

BURKINA FASO

Unité progrès justice

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET DE L'INNOVATION**

UNIVERSITE POLYTECHNIQUE DE BOBO DIOULASSO (UPB)

**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN SCIENCES ET
TECHNIQUES**

INSTITUT DE RECHERCHE EN SCIENCE DE LA SANTE (IRSS)



RAPPORT DE FIN DE CYCLE

En vue de l'obtention du Diplôme de Licence en Statistique et Informatique

Thème :

Tolérance de la Pyronaridine-Artésunate comparée à de l'Artémether-Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium sp* chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois en traitement répété au BURKINA FASO

Présenté par :

BAYOULOU Madou

Maître de stage : Dr Issaka ZONGO

Directeur de rapport : Dr Jean Louis ZERBO

Rapport de stage de fin de cycle effectué du 01 juillet au 30 septembre 2015
à la Direction Régionale de l'Ouest de l'Institut de Recherche en Science de
la Santé (IRSS - DRO)

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

LICENCE EN STATISTIQUE ET INFORMATIQUE

Sur le thème

« Tolérance de la Pyronaridine-Artésunate comparée à l'Artémether-Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à Plasmodium sp chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois au Burkina Faso. »

Présenté et soutenu par :

BAYOULOU Madou

Maître de stage :

Dr Issaka ZONGO, MD, PhD

Directeur de rapport :

Dr Jean Louis ZERBO

Dédicace

- *A mon père BAYOULOU Ouaralou, pour les efforts consentis à m'inculquer les valeurs de justice, d'humilité, de dignité et de persévérance. Voyez en ce travail le fruit de vos sacrifices et de vos prières.*
- *A ma mère KANEYA Dakan, qui à chaque fois qu'elle se réveille le matin a pour première prière ma réussite.*
- *A mon grand frère BAYOULOU Yénan, qui en plus du soutien moral et financier est un recueil de conseils pour moi et qui ne souhaite que ma réussite.*
- *A ma grande sœur BAYOULOU Minata Antoinette, pour le soutien inconditionnel quel que soit les difficultés. Merci pour le sacrifice consenti à mon égard.*

Remerciements

La réalisation de ce travail a été rendue possible grâce à la contribution de plusieurs personnes. Je profite de cette occasion pour leur témoigner ma profonde reconnaissance et leur adresser mes vifs remerciements. Nos remerciements s'adressent particulièrement :

Au Pr Roch K. DABIRE, Directeur de l'Institut de Recherche en Science de la Santé – Direction Régionale de l'Ouest (IRSS – DRO) qui a répondu favorablement à notre demande de stage et a bien voulu nous accueillir pour notre stage.

Au Professeur Jean Bosco OUEDRAOGO, Principal Investigateur de l'étude WANECAM.

Au Dr Issaka ZONGO, investigateur principal adjoint du projet WANECAM, de nous avoir accueilli, guidé et encadré dans ce travail malgré ses occupations multiples. Nous vous sommes très reconnaissants pour avoir partagé avec nous vos connaissances et expériences.

Au Dr ZERBO Jean Louis, enseignant-chercheur à l'Université Polytechnique de Bobo (UPB), qui nous a gratifiés de ses recommandations et de ses conseils lors de la rédaction de notre rapport. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

A Dr NIKIEMA W. Frédéric, nous tenons à lui témoigner notre profonde gratitude pour sa rigueur scientifique, ses critiques et sa disponibilité. Malgré ses multiples occupations, il n'a pas ménagé son temps, pour nous guider dans notre travail.

A Moussa ZONGO, gestionnaire de données à l'Institut de Recherche en Science de la Santé – Direction Régionale de l'Ouest (IRSS – DRO), qui a mis tout en œuvre pour que notre stage puisse se passer dans les meilleures conditions tout en partageant avec nous son expérience en tant que gestionnaire de données. Merci de tout cœur pour tout ce que vous avez fait pour nous.

