0,00	3414±0,00
Gélules 50/125 mg boîte de 12 gélules	1173,66±0,00	3521±0,00
Total	1139,48±336,10	3418,44±1008,31

Pour les formes adultes des spécialités à base d'Artésunate-Amodiaquine, Le coût moyen journalier était de 1139,48FCFA et le coût total moyen du traitement était de 3418,44 FCFA.

III-3.CTA 3 : ARTESUNATE-MEFLOQUINE

Tableau XVII: coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate-Méfloquine pour les enfants en officine privée de pharmacie

Artésunate-Méfloquine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Enfant de 10 à 20 kg Granulés en Stick 50/125 mg boîte 3 stick	1377,00±0,00	4132,00±0,00
Enfant de 20 à 40 kg Comprimés libre 300/375 mg cp boîte de 3+3 cp	1147,00±0,00	3442,00±0,00
Total	1262,00±115,00	3787,00±345,00

Pour les formes pédiatriques des spécialités à base d'Artésunate-Méfloquine, le coût moyen journalier était de 1262 FCFA et le coût total moyen du traitement était de 3787FCFA.

Tableau XVIII: coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base d'Artésunate- Méfloquine pour les adultes en officine privée de pharmacie

Artésunate-Méfloquine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Comprimés libre 600/750 mg boîte de 3+3 cp	1515,00 ± 0,00	4546,00 ± 0,00
Total	1515,00 ± 0,00	4546,00± 0,00

Pour les formes adultes des spécialités à base d'Artésunate-Méfloquine, le coût moyen journalier était de 1515 FCFA et le coût total moyen du traitement était de 4546 FCFA.

III-4.CTA 4 : DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE PHOSPHATE

Tableau XIX: Les coûts moyens journaliers et les coûts totaux moyens du traitement à base de Dihydroartémisinine Pipéraquline-phosphate pour les enfants en officine privée de pharmacie

Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
90mg/720mg suspension buvable f /60ml (3,5-5kg)	344,33±0,00	1032,99±0,00
90mg/720mg suspension buvable f/60ml (5-9kg)	688,66±0,00	2065,98±0,00
90mg/720mg suspension buvable f/60ml (9-12kg)	1032,99±0,00	3098,97±0,00
90mg/720mg suspension buvable f/60ml (12-17kg)	1377,33±0,00	4132,00±0,00
15mg/120mg sachets b/8(3,5-9kg)	325,25±0,00	650,5±0,00
15mg/120mg sachets b/8(10-14kg)	650,5±0,00	1301,2±0,00
15mg/120mg sachets b/8(15-17kg)	975,75±0,00	1951,5±0,00
15mg/120mg sachets b/8(18-24kg)	1301,00±0,00	2602,00±0,00
Total	836,97± 375,24	2104,39± 1077,27

Pour les formes pédiatriques des spécialités à base de Dihydroartémisinine-Pipéraquline-Phosphate, le coût moyen journalier était de 836,97 FCFA et le coût total moyen du traitement était de 2104,39 FCFA

Tableau XX: coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement à base de Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate pour les adultes en officine privée de pharmacie

Dihydroartémisinine- Pipéraquline phosphate	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
40mg/320mg gélules b/9	1560±0,00	4682±0,00
40mg/320mg comprimés b/9	1553±231,56	4659±694,26
Total	1554,75±200,56	4664,75±601,33

Pour les formes adultes des spécialités à base de Dihydroartémisinine- Pipéraquline- Phosphate, le coût moyen journalier était de 1554,75FCFA et le coût total moyen du traitement était de 4664,75FCFA.

Tableau XXI: récapitulatif des coûts moyens journalier et coûts totaux moyens du traitement des formes pédiatriques de chaque CTA

Combinaisons thérapeutiques à base des dérivés d'artémisinine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Artéméther-Luméfantine	685,71± 320,02	2057,23±960,10
Artésunate Amodiaquine	860,93 ± 270,13	2571,00 ± 810,38
Artésunate-Méfloquine	1262,00 ± 115,00	3787,00 ± 345,00
Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate	836,97± 375,24	2104,39± 1077,27

Pour les formes pédiatriques, les coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement les moins élevés étaient ceux de l'Artéméther-Luméfantine avec respectivement 685,71 FCFA et 2057,53FCFA.

Les coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement les plus élevés étaient ceux de l'Artésunate-Méfloquine avec respectivement 1262,00FCFA et 3787FCFA.

Tableau XXII: récapitulatif des coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement des formes adultes pour chaque CTA

Combinaison thérapeutiques à base des dérivés d'artémisinine	Coût moyen Journalier (FCFA)	Coût total moyen du traitement (FCFA)
Artéméther-Luméfantrine	952,52±141,91	2857,56± 425,73
Artésunate Amodiaquine	1139,48 ± 336,10	3418,44± 1008,00
Artésunate-Méfloquine	1515,00 ± 0,00	4546,00 ± 0,00
Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate	1554,75± 200,56	4664,75 ± 601,33

Pour les formes adultes, les coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement les moins élevés étaient ceux de l'Artéméther-Luméfantrine avec respectivement 952,52 FCFA et 2857,56FCFA.

Les coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement les plus élevés étaient ceux de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate avec respectivement 1554,75FCFA et 4664,75FCFA.

IV-ANALYSE PHARMACO-ECONOMIQUE SELON LES PARAMETRES CLINIQUES ET PARASITOLOGIQUES (taux de guérison à 28 jours équivalents, taux de clairance parasitaire au 2^e jour)

IV-1.- Analyse de coût total moyen du traitement des CTA à taux de guérison à 28 jours équivalents

Tableau XXIII: Analyse de coût total moyen du traitement des CTA à taux de guérison à 28 jours équivalents pour les formes pédiatriques

CTA	Coût total moyen du traitement (FCFA)	Taux de guérison à 28 jours équivalents après correction de PCR (%)
Artéméther Luméfantrine	2057,23	98,22
Artésunate Amodiaquine	2571,00	99
Artésunate Méfloquine	3787,00	99
Dihydroartémisinine Pipéraquline Phosphate	2104,00	99,25

Considérant le taux de guérison à 28 jours équivalents, parmi les combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine pour les formes pédiatriques, le traitement le moins coûteux était avec l'association Artéméther-Luméfantrine avec un coût total moyen de traitement de 2057,23 FCFA et le plus coûteux était avec l'association Artésunate-Méfloquine avec un coût total moyen de traitement de 3787,00 FCFA.

Tableau XXIV: Analyse de coût total moyen du traitement des CTA à taux de guérison équivalents pour les formes adultes

CTA	coût total moyen du traitement (FCFA)	Taux de guérison à 28 jours équivalents après correction de PCR (%)
Artéméther Luméfantrine	2857,56	98,22
Artésunate Amodiaquine	3418,44	99
Artésunate Méfloquine	4546,00	99
Dihydroartémisinine Pipéraquline Phosphate	4664,75	99,25

Considérant le taux de guérison à 28 jours équivalents, parmi les combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine pour les formes adultes, le traitement le moins coûteux était l'association Artéméther-Luméfantrine avec un coût total moyen de traitement de 2857,56 FCFA et le plus coûteux était avec l'association Dihydroartémisinine- Pipéraquline Phosphate avec un coût total moyen de traitement de 4664,75 FCFA.

IV-2.- Ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2^e jour

Tableau XXV: Ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2e jour pour les formes pédiatriques

CTA	COÛT TOTAL MOYEN DU TRAITEMENT (FCFA)	Taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour(%)	RAPPORT COÛT EFFICACITE MOYEN
Artéméther-Luméfantrine	2057,23	81	25,39
Artésunate -Amodiaquine	2571,00	78	32,96
Artésunate-Méfloquine	3787,00	99	38,25
Dihydroartémisinine -Pipéraquline Phosphate	2104,00	95	22,15

Considérant le taux de clairance parasitaire au 2^e jour, parmi les combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine pour les formes pédiatriques, la plus coût-efficace était la Dihydroartémisinine-Pipéraquline- phosphate avec un ratio coût-efficacité moyen de 22,15 et la moins coût-efficace était l'Artésunate-Méfloquine avec un ratio coût-efficacité moyen de 38,25.

Tableau XXVI: Ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2e jour pour les formes adultes

CTA	COÛT TOTAL MOYEN DU TRAITEMENT (FCFA)	Taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour (%)	RAPPORT COÛT EFFICACITE MOYEN
Artéméther Luméfantrine	2857,56	81	35,27
Artésunate Amodiaquine	3418,44	78	43,82
Artésunate Méfloquine	4546,00	99	45,91
Dihydroartémisinine Pipéraquline Phosphate	4664,75	95	49,10

Considérant le taux de clairance parasitaire au 2^e jour, parmi les combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine pour les formes adultes, les plus coût-efficace étaient l'Artéméther-Luméfantrine avec un ratio coût-efficacité moyen 35,27 et l'Artésunate-Amodiaquine avec un ratio coût-efficacité moyen de 43,82 puis la moins coût-efficace était la Dihydroartémisinine-Pipéraquline phosphate avec un ratio coût-efficacité moyen de 49,10.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I-Critique de l'approche méthodologique

I-1.Détermination des réponses thérapeutiques des CTA

La détermination des réponses thérapeutiques a été faite à partir des articles trouvés dans la littérature et concernant les quatre CTA qui ont fait l'objet de notre étude. Des travaux effectués par Mori et al. [96]. sur le ratio coût-efficacité de la Dihydroartémisinine-Pipéraquline comparé à l'Artémether-Luméfantine dans le traitement du paludisme simple chez les enfants à l'hôpital du district en Tanzanie ont également procédé à la revue des articles provenant d'Afrique subsaharienne.

I-2. Les coûts totaux moyens de traitement

Notre étude pharmaco-économique portant sur les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine s'était uniquement intéressée aux coûts directs liés aux CTA enregistrées en Côte d'Ivoire et recommandées selon les directives nationales du PNLN dans la prise en charge du paludisme simple. Les autres coûts directs médicaux et non médicaux notamment : les coûts des examens biologiques (TDR, goutte épaisse et/ou frottis sanguin), les frais de transport, les coûts des médicaments adjuvants (antalgiques, antianémiques etc.), les frais de consultation générés par la maladie n'ont pas été pris en compte contrairement aux autres études menées sur les coûts directs du paludisme [97-99].

En outre, les prix des spécialités des CTA qui ont été valorisés sont ceux qui étaient appliqués dans les officines privées de pharmacie en 2015. Les prix n'ont pas été actualisés.

Dans les établissements sanitaires publics, les CTA sont données gratuitement aux patients après confirmation du paludisme par un examen biologique (TDR positif ou goutte épaisse et/ou frottis sanguin positif).Cependant, une grande partie de la population se soigne dans le secteur privé[100]. Il ressort de

l'analyse des comptes nationaux de la santé de 2013 que les dépenses nationales de santé sont passées de 779,4 milliards de FCFA en 2010 à 857,7 milliards en 2013. Les dépenses courantes de santé représentaient 89,77% des dépenses nationales de santé [100].

En outre, dans les comptes nationaux 2013, il est encore mentionné que la distribution des dépenses courantes de santé en pourcentage par prestation de soins de santé et par pathologie représentaient respectivement 36,81% pour les pharmacies privées et 27,39% attribué au paludisme constituant la première cause de morbidité et de mortalité en Côte d'Ivoire. Aussi le secteur privé, principalement les ménages mobilisent la plus importante part des fonds dans le système de santé. En effet, les ménages contribuent à 57,89% des dépenses courantes de santé sur 71,50% qu'endosse le secteur privé [100]. Par conséquent, au vu de ce qui précède nous pourrions dire que les populations s'approvisionneraient en médicaments notamment en antipaludiques (CTA) plus dans le secteur privé (officines privées de pharmacies) que dans le secteur public (établissements sanitaires publiques). D'où notre choix de prendre en compte les prix des CTA appliqués dans les officines privées de pharmacie.

I-3-Répartition des spécialités par CTA

Au cours de notre étude pharmaco-économique, nous avons pu recenser 124 spécialités de combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine. Nous avons réparti les spécialités au sein de chaque CTA selon les formes pédiatriques et les formes adultes. Parmi les 124 spécialités recensées, les CTA qui sont recommandées en première intention dans les directives nationales du PNLP enregistraient le plus grand nombre de spécialités avec 89(71,77%) spécialités pour l'Artémether-Luméfantrine et 26 spécialités (20,96%) pour l'Artésunate-Amodiaquine. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces combinaisons ont fait l'objet de plusieurs études menées en Afrique de l'ouest

plus particulièrement en Côte d'Ivoire et se sont révélées très efficaces et bien tolérées [101-104].

II-Analyse de minimisation des coûts

Notre analyse de minimisation des coûts avait consisté à analyser les coûts totaux moyens de traitement aussi bien au niveau des formes pédiatriques que des formes adultes pour chacune des CTA faisant l'objet de notre étude. Toute cette analyse a été faite en considérant que les quatre CTA étaient équivalents en termes de taux de guérison à 28 jours.

Ainsi à taux de guérison à 28 jours équivalents, l'association Artéméther-Luméfantrine était la moins coûteuse aussi bien au niveau des formes pédiatriques que des formes adultes avec respectivement 2057,23FCFA et 2857,56FCFA. Le fait que l'association Artéméther-Luméfantrine était la moins coûteuse pourrait s'expliquer par le plus grand nombre de médicaments génériques qui ont été enregistrées au sein de cette CTA.

Par contre et toujours à taux de guérison à 28 jours équivalents, l'association Artésunate-Méfloquine était la plus coûteuse au niveau des formes pédiatriques avec 3787,00FCFA. Elle était la plus coûteuse pourrait être le fait qu'il y ait une seule spécialité enregistrée. Elle aurait pu être moins coûteuse si elle enregistrerait plus de médicaments génériques. Quant au niveau des formes adultes, la plus coûteuse était l'association Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate avec 4664,75 FCFA.

III- Ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2^e jour

Notre étude pharmaco-économique considérant le critère d'efficacité intermédiaire relatif au taux de clairance parasitaire au 2^e jour a été effectuée selon une analyse coût-efficacité. Cette analyse a été effectuée pour les formes pédiatriques que pour les formes adultes pour chacune des CTA.

Ainsi, la plus coût-efficace était la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate concernant les formes pédiatriques avec un ratio coût-efficacité de 22,15. Mori et al. avait également conclu que la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate était la plus cout-efficace ; ce fut lors d'une analyse coût-efficacité comparant la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate à l'Artéméther-Luméfantrine pour le traitement du paludisme simple chez les enfants de l'hôpital du district en Tanzanie [96].Pfeil et al. ont également aboutit à la même conclusion lors d'une analyse coût-efficacité comparant la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate à l'Artéméther-Luméfantrine dans le traitement de première ligne du paludisme simple chez les enfants africains [105]. Cependant, l'expression de leurs résultats différait des nôtres. En effet, ceux-ci ont effectué un ratio coût-efficacité différentiel s'exprimant en DALY's autrement dit en années de vie perdues ; par contre dans notre étude, nous avons procédé à la détermination du ratio coût- efficacité moyen et celui-ci n'était pas exprimé dans une unité particulière.