A mon oncle BAYOULOU Jonas, qui de près ou de loin me tend toujours une perche pour sauver mon savoir être, mon savoir vivre ainsi que mon savoir-faire, en m'orientant vers le droit chemin, celui qui conduit vers la réussite.

A l'administration de l'Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso en particulier celle de l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences et Techniques (UFR/ST) ainsi qu'à tout le corps enseignant de l'UFR/ST pour avoir assuré notre formation.

J'exprime ma gratitude à l'égard de l'ensemble du personnel de l'institut de Recherche en Science de la Santé – Direction Régionale de l'Ouest (IRSS - DRO) pour leur précieuse aide ainsi que leur sympathie qui ont favorisé mon intégration au service.

Enfin, je ne peux pas achever cette page sans adresser tout particulièrement mes sincères remerciements à BARRO Awa pour son apport inestimable à la réalisation de ce rapport.

Merci surtout à mes proches qui m'ont tant soutenu, depuis mes premiers pas en tant que stagiaire jusqu'à la rédaction de la dernière page de ce rapport. Merci pour votre soutien et votre affection qui m'aident à toujours avancer.

Résumé

Le paludisme est un problème majeur de santé publique dans les pays au Sud du Sahara et en Asie du Sud-Est. Au Burkina Faso, il constitue le premier motif de consultation et d'hospitalisation dans les formations sanitaires (Kouyaté et al. 2007). Face à l'apparition et à l'extension de la résistance du *P. falciparum* aux antipaludiques usuels, le Burkina Faso adopte en 2005 les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) comme traitement de première ligne contre le paludisme. Malgré l'espoir suscité par ces CTA, le paludisme demeure la première cause de morbidité et de mortalité dans notre pays. Face à ce constat, des programmes ont été mis en place pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces CTA par rapport aux antipaludiques de référence.

Notre étude est un essai clinique comparatif ouvert, randomisé et parallèle à deux bras commandité par WANECAM. Notre thème constitue un des sous objectifs du projet WANECAM. Nous avons entrepris de faire une étude comparée de la tolérance de la Pyronaridine-Artésunate (PYRAMAX®) et de l'Artémether -Luméfantrine (COARTEM®). Notre étude porte sur un échantillon de 448 patients dont l'âge est supérieur ou égale à 6 mois à l'inclusion et suivi pendant 28 jours. Au total, 52,4% (172/328) des événements indésirables contre 47,6% (156/328) ont été enregistrés dans le groupe artémether-luméfantrine et le groupe de Pyronaridine-Artésunate. Trois (03) cas d'évènements indésirables graves ont été notés dans le groupe de la Pyronaridine-Artésunate.

Notre analyse a montré que l'administration de l'artémether-luméfantrine et de la pyronaridine - artésunate a été suivi de l'apparition d'évènements indésirables généralement modérés n'ayant pas justifié l'arrêt de l'administration des médicaments. Trois cas d'évènements graves ont été enregistrés mais leur association avec le médicament de l'étude n'a pas été établie. Ces résultats suggèrent que ces deux CTAs sont tolérés par les patients et qu'elles peuvent être un atout très important dans la lutte contre le paludisme ; cependant un système de pharmacovigilance devra être mis en place pour détecter l'apparition d'autres évènements indésirables que la présente étude n'a pu détecter.

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements	ii
Résumé	iv
Table des matières	v
AVANT-PROPOS.....	vii
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	ix
LISTE DES ABBREVIATIONS	x
INTRODUCTION.....	1
I. PRESENTATION DE LA STRUCTURE D'ACCUEIL.....	2
1.1. Historique	2
1.2. Présentation de l'IRSS.....	2
1.3. Organisation de l'IRSS.....	3
1.4. Mission de l'IRSS.....	3
II. PRESENTATION DU SUJET ET REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
2.1. La pharmacovigilance	4
2.1.1 Historique	4
2.1.2 Eléments de définitions	5
2.1.3 Intérêt de la pharmacovigilance.....	6
2.2. Le paludisme (Malaria)	7
2.2.1. Historique	7
2.2.2. Epidémiologie.....	7
2.3. Contexte générale de l'étude	8
2.3.1. Définition des effets indésirables	8
2.3.2. Reconnaissance d'un effet indésirable	9
2.3.3. Justification de l'étude.....	9
2.3.4. Objectif.....	10
III. MATERIELS ET METHODES	11
3.1. Matériels.....	11
3.1.1. Site de l'étude	11
3.1.2. Population cible	11
3.1.3. Critère d'inclusion	11
3.1.4. Critère de non inclusion (exclusion).....	12
3.1.5. Critères pouvant entrainer l'arrêt temporaire du traitement ou le retrait du patient de l'étude.....	13
3.1.6. Traitement concomitant.....	14