Contrairement aux formes pédiatriques, la CTA la plus coût- efficace chez les formes adultes était l'Artéméther-Luméfantrine avec un ratio coût-efficacité de 35,27.La moins coût-efficace était l'Artésunate-Méfloquine aussi bien au niveau des formes pédiatriques que des formes adultes avec des ratios coût-efficacité respectifs de 38, 25 et de 49,10.Concernant le ratio coût-efficacité au niveau des formes adultes nous n'avons pas pu disposer d'articles pertinents pour argumenter et comparer nos résultats .

En effet, il n'y avait pas eu d'études antérieures à la nôtre .Ainsi, notre travail constitue une étude princeps et une ouverture sur d'éventuelles études pharmaco-économiques sur le paludisme concernant l'analyse coût-efficacité.

CONCLUSION

L'étude pharmaco-économique des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine dans le paludisme simple que nous avons mené, nous a permis d'atteindre les objectifs que nous nous étions fixés car nous avons pu tirer les éléments suivants:

- Les différentes réponses thérapeutiques des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine dans le paludisme selon la littérature.
- Les coûts liés à l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine dans le paludisme.
- L'analyse de minimisation des coûts à taux de guérison à 28 jours équivalents et le ratio coût-efficacité moyen des CTA.

Notre analyse pharmaco-économique nous a permis de comparer ces différentes CTA les unes par rapport aux autres du point de vue coût et efficacité. En effet, nous avons pu constater que l'association Artéméther-Luméfantrine était la moins coûteuse aussi bien pour les formes pédiatriques que pour les formes adultes selon le taux de guérison à 28 jours équivalents ; puis les plus coût-efficace étaient la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate, l'Artéméther-Luméfantrine et l'Artésunate-Amodiaquine respectivement pour les formes pédiatriques et les formes adultes selon le taux de clairance parasitaire au 2^e jour.

Les CTA recommandées par le PNLP étaient toutes pratiquement équivalentes du point de vue efficacité mais du point de vue coût, l'Artéméther-Luméfantrine était malheureusement la seule moins chère. Face à ce constat, nous pourrions dire qu'il y aurait encore beaucoup d'efforts à fournir pour que toutes les CTA les moins chères soient accessibles à la population en particulier les plus défavorisées.

Notre espoir est que ce travail soit une contribution en vue de l'aide à la décision dans le choix des CTA dans les prochaines directives nationales du Programme National de lutte contre le Paludisme pour une prise en charge efficiente du paludisme simple.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, il nous paraît opportun, dans le but d'apporter notre contribution à la prise en charge efficiente du paludisme simple, de faire les recommandations suivantes :

➤ **AU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME**

- Initier des études pharmaco-économiques pour l'élaboration des prochaines directives nationales de prise en charge du paludisme simple.
- Recenser chaque année les spécialités et les prix des CTA pour avoir une vision des différents coûts moyens de traitement.
- Mener des actions pour la réduction des prix des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine dans le secteur privé.

➤ **AUX PHARMACIENS**

- Conseiller les CTA les plus moins chères aux populations.
- Conseiller les CTA en commençant par celles qui sont recommandées en première intention par le PNLP.

➤ **AUX MEDECINS**

- Réaliser d'un test de diagnostic rapide (TDR) de paludisme devant tout état fébrile.
- Prescrire les CTA les moins chères aux populations.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Anglaret X, Montier E.** Maladies Infectieuses: paludisme. 3^{ème} éd. Paris : Estem, 2000. 291p.
2. **OMS.Paludisme.** Aide-mémoire, décembre 2016. Disponibles sur: <http://www.who.int/factsheets/fs094/fr/>. (Consulté le 27 Février 2017).
3. **Nouveau groupe scientifique sur le paludisme pendant la grossesse.** Disponible sur: <http://wwarm.org/fr/actualite/nouveau-groupe-scientifique-sur-le-paludisme-pendant-la-grossesse>. (consulté le 25 avril 2017).
4. **Programme National de Lutte contre le Paludisme(PNLP)**, Cote d'Ivoire, révision mai 2013 des directives de février 2008 : Directives Nationales de prise en charge du paludisme.
5. **Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR** .Epidemiology of drug resistant malaria. Lancet Infect Dis 2002;2(4):209-18.
6. **Dossou-yovo J, Ouattara A, Doannio JMC, Rivière E, Chauvancy G, et Meunier JY.** Aspects du paludisme dans un village humide de Côte d'Ivoire. Med Trop. 1994;54:331-6.
7. **Djaman A, Leonardo K, et Mazabraud A.** Mise en place d'un système de surveillance de la chimiorésistance de Plasmodium falciparum à Yopougon (Abidjan): étude in vivo de la sensibilité à la chloroquine et évaluation de la résistance à la pyriméthamine après analyse de la mutation ponctuelle du gène de la dihydrolate réductase. Cahiers d'études et de recherches francophones/ Santé. 2003;12(4):363-7.
8. **Adou-bryn KD, Memain SD, Ouhon J, Assoumou A et Koné M** .Étude de la sensibilité de Plasmodium falciparum à la chloroquine à Man (Ouest de la Côte-d'Ivoire). Médecine et maladies infectieuses. 1999; 29(7): 476-79.

9.Pénali K L. et Koné M. Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple dû à Plasmodium falciparum chez les enfants du dispensaire de San Pedro en Côte d'Ivoire. Bull Soc Pathol Exot.2004; 97(2):129-130.

10.Adou-bryn KD, Krelo K, Akoussi CFG, Boni NMC, Yapo CG , Pénali K L et al. Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple dû à Plasmodium falciparum des consultants hospitaliers dans le centre de la Côte d'Ivoire (1997-2000). Bull Soc Pathol Exot, 2002; 95(4): 262-264.

11.Adjetey TAK,Affoumou GB,Loukou DDA,Nebavi NGF,Barro Kiki P,Menan EIH et al. Évaluation de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine versus amodiaquine dans le traitement du paludisme simple à Abié, Côte-d'Ivoire. Bulletin de la Société de pathologie exotique.2005; 98(3):193-196.

12.World Health Organization:les combinaisons thérapeutiques antipaludiques :Rapport d'une consultation technique de l'OMS. Geneva : WHO/CDS/RBW2001.35 ;2001.

13.Bhattarai A, Ali AS, Kachur SP, Mårtensson A, Abbas AK , Khatib R et al.Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide treated nets on malaria burden in Zanzibar. PLoS Med 2007; 4(11):309.

14.Muheki CZ, McIntyre D et, Barnes KI. Artemisinin-based combination therapy reduces expenditure on malaria treatment in KwaZulu Natal, South Africa. Trop Med Int Health 2004; 9(9):959-66.

15.Nosten F, van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway K, Brockman A et al.Effects of artesunate mefloquine combination on incidence of Plasmodium falciparum malaria and mefloquine resistance in Western Thailand: a prospective study. The Lancet 2000; 356(9226):297-302.

16.Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, et Garner P. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. Cochrane Database Syst Rev 2009;8(3):74-83.

17.OMS. Efficacité des médicaments antipaludiques. Disponible sur : www.who.int/malaria/areas/treatment/drug_efficacy/fr/ (consulté le 27/11/2015).

18.OMS.Rapport sur le paludisme dans le monde en 2014.Disponible sur: http://www.who.int/malaria/publications/world_Malaria_report_2014/en/ (consulté le 18/04/2017).

19.OMS. Plan d'action mondial contre le paludisme(Global Malaria Action Plan).Génève,2010.

20.Faye A, N'Diaye P, Diagne-Camara M, Ousseynou B,Issa W,Mayassine D et al. Evaluation économique des tests de diagnostic rapide dans le traitement du paludisme.Santé publique.2010;6(22):617-23.

21.World health organisation.Factsheet N°134.Tradional Medicine.Geneva,Switzerland:WHO Press;2008.