3.1.7. Les médicaments de l'étude	14
3.1.8. Les logiciels utilisés	16
3.2. Méthodes	16
3.1.1. Plan d'échantillonnage	16
3.1.2. Méthode d'analyse statistique	17
4. RESULTATS	18
4.1. Résultats	18
4.1.1. Profil des patients	18
4.1.2. Proportion des évènements indésirables (EI)	20
4.1.3. Tabulation de différentes variables par rapport aux évènements indésirables	22
4.1.4. Délais de survenu et risque relatif (RR) d'un évènement indésirable	25
5. Discussion	27
5.1. Discussion sur le résultat	27
5.2. Discussion sur la validité des méthodes utilisées	27
CONCLUSION	29
ANNEXES	I
Bibliographie	V

AVANT-PROPOS

L'Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso a été créée le 23 mai 1997 par le décret n°97-54/PRES/PM/MESSRS ; à l'époque, elle s'appelait Centre Universitaire Polytechnique de Bobo-Dioulasso (CUPB). Située à une quinzaine de kilomètres de Bobo-Dioulasso, elle est composée de six (06) établissements d'enseignement :

- l'Ecole Supérieure d'Informatique (ESI) ;
- l'Institut du Développement Rural (IDR) ;
- l'Institut Universitaire de Technologie (IUT) ;
- l'Institut des Sciences de la Santé (INSSA) ;
- l'Unité de Formation et de Recherche en Sciences et Techniques (UFR/ST) ;
- L'Unité de Formation et de Recherche en Sciences Juridiques Politiques Economiques et de Gestion (UFR/SJPEG).

L'Unité de Formation et de Recherche en Sciences et Techniques, où nous avons suivi notre formation, est née de la fusion de deux instituts à savoir l'Institut des Sciences Exactes et Appliquées (ISEA) et l'Institut des Sciences de la Nature et de la Vie (ISNV). Par conséquent, elle a une formation qui tourne autour de deux axes principaux :

- la formation dans les sciences exactes et appliquées qui regroupe les filières Mathématique – Informatique, Physique et Statistique – Informatique – Economie ;
- la Formation dans les sciences de la vie qui est constituée des filières Science Biologique et Génie – Biologique.

La licence de Statistique, d'Informatique et d'Economie a été créée en 2011. Cette licence forme des professionnels de la statistique, de l'informatique et de l'économie. Leur principale mission est d'assister les cadres supérieurs dans les prises de décision. En effet, à l'issue de la formation, chaque étudiant doit être en mesure :

- d'organiser la collecte et le traitement de données ;
- d'analyser et résumer de vastes ensembles de données ;
- de décrire, traiter et synthétiser les résultats d'enquêtes ;
- d'analyser et modéliser des séries temporelles en vue de faire une prévision ;
- de concevoir et planifier une enquête.

Pendant la formation, les étudiants parvenus en troisième année, doivent effectuer un stage obligatoire de trois (3) mois. L'objectif de ce stage est non seulement de mettre en application les connaissances acquises au cours de la formation, mais aussi de favoriser l'insertion professionnelle de ces futurs diplômés. C'est dans ce cadre que nous avons effectué notre stage à la Direction Régionale de l'Ouest de l'Institut de Recherche en Science de la Santé (DRO – IRSS) où nous avons travaillé sur les données du projet WANECAM (West African Network for Clinical Trials of Antimalarial Drugs). Notre thème porte sur la « tolérance de l'Artémether – Luméfantrine comparé à la Pyronaridine – Artésunate dans le traitement du paludisme simple à plasmodium falciparum chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans au Burkina Faso.