22.Gallup JL,Sachs JD.The economic burden of malaria. American Journal of Tropical Medecine and Hygiene.2001; 64(1-2):85-96.

23.Aperçu de la stratégie de coopération avec la Côte d'Ivoire, mai 2013.Disponible sur: [http:// www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccsbrief.civ.fr.pdf](http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccsbrief.civ.fr.pdf). (consulté le 05/05/2015).

24.Marando N et Bussièrès JF. Services cliniques et soins pharmaceutiques. De l'apothicaire au spécialiste. Montréal; APES;2011;400-47.

25.Bedouch P. Diffusion de bonnes pratiques de prescription: modélisation des interventions pharmaceutiques.[Thèse de pharmacie].[Lyon]: Université Claude Bernard-Lyon1;2008.189p.

26.Gibaud S. Introduction à la pharmacie clinique. www.pharmclin.uhp-nancy.fr/gibaudcours/CM1%20Intro%20a%234p.(consulté le 25/11/2015).

27.Miller RR. History of clinical pharmacy and clinical pharmacology. *Journal of clinical pharmacology* 1981 ; 21 : 195-97.

28.Anne Spinewine.Pharmacie clinique...Pourquoi ? Comment ? n°54 ; Juin 2007.Disponible sur : [http ://www. Groupechercheactionsante.com/ :pharmacie_clinique.htm](http://www.Groupechercheactionsante.com/pharmacie_clinique.htm) (Consulté le 25/11/2015).

29.Contributeurs à Wikipédia. Pharmacie clinique, Wikipédia, l'encyclopédie libre. Disponible sur :[http://fr. wikipedia.org/w/index .php? title=Pharmacie_clinique&oldid=94149433](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pharmacie_clinique&oldid=94149433)(Consulté le 24 décembre 2015).

30.Bonnapry P. Assistance pharmaceutique et pharmacie clinique;Bamako, Mali, avril 2010;14p.

31.Martini M. Amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients et des pratiques professionnelles pharmaceutiques / la qualité de l'analyse pharmaceutique des traitements médicamenteux au centre hospitalier de Lunéville.[Thèse de pharmacie]. [Nancy1] :Université Henri Poincaré: 2010.85p.

32.ANEPC.Guide pédagogique des fonctions hospitalières de pharmacie clinique.Disponible sur : [http://www.anepc.org/index.php/ressources /guide-de-letudiant/](http://www.anepc.org/index.php/ressources/guide-de-letudiant/), (Consulté le 3décembre 2015).

33.Gimenez F.Pharmacie clinique et thérapeutique, 3^{ème} édition.Paris : Elsevier Masson; 2008.1308p.

- 34. Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B et al.** Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci.* 2006;(28):181-88.
- 35. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JJ et al.** Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999; 282(3):267-70.
- 36. Haig GM, et Kiser LA.** Effect of pharmacist participation on a medical team on costs, charges, and length of stay. *Am J Hosp Pharm.* 1991;48(7):1457-1462.
- 37. Bond CA, et Raehl CL.** Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(4):481-493.
- 38. Nester TM, et Hale LS.** Effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in promoting patient safety. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;59(22)2221-2225.
- 39. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Machesano R, et Etchells EE.** Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ.* 2005;173(5):510-15.
- 40. Baudrant M, Calop N, Allenet B.** L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concept et méthodes. In: Gimenez F, Calop J, Limat S, Fernandez C, editors. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 1274-87.
- 41. Bolas H, Brookes K, Scott M et al.** Evaluation of a hospital based community liaison pharmacy service in Northern Ireland. *Pharm World Sci* 2004; 26:114-20.

- 42. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC et al.** Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med* 2006; 166:565-71.
- 43. Barber ND, Batty R, Ridout DA.** Predicting the rate of physician accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:397-405.
- 44. Beresniac A, Bouvenot G.** De l'intérêt de la Pharmacoéconomie. *La presse médicale.* 2000; 29(23):1299-1301.
- 45. Kanis JA, Hiligsmann M.** The application of health technology assessment in osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014 déc; 28(6):895-910.
- 46. Crochand-Lacour A, Lelorier J.** Introduction à la pharmaco-économie. Les presses de l'Université de Montréal, 2000.
- 47. Belii A, Cobaletchi S, Casian V.** Les aspects pharmaco-économiques dans la gestion de la douleur péri opératoire. *Annales françaises d'Anesthésie et de réanimation.* 2012 janv;31(1) : 60-66.
- 48. Crochand-Lacour, Anne et Jacques Lelorier.** Introduction à la Pharmaco-économie. Montréal: les Presses de l'Université de Montréal. 2011.94p.
- 49. HAS.** Choix Méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis: Collège de la haute autorité de santé 2011.82p.
- 50. Zambrowski J.** Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2000 ; 19(5) : 430–435.

51.Leverve X, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M,Cano N,Barnoud D et al. Traité de nutrition artificielle de l'adulte.Paris:Société Francophone de nutrition entérale et parentérale;2001.277p.

52. Trask, L. Pharmacoeconomics: principes, methodes, and applications .in:Joseph T, Robert L, Gary C,Gary R, Wells B, Posey M.editors .Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach.8e edition.Chine. The McGraw-Hill Companies; 2011. 146-158p.

53. Maravic M, Daurès J-P, Sany J. L'évaluation médico-économique en rhumatologie : application à la polyarthrite rhumatoïde. 2002; 69(9): 843-849.

54.Trask S. Pharmacoeconomics: principles, methods, and applications. *The McGraw-Hill Companies, Inc*, 2011, p: 15. Disponible sur : www.mhprofessional.com. (consulté le 5 décembre 2015).

55.Woronoff-Lemsi M-C, Limat S, Husson M-C. Approche pharmaco-économique:évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. *Pharmaco-économie*. 2000;21:40-51.

56. Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Limat S, Deconinck E, Morel P, Cahn JY. Cost comparative study of autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow transplantations for non-Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20(11):975-982.

57.Hartmann O, Le Coroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas :hematologic recovery and costs. *Ann Intern Med* 1997; 126 : 600-607.

- 58. Uyl-de Groot CA, Richel DJ, et Rutten FFH.** Peripheral blood progenitor cell transplantation mobilised by r-metHu G-CSF (filgrastim); a less costly alternative to autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* .1994 ; 30 : 1631-1635.
- 59. Bennett CL, George SL, Vose JM, Nemunaitis JJ, et Armitage JL, Armitage JO, et al.** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct therapy in relapsed lymphoid malignancy : implications for economic analyses of phase III clinical trials. *Stem Cells*. 1995 ; 13 : 414-420.
- 60. Leverage X, Cosnes J, Erny P, Hasselmann M.** Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Édition Springer, 2001.
- 61. Auer R, Rodondi N, Aujesky D.** Études coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Rev Med suisse*. 2009 ; 5 : 2402-2408.
- 62. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, et Weinstein MC.** Cost-Effectiveness in health and medicine. New-York : Oxford University Press, 1996.
- 63. Solberg LI, Maciosek MV, Edwards NM, Khanchandani HS, et Goodman MJ.** Repeated tobacco-use screening and intervention in clinical practice: Health impact and costeffectiveness. *Am J Prev Med* 2006; 31: 62-71.
- 64. Drummond M.F, O'Brien B.J, Stoddart G.L, et Torrance G.W.** Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé .2nd ed. Paris: Economica; 1998.336 p.
- 65. Fagnoni P.** Dossier : La Pharmacoéconomie. *Le Moniteur Hospitalier*, mai 2012, n°246, p.17-28.
- 66. Wertheimer A.** Pharmacoeconomics. *Business Briefing:Pharmagenerics*, 2003, p: 7.

67. Cox F. History of human parasitology. Clin. Microbial Rev. 2001; 15 (4):594-612.

68. Paludisme. Une maladie parasitaire-inserm. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/hematiques/immunologie-infectiologie-microbiologie/dossier-d-informations/paludisme>.

69. Center for disease control and prevention. Cycle évolutif du *Plasmodium*, <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx> (consulté le 25/11/2015).

70. Bourée P. Paludisme: maladie tropicale. Paris: Masson; 1987. p.81-92.

71. Ambroise-Thomas P. Physiopathologie, réceptivité, résistance innée du paludisme. Paris : Editions Marketing - Ellipses/Aupelf ; 1991. P 60-62. 1991. P 60-62.

72. Siala E, Ben Abdallah R, Bouratbine A, et Aoun K. Actualités du diagnostic biologique du paludisme. Revue Tunisienne d'Infectiologie. 2010; 4: 5 – 9.

73. World Health Organization Geneva. Severe falciparum malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Geneva: WHO; 2000. 94p.

74. Pilly E. Halofantrine. Medqual 2006, 20ème Edition. Disponible sur: www.Theriaque.org. (Consulté le 25/11/2015).

75. Aubry P, Gaüzère B. Le paludisme. France : Université de Bordeaux; 2010. disponible sur : [http:// www. medecinetropicale. Free.fr/enseignement.html](http://www.medecinetropicale.free.fr/enseignement.html). (Consulté le 19 février 2017)

- 76. Association Française des enseignements de parasitologie et mycologie.** Paludisme.France: Université Médicale Virtuelle Francophone;2014.Disponible sur : <http://www.campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>. (Consulté le 19 février 2017).
- 77. Danis M.** Symptomatology.In: Danis M., Mouchet J, editors.Paludisme . Paris: Editions Marketing Ellipses/AUPELF: 1991. p. 87-99.
- 78. Danis M .**Paludisme.In.Caumes E,Danis M,Richard-lenoble P, Buégué P, Touze JE, Kéroutan D,editors.Medecine Tropicale.6^e édition. Barcelone : Lavoisier;2012.1279p.
- 79. Brenier-Pinchart MP, Pinel C, Grillot R, et Ambroise-Thomas P.** Le diagnostic du paludisme dans les régions non endémiques : valeur, limites et complémentarité des méthodes actuelles. Annales de Biologie Clinique. 2000; 58 (3): 310-316.
- 80. Mens PF, Schoone GJ, Kager PA et al.**Detection and identification of human Plasmodium species with real-time quantitative nucleic acid sequence-based amplification. Malaria Journal. 2006;5 (80):1475-2875.
- 81. Deluol A M, Levillayer H,et Poirot J L.** Diagnostic du paludisme, hôpital SaintAntoine,Paris. Disponible sur : [http:// document.ledamed.org/IMG/html/doc-10811.htm](http://document.ledamed.org/IMG/html/doc-10811.htm). (Consulté le 19/12/2015).
- 82.Organisation Mondiale de la Santé.** Comment utiliser les tests de diagnostiques rapides du paludisme.Génève : OMS; 2008. 35p.
- 83.Assétou Djiré M.** Etude des antipaludiques utilisés dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de septembre 2008 à février 2009.[Thèse de pharmacie].[Bamako]:Université de Bamako;2009.79p.

- 84. Techniques** . Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25064 A10, 11-1990, 12p.
- 85. Coulibaly O** .Contrôle de Qualité de deux Antipaludiques : Chloroquine et L'association Sulfadoxine/Pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé. [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]: Université de Bamako; 1998. 95 p.
- 86. Warhurst DC**. Antimalarial drugs. An update. *Drugs*.1987; 33(1) 50-65.
- 87. Institut de médecine et d'épidémiologie appliquée**.Classification des antipaludiques. Memento final paludisme.Paris: IMEA; 2008. 28p.
- 88.Ministère De La Sante Publique Et De La Lutte Contre Le Sida (Côte d'Ivoire)** *Arrêté N° 144/ MSHP /CAB/ du 27 septembre 2010, modifiant l'arrêté N° 024/CAB/MSHP du 12 janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'ivoire.*
- 89.Malan KA,Yayo SO,Sié KH,Manouan Y et Hodjo D**.Guide Ivoirien du médicament.1^e édition .Abidjan:DPML,2016.398p.
- 90.Yavo W, Menan H, Touré OA, Kiki Barro CP, Vangah-Bosson H,Djohan V et al**.Efficacité et tolérance de l'association artéssunate-méfloquine dans le traitement du paludisme simple..*J.sci.pharma.biol*.2009;10(1) :50-57.
- 91.Offianan AT, Menan GK , Yapi JD, Ako AAB, Khali D ,Gomez OG et al**. Artesunate/mefloquine paediatric formulation vs. artemether/ lumefantrine for the treatment of uncomplicated plasmodium falciparum in Anonkoua Kouté, Côte d'ivoire .*Trop Med Int Health*. 2011;16(3):290-297.
- 92. Faye B, Kuété T, Kiki Barro CP, Tine RC,Nkoa T, N'diaye A et al**.Multicentre study evaluating the inferiority of the new paediatric formulation of artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine for the management of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in children in Cameroon,Ivory Coast and Senegal. *Malaria Journal* .2012; 11:433.

- 93. Yavo W, Faye B, Kuété T, Djohan V, Oga A, Kassi R et al.** Multicentre assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-saharan Africa. *Malaria Journal*. 2011;10: 198.
- 94. Menan H, Faye O, Same Ekobo A, Oga AS, Faye B, Kiki Barro CP et al.** Comparative study of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine-trimethoprim versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon, Ivory Coast and Senegal. *Malaria Journal*. 2011;10: 185.
- 95. Yavo W, Konaté A, Kondo FK, Djohan V, Angora KE, Kiki Barro CP et al.** Efficacy and safety of artesunate-amodiaquine versus artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sentinel sites across Côte d'Ivoire. *Malaria research and treatment*. 2015; 2015: 878132.
- 96. Mori AT, Ngalesoni F, Norheim OF et al.** Cost-effectiveness of dihydroartemisinin-piperaquine compared with artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in children at a district hospital in Tanzania. *Malaria Journal*. 2014; 13:363.
- 97. Guiguemdé TR, Coulibaly N, Coulibaly OS, Ouedraogo JB, et Gbary AR.** Esquisse d'une méthode du coût économique chiffré des accès palustres. *Trop Med Int Health* 1997; 2((7)646-653.
- 98. Nkamba B, Cishibanji M, Bashi-Mulenda M, et Mashimango B.** Prise en charge et coût des soins d'un épisode du paludisme dans la zone de Miti-Murhesa, République Démocratique du Congo. *International Journal of innovation and applied studies*. 2014;(8):920-926.

99. Kouadio AS, Cissé G, Obrist B, Wyss K, et Zingsstag J. Fardeau économique du paludisme sur les ménages démunis des quartiers défavorisés d'Abidjan, Côte d'Ivoire. *vertigo-la revue électronique en sciences de l'environnement*. Disponiblesur : <http://vertigo.revues.org/1776> ;DOI :10.4000/vertigo.1776,2006.(consulté le 14avril 2015).

100. Ministère de la santé et de l'hygiène publique (Côte d'Ivoire), Comptes de la santé 2013.42p.

101. Adjei GO, Kurtzhals JA, Rodrigues OP, Alifrangis M, Lotte CG, Kitcher ED et al. Amodiaquine-artesunate vs. artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. *Malar J.* 2008; 7:127.

102. Zwang J, Olliaro P, Barennes H, Brasseur P, Burkirwa H, Cohuet S et al. Efficacy of artesunate-amodiaquine for treating uncomplicated falciparum malaria in sub-Saharan Africa: a multi-centre analysis. *Malar J.* 2009; 8:203.