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Liste des tableaux

Tableau 1 – Posologie de la Pyronaridine – Artésunate.....	20
Tableau 2 – Profil des patients	23
Tableau 3 – Proportion des évènements indésirables selon le traitement	25
Tableau 4 – Répartition des EI par traitement selon le poids.....	28
Tableau 5 – Répartition des EI par traitement selon le taux d'hémoglobine	30
Tableau 6 – Délais d'apparition des EI selon le traitement.....	30
Tableau 7 – Risque d'apparition des EI selon le traitement.....	31

Liste des figures

Figure 1 – Histogramme des EI par traitement selon le groupe d'âge	28
Figure 2 – Histogramme des EI par traitement selon la parasitémie des patients.....	29
Figure 3 – Courbes de délais d'apparition des EI	31

LISTE DES ABBREVIATIONS

AL	Artémether-Luméfantrine
AS	Artésunate
ASAQ	Artésunate-Amodiaquine
CNRFP	Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme
CNRST	Centre National de Recherche Scientifique et Technologique
CRD	Recherche Clinique et Développement
CSMD/DSMB	Comité pour la Sécurité et de monitoring des Données
CSPS	Centre de Santé et de Promotion Sociale
CTA	Combinaison Thérapeutique à base Artémisinine
DHA-PQP	Dihydroartémisinine-Pipéraqune
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
IC	Intervalle de Confiance
INSD	Institut National de la Statistique et de la Démographie
IRSN	Institut de Recherche sur les Substances naturelles
IRSS	Institut de Recherche en Science de la Santé
KM	Kaplan Meier
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
P. falciparum	Plasmodium falciparum
P. malariae	Plasmodium malariae
P. ovale	Plasmodium ovale
P. vivax	Plasmodium vivax
PA	Pyronaridine - artésunate
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
RCPA	Réponse Clinique et Parasitologie Adéquate
RR	Risque Relatif
WANECAM	West African Network for Clinical Trials and Antimalarial Drugs

INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, qui se transmet à l'homme par l'intermédiaire d'une piqûre de moustique, l'anophèle femelle, moustique des régions chaudes et marécageuses (Okawix, 2015). Le paludisme, encore appelé malaria constitue un problème majeur de santé publique. En effet, c'est la plus répandue des maladies transmissibles qui affecte la plupart des pays tropicaux et subtropicaux de l'Afrique subsaharienne et touche particulièrement les enfants de moins de cinq (5) ans et les femmes enceintes.

Au niveau mondial, la population susceptible d'être infectée par le parasite et de développer la maladie atteint 3,3 milliards, et le risque est plus élevé (plus d'une chance sur 1 000 de contracter le paludisme au cours d'une année) pour 1,2 milliards de personnes. Selon les dernières estimations, 198 millions de cas de paludisme (intervalle comprise entre 124 et 283 millions) et 584 000 décès associés (intervalle comprise entre 367 000 et 755 000) ont été recensés en 2013. La maladie sévit plus particulièrement dans les régions d'Afrique subsaharienne, 90 % des décès au niveau mondial y sont enregistrés, et ce sont les enfants de moins de 5 ans qui représentent 78 % du nombre total de décès (OMS, 2014).

L'augmentation de la résistance des parasites aux monothérapies existantes (chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine) a été suivie par une hausse de la mortalité infantile (Trape). Cette situation a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé à recommander l'adoption de nouvelles combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) qui pourraient être une solution contre la résistance du *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques en monothérapie, ces nouveaux médicaments étant l'Artémether-Luméfantine (AL) et l'Artésunate-Amodiaquine (ASAQ). Puis d'autres CTAs tel que la Pyronaridine-Artésunate sont apparus dans l'arsenal thérapeutique contre le paludisme. Au Burkina Faso, ces CTAs (Artémether-luméfantine et Artésunate-Amodiaquine) ont été adoptés comme médicaments de première ligne pour le traitement contre le paludisme en février 2005 au cours d'une conférence de consensus.