103. Ajayi IO, Browne EN, Garshong B, Bateganya F, Yusuf B, Agyei-Baffour P et al. Feasibility and acceptability of artemisinin-based combination therapy for the home management of malaria in four African sites. *Malar J.* 2008; 7:6.

104. Zwang J, Olliaro P, Barennes H, Bonnet M, Brasseur P, Burkiwa H al. Efficacy of artesunate-amodiaquine for treatingun complicated falciparum malaria in sub-Saharan Africa: a multi-centre analysis. *Malar J.* 2009; 8:203.

105. Pfeil J, Borrmann S.,et Tozan Y Dihydroartemisinin-Piperaquine vs. Artemether-Lumefantrine for First-Line Treatment of Uncomplicated Malaria in African Children: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS ONE.*2014; 9(4): 956-81.

ANNEXES

I- PRESENTATION DES CTA SELON LES PRIX PAR DOSAGE, FORME GALENIQUE ET NOMBRE DE COMPRIMES

1- CTA 1 : ARTEMETHER-LUMEFANTRINE

Tableau XXVII: PRIX CESSION ET PRIX PUBLIC DES FORMES PEDIATRIQUES DES SPECIALITES D'ARTEMETHER-LUMEFANTRINE VENDUES EN OFFICINE PRIVEE DE PHARMACIE

ARTEMETHER -LUMEFANTRINE	PRIX CESSION	PRIX PUBLIC
Poudre pour suspension buvable en flacon de 60 ml		
Arinax 180/1080 poudre suspension buvable flacon/60ml	1747	2640
Artefan poudre suspension flacon/60ml	2007	3031
Artrine 1080/180mg poudre suspension buvable flacon/60ml	1324	2004
Co artesiane suspension flacon/60ml	2644	3993
Cofantrine 180/1080mg suspension buvable flacon/60ml	2189	3306
Falciart 180mg/1080mg suspension buvable flacon/60ml	1642	2480
Fantem 180mg/1080mg suspension flacon/60ml	2007	3031
Lufamet 180mg/1080mg poudre suspension buvable/60ml	1824	2755
Lufanter suspension buvable flacon/60ml	2381	3595
Lumartem 180mg/1080mg suspension flacon/60ml	1744	2640
Lumiart 180/1080mg suspension buvable flacon/60ml	1457	2204
Malatrine 180/1080mg suspension flacon/60ml	1659	2510
Artiz suspension buvable flacon/60ml	1799	2717
Poudre pour suspension buvable en sachet boite /6		
Arinax 20mg/120mg suspension buvable sachet boite/6	663	1024
Danmether 20/120mg poudre suspension buvable sachet	2189	3306
Comprimés dispersible 20/120 mg boite de 6 cp		

Artefan 20/120mg cp dispersible B/6	528	797
Falciart dt 20mg/120mg cp dispersible b/6	457	690
Laritem 20mg/120mg cp boite/6	465	702
Lufenart 20/120mg cp boite/6	1012	1530
Plufentrine 20/120mg cp dispersible boite/6	556	860
Coartem 20/120 cp dispersible boite/6	785	1185

Poudre pour suspension buvable en flacon

Bimalaril 60mg/360mg adolescent susp/30ml	1806	2742
---	------	------

Comprimés 60/360 mg boite de 6 cp

Bimalaril 60mg/360mg cp disp boite/6	994	1501
Laritem 60mg/360mg cp disp boite/6	1368	2065
Artefan 60mg/360mg cp disp boite /6	1414	2038

Tableau XXVIII: PRIX CESSION ET PRIX PUBLIC DES FORMES ADULTES DES SPECIALITES D'ARTEMETHER-LUMEFANTRINE VENDUES EN OFFICINE PRIVEE DE PHARMACIE

ARTEMETHER -LUMEFANTRINE	PRIX CESSION	PRIX PUBLIC
<u>Comprimés 20/120 mg boite de 24 cp</u>		
Armetrine 20mg/120mg cpr b/24	1905	2877
Artefan 20/120mg cpr b/24	1824	2755
Artemether lumefantrine 20/120mg tm cpr	1901	2870
Artilum 20/120mg cpr pell b/24	1851	2795
Artrin 20mg/120mg cpr b/24	1699	2568
Artrine 20mg/120mg cpr b/24	1895	2870
Cachart 20mg/120mg cpr b/24	2088	3152
Coartem 20/120mg cpr disp bt/24	3192	4821
Danmethet 20mg/120mg cpr b/24	1992	3198
Fantem 20mg/120mg cpr b/24	1915	2892
Laritem 20mg/120mg cpr b/24	1742	2631
Lumart plus 20mg/120mg cpr b/24	1814	2755
Lumartem 20/120mg cpr b/24	1692	2560
Lumiart 20/120mg cpr b/24	1821	2751
Lumiter 20mg/120mg cpr b/24	1649	2491
Malatrine 20/120mg cpr b/24	1452	2198

Plasmocid 20/120mg b/24	1842	2792
Sharlum 20/120 cpr b/24	1779	2686
Tonlum 20/120mg cpr b/24	1731	2618
Colart 20/120mg cpr b/24	1869	2822

Comprimés 40/240 mg boîte de 12 cp

Artefan 40/240mg cpr b/12	1824	2755
Artiz forte 40mg/240mg cpr b/12	1871	2825
Artrim 40/240mg cpr b/12	2554	3856
Artrine 40mg/240mg cpr b/12	1895	2870
Laritem 40/240mg cpr b/12	1742	2631
Lufamet forte 40mg/240mg cpr b/12	1706	2576
Lufanter 40mg/240mg cpr b/12	2051	3097
Lufenart 40/240mg cpr b/12	1915	2895
Lumate forte 40mg/240mg cpr b/12	1457	2211
Lumiart 40/240mg cpr b/12	2052	3100
Malatrine 40mg/240mg cpr b/12	2033	3081
Sharlum 40/240 cpr b/12	1897	2865
Gen m 40/240 cpr disp b/12	1560	2375

Comprimés 80/480 mg boîte de 6 cp

Arinax 80mg/480mg cpr b/6	1688	2571
Artefan 80/480mg cpr b/6	1733	2616
Artiz dp 80/480mg cpr b/6	1806	2726
Artluf forte 80/480mg cpr b/6	2007	3031
Artrine 80/480mg cpr b/6	1570	2375
Bimalaril 80mg/480mgcp b/6	2060	3125
Cachart 80mg/480mg cpr b/6	2088	3152
Cofantrine ad 80/480mg cpr b/6	2006	3030
Falciart 80mg/480mg cpr b/6	1823	2758
Fantem forte 80mg/480mg cpr b/6	1958	2961
Gen-m 80mg/480mg cpr b/6	1642	2500
Laritem 80/480mg cpr b/6	1742	2631
Lonart ds 80/480mg cpr b/6	2188	3305
Lufamet ds 80mg/480mg cpr b/6	1705	2595
Lufenart forte 80/480mg cpr b/6	1469	2239
Lumiart 80/480mg cpr b/6	2052	3120
Plufentrine 80/480mg cpr b/6	1739	2647
R-lume 80/480mg cpr b/6	1824	2755
Sharlum 80/480 cpr b/6	1897	2865
Tonlum 80/480mg cpr b/6	1731	2618
Coartem 80/480mg b/6	2372	3900

Gélules 80/480 mg boîte de 6 gélules

Bimalaril 80/480mgplus gelules b/6	2252	3407
------------------------------------	------	------

2-CTA 2 :ARTESUNATE-AMODIAQUINE

Tableau XXIX : PRIX CESSION ET PRIX PUBLIC DES FORMES PEDIATRIQUES DES SPECIALITES D'ARTESUNATE-AMODIAQUINE VENDUES EN OFFICINE PRIVEE DE PHARMACIE

ARTESUNATE-AMODIAQUINE	PRIX CESSION	PRIX PUBLIC
<u>Artesunate poudre pour suspension 25 et Amodiaquine suspension buvable 75 mg pour 5 ml</u>		
Artediam 75mg/5ml pdre susp buv fl/30ml	2097	3167
Artepal pdre susp buv fl/30ml	1740	2640
<u>Artesunate poudre pour suspension 25 et Amodiaquine suspension buvable 75 mg pour 5 ml)</u>		
Camoquin plus ped susp fl 60ml	2088	3152
<u>Comprimés fixe 25mg/67,5mg cpr b/3 mg boîte de 3 cp</u>		
Asaq wint 25mg/67,5mg nn cpr b/3	455	687
Coarsucam nn 25/67,5mg cpr blb/3	1733	2616
<u>Comprimés fixe 25mg/67,5mg cpr b/3 mg boîte de 3 cp</u>		
Camosunate 25/75mg nn pdre sach/3	1136	1735
<u>Comprimés fixe dose 50mg/135mg cpr b/3</u>		
Asaq wint 50mg/135mg enf cpr b/3	528	797
Coarsucam j enf 50/135mg cpr bl b/3	1905	2877
<u>Poudre pour suspension buvable 50/150 mg Sachet boîte/ (3+3)</u>		
Camosunate enfant 50/150 mg sachet (3+3) sachet	1496	2260
<u>Comprimés libre 50/150 mg boîte de (3+3) cp</u>		
Camoquin plus enf 50mg/150mgcpr b/3+3	2215	3345

Comprimés fixe dose 400 mg (100/300 mg) boîte de 3 cp

Larimal fixe dose junior 400 mg cpr b/3 1576 2344

Comprimés fixe dose 370 mg (100/270 mg) boîte de 3 cp

Coarsucam enf 100/270mg cpr bl b/3 2170 3277

Pharmasucam 100mg/270mg cpr b/3 1642 2480

Comprimés libre 100/300 mg boîte de (3+3) cp

Arenax 100mg/300mg cpr b/3+3 2279 3388

Camoquin plus enf 100mg/300mgcpr b/3+3 2226 3361

Camosunate plus 100/300mg bte/3+3 2119 3199

Comprimés libre 50/153 mg boîte de (6+6) cp

Larimal Junior 50mg/153mg Cpr B/6+6 1577 2382

Tableau XXX: PRIX CESSION ET PRIX PUBLIC DES FORMES ADULTES DES SPECIALITES D'ARTESUNATE-AMODIAQUINE VENDUES EN OFFICINE PRIVEE DE PHARMACIE

ARTESUNATE-AMODIAQUINE	PRIX CESSION	PRIX DE VENTE PUBLIC
<u>Comprimés fixe dose 400 mg (100/300 mg) boîte de 6 cp</u>		
Larimal fixe dose ad 400 mg cpr b/6	2027	3013
Asaq denk fixed 400 mg dose cpr b/6	2097	3167
<u>Comprimés fixe dose 370 mg (100/270 mg) boîte de 6 cp</u>		
Asaq wint 100mg/270mg ad cpr b/6	729	1101
Coarsucam 100mg/270mg b/6	3036	4585
Pharmasucam 100mg/270mg cpr b/6	2188	3305
<u>Comprimés libre 100/300 mg boîte de (6+6) cp</u>		
Artediam 400mg Cobl B/6+6	2535	3827
<u>Comprimés libre 200/600 mg boîte de (3+3) cp</u>		
Camoquin Plus Ad 200mg/600mg Cpr B/3+3	3200	4833
<u>Comprimés libre 50/153 mg boîte de (12+12) cp</u>		
Larimal Adult 50mg/153mg Cpr B/12+12	2261	3414
<u>Gélules 50/125 mg boîte de 12 gélules</u>		
Cospherunat Ad 50/125mg Gel B/12	2326	3521

3-CTA-3-ARTESUNATE-MEFLOQUINE

Tableau XXXI : PRIX CESSION ET PRIX PUBLIC DES FORMES PEDIATRIQUES ET ADULTES DES SPECIALITES D'ARTESUNATE-MEFLOQUINE VENDUES EN OFFICINE PRIVEE DE PHARMACIE

ARTESUNATE-MEFLOQUINE	PRIX CESSION	PRIX PUBLIC
<u>Enfant de 10 à 20 kg</u>		
<u>Granulés en Stick 50/125 mg boîte 3 stick</u>		
Artequin ped 50/125 mg sach b/3	4132	1377
<u>Enfant de 20 à 40 kg</u>		
<u>Comprimés libre 300/375 mg cp boîte de 3+3 cp</u>		
Artequin 300/375mg cpr b/6	3442	1147
<u>40 kg et plus (ADULTES)</u>		
<u>Comprimés libre 600/750 mg boîte de 3+3 cp</u>		
Artequin 600/750mg b/6	4546	1515

4-CTA 4 : DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE PHOSPHATE

Tableau XXXII: PRIX CESSION ET PRIX PUBLIC DES FORMES PEDIATRIQUES DES SPECIALITES DE DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE PHOSPHATE VENDUES EN OFFICINE PRIVEE DE PHARMACIE

DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE PHOSPHATE	PRIX CESSION	PRIX PUBLIC
Malacur 90mg/720mg suspension buvable f/60ml	2736	4132
Darte q 15mg/120mg sach b/8	1724	2602

Tableau XXXIII: PRIX CESSION ET PRIX PUBLIC DES FORMES ADULTES DES SPECIALITES DE DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE PHOSPHATE VENDUES EN OFFICINE PRIVEE DE PHARMACIE

DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE PHOSPHATE	PRIX CESSION	PRIX PUBLIC
Darte q 40mg/320mg gel b/9	3101	4682
D-artepp 40/320mg cpr pell b/9	2507	3796
Duo cotecxin 40/320mg cpr b/9	3639	5496
Malacur 40mg/320mg cpr b/9	3102	4685

TABLE DES MATIERES

DEDICACES.....	XVI
REMERCIEMENTS.....	Erreur ! Signet non défini.
A NOS MAITRES ET JUGES.....	XIV
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XXVI
LISTE DES FIGURES	XXIX
LISTE DES TABLEAUX	XXXI
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	7
CHAPITRE I : PHARMACIE CLINIQUE.....	8
I-HISTORIQUE.....	9
II-DEFINITION ET ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE.....	11
II-1.Définition.....	11
II-2.Activités de la pharmacie clinique.....	11
CHAPITRE II : IMPACTS DES ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE.....	17
I-REDUCTION DE LA MORBI-MORTALITE LIE A L'IATROGENIE MEDICAMENTEUSE.....	18
I-1. Analyse pharmaceutique des prescriptions et interventions pharmaceutiques.....	18
I-2.Participation du pharmacien clinicien à la visite de service des médecins.....	19
I-3.Établissement de l'historique médicamenteux.....	19
I-4.Conseil au patient et éducation thérapeutique.....	20
II-REDUCTION DES COÛTS.....	20

III-ACCEPTABILITE DES PROPOSITIONS FAITES PAR DES PHARMACIENS CLINICIENS.....	21
CHAPITRE III : POINTS ESSENTIELS DE L'EVALUATION PHARMACO –ECONOMIQUE.....	22
I-PLACE DES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES DANS LA VIE D'UN MEDICAMENT.....	23
II-NOTIONS DES COÛTS ET CONSEQUENCES DES STRATEGIES A COMPARER.....	28
II-1.Etude des coûts.....	28
II-1-1.Différents types de coûts.....	28
III-DIFFERENTS TYPES D'ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES	31
III-1.Analyse de minimisation des coûts.....	31
III-2. Analyse coût-efficacité.....	34
III-3. Analyse coût-utilité.....	37
III-4. Analyse coût-bénéfice.....	41
CHAPITRE IV : PALUDISME, ANTIPALUDIQUES ET THERAPEUTIQUE.....	43
I-PALUDISME.....	44
I-1.Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i>	44
I-1-1-Cycle schizogonique ou asexué chez l'Homme.....	44
I-1-1-1-La phase tissulaire ou schizogonie exoérythrocytaire.....	44
I-1-1-2-La phase sanguine ou schizogonie endoérythrocytaire.....	45
I-1-2-Cycle sporogonique ou sexué chez l'anophèle femelle.....	45
I-2-Physiopathologie et signes cliniques.....	47
I-2-1- Physiopathologie.....	47

I-2-1-1-Accès simple.....	47
I-2-1-2-Accès grave.....	47
I-2-2Signes cliniques.....	48
I-2-2-1-Paludisme simple.....	48
I-2-2-1-1-Chez l'enfant et l'adulte :.....	48
I-2-2-1-2-Chez le jeune nourrisson :.....	48
I-2-2-2-Paludisme grave.....	48
I-2-2-2-1- Critères de gravité définis par l'OMS.....	49
I-2-2-3-Autres formes cliniques du paludisme.....	49
I-2-2-3-1-Fièvre bilieuse hémoglobinurique.....	49
I-2-2-3-2-Paludisme viscéral évolutif.....	50
I-3DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME.....	51
I-3-1-Diagnostic d'orientation.....	51
I-3-1-1-Hémogramme.....	51
I-3-1-2-Autres examens.....	51
I-3-2Diagnostic direct.....	51
I-3-2-1-Goutte épaisse.....	52
I-3-2-2-Frottis sanguin.....	52
I-3-2-3-QBC test : Quantitative Buffy Coat.....	52
I-3-2-4-Tests immunochromatographiques ou tests rapides.....	52
I-3-2-5-Technique de PCR ou biologie moléculaire.....	52
I-3-3-Diagnostic indirect [81].....	53
I-3-3-1-Immunofluorescence Indirecte (IFI).....	53

I-3-3-2-Technique ELISA.....	53
I-3-3-3-Tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme.....	53
II-CLASSIFICATION ET PHARMACOLOGIE DES ANTIPALUDIQUES.....	54
II-1-Classification des antipaludiques.....	54
II-2-Pharmacologie des antipaludiques.....	54
II-2-1-Schizonticides.....	54
II-2-1-1-Quinine.....	54
II-2-1-2-Amino-4 quinoléines.....	55
II-2-1-3-Quinoléine-méthanol et 9-phénanthrène méthanol.....	55
II-2-1-4-Antifoliniques.....	55
II-2-1-4-1-Proguanil.....	55
II-2-1-4-2-Pyriméthamine.....	56
II-2-1-5-Antifoliques, sulfamides et sulfones.....	56
II-2-1-6-Artémisinine et ses dérivés.....	56
II-2-1-7-Associations schizontocides.....	57
II-2-2-Gamétocytocides.....	57
III-PLACE DES CTA DANS LES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES EN COTE D'IVOIRE.....	61
III-1-Le paludisme simple.....	61
III-2-Le diagnostic parasitologique.....	61
III-3-Traitement du paludisme simple.....	62
III-3-1-En première intention.....	62
III-3-2-En deuxième intention.....	62

III-3-3-Chez la femme enceinte.....	63
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	64
CHAPITRE I :METHODOLOGIE.....	65
I-Type d'étude.....	66
II-Point de vue de l'étude.....	66
III-CTA évaluées.....	66
IV-Comparateur.....	66
V-Horizon temporel.....	66
VI-Définitions et mesure des coûts.....	66
VII-Types de résultats retenus et leurs mesures.....	67
VIII-Déroulement de l'étude.....	67
VIII-1-Méthode de collecte des données.....	67
VIII-2-Méthode de collecte des spécialités des CTA.....	67
VIII-3-Paramètres des réponses cliniques et parasitologiques.....	68
IX-Détermination des coûts moyens journaliers et coûts totaux moyens du traitement.....	69
XII-Ratio coût- efficacité moyen et analyse minimisation des coûts	75
XIII-Analyse des données.....	75
CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	76
I-1-CTA 1 : Artéméter-Luméfantrine.....	77
I-2--CTA 2 : Artesunate-Amodiaquine.....	77
I-3-CTA 3 : Artesunate – Mefloquine.....	78
II-CTA RECENSÉES.....	79

CHAPITRE III : DISCUSSION	93
I-Critique de l'approche méthodologique.....	94
I-1.Détermination des réponses thérapeutiques des CTA.....	94
I-2. Les coûts totaux moyens de traitement.....	94
I-3-Répartition des spécialités par CTA.....	95
II-Analyse de minimisation des coûts.....	96
III-Ratio coût-efficacité moyen selon le taux de clairance parasitaire au 2 ^e jour	96
CONCLUSION	98
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	102
TABLE DES MATIERES	125

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Dans les directives nationales de prise en charge du paludisme simple du PNLP, plusieurs CTA sont recommandées notamment en première intention: Artésunate-Amodiaquine, Artéméther-Luméfantrine ou en cas d'échec ,de contre-indication ou de non disponibilité de l'Artésunate-Amodiaquine, de l'Artéméther-Luméfantrine et de la quinine orale les CTA suivants :Dihydroartémisinine-Pipéraquline, Artésunate-Méfloquine . La prise en compte des critères pharmaco-économiques (analyse de minimisation des coûts ,rapport coût-efficacité) pourrait permettre d'optimiser l'efficacité du traitement antipaludique.

OBJECTIF : l'objectif général de notre étude était d'évaluer sur le plan pharmaco-économique les combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'artémisinine dans le paludisme simple.

METHODOLOGIE : les approches pharmaco-économiques qui ont été retenues étaient l'analyse de minimisation des coûts et analyse coût-efficacité .Les antipaludiques qui ont fait l'objet de notre étude étaient les CTA enregistrées en Côte d'Ivoire et figurant dans les directives nationales de prise en charge du paludisme du PNLP. Nous avons considéré les coûts directs liés aux CTA dans le paludisme simple selon le PNLP. Cette étude pharmaco-économique a été menée d'avril à août 2015.

RESULTATS : A taux de guérison à 28 jours équivalents après correction de PCR,le traitement avec l'Artéméther-Luméfantrine était le moins coûteux(2057,23FCFA) et celui avec l'Artésunate-Méfloquine était le plus coûteux(3787,00FCFA)pour les formes pédiatriques.Puis pour les formes adultes, le traitement le moins coûteux était avec l'Artéméther- Luméfantrine (2857,56 FCFA) et le plus coûteux était avec la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate (4664,75FCFA). Du point de vue analyse coût-efficacité, les CTA les plus coût-efficaces étaient la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate avec un ratio coût-efficacité moyen de 22,15 pour les formes pédiatriques, puis l'Artéméther-Luméfantrine et l'Artésunate-Amodiaquine avec des ratios coût-efficacité moyens respectifs de 35,27 et 43,82 pour les formes adultes. La CTA la moins coût-efficace était l'Artésunate-Méfloquine avec un ratio coût-efficacité moyen de 38,25 pour les formes pédiatriques et pour les formes adultes la moins coût-efficace était la Dihydroartémisinine-Pipéraquline Phosphate avec un ratio coût-efficacité moyen de 49,10.

CONCLUSION : Notre étude pharma-économique nous a permis de déceler la CTA avec laquelle le traitement antipaludique était le moins coûteux concernant l'analyse de minimisation des coûts et les plus coût-efficace du point de vue analyse coût-efficacité.

Mots clés : Côte d'Ivoire, paludisme simple, pharmaco-économie, combinaisons thérapeutiques

à base des dérivés de l'artémisinine