La surveillance de l'efficacité et la tolérance de ces molécules fait partie intégrante d'une stratégie efficace de lutte contre le paludisme car elle conditionne dans une large mesure l'adhérence au traitement. Notre travail se propose d'évaluer la tolérance de la

Pyronaridine-Artésunate (PA) et de l'Artémether-Luméfantrine (AL) en traitement répété dans les cas de paludisme simple à Plasmodium sp chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois au Burkina Faso.

I. PRESENTATION DE LA STRUCTURE D'ACCUEIL

1.1. Historique

Depuis 1995, le MESSRS œuvre pour la mise en place du Plan Stratégique de la Recherche Scientifique (PSRS) par la mobilisation des ressources humaines et financières l'élargissement du partenariat, la mise en place de mécanismes de concertation avec les acteurs du développement, la mise en place d'un système national de recherche scientifique avec une implication des universités dans la mise en œuvre du Plan stratégique.

L'Institut de Recherche en Science de la Santé (IRSS) a été créé par arrêté ministériel en vertu du Décret N°96/111/PRES/PM/MESSRS du 25/04/1996 portant organisation du Ministère de l'Enseignement Secondaire Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESSRS); afin remplacer l'ancien Institut de Recherche des Substances Naturelles (IRSN). Il constitue de nos jours l'un des quatre instituts du Centre National de Recherche Scientifique et Technologique (CNRST).

Le premier Directeur de Recherche de l'IRSS fût feu le Professeur Hilaire TIENDREBEOGO en 1996. Le Directeur de l'institut, depuis 1997, est le Pr Sylvain OUEDRAOGO. Le Pr Jean – Bosco OUEDRAOGO a dirigé la direction régionale de l'Ouest de 1997 à 2015, par ailleurs il a été le premier directeur régional de la recherche scientifique et de l'innovation technologique. L'actuel directeur régional est le Pr Rock K. DABIRE.

1.2. Présentation de l'IRSS

L'IRSS est l'institut du CNRST en charge de la recherche en science de la santé. Le champ d'action de l'institut couvre les domaines de la santé à travers les volets : santé publique, l'épidémiologie, la nutrition, la parasitologie, la virologie, la pharmacopée traditionnelles, la toxicologie.

Il est constitué d'une équipe pluridisciplinaire, qui a pour mission de mener des recherches qui puissent apporter des solutions aux problèmes prioritaires de santé et de coordonner la recherche dans le secteur de la santé au Burkina Faso.

L'IRSS fonctionne à travers des programmes avec des thématiques bien définis. Ces thématiques concernent :

- le Paludisme et les Maladies Tropicales Négligées,
- les politiques et systèmes de santé,
- la santé de la mère et de l'enfant,
- la nutrition,
- la pharmacopée traditionnelle et les plantes médicinales,
- la toxicologie.

1.3. Organisation de l'IRSS

L'IRSS est sous la tutelle d'un Directeur, nommé en Conseil des Ministres sur proposition du Délégué Général du CNRST. Le département scientifique de l'IRSS est structuré en deux départements :

- le département Biomédical et de Santé publique (BIOMED/SP) chargé de développer la recherche dans le domaine de la bioclinique, de la nutrition, de l'épidémiologie, des politiques et systèmes de santé.
- le département de Médecine, Pharmacopée Traditionnelles et de Pharmacie (MEPHATRA/P) chargé du développement de la recherche en médecine et pharmacopée traditionnelles et en pharmacie.

1.4. Mission de l'IRSS

Dès sa création, l'IRSS s'est donné la mission d'accompagner les acteurs de la santé par la recherche développement. Et pour cela, il s'est appuyé sur le diagnostic de l'état sanitaire du pays, des documents du Plan Stratégique de la Recherche en son volet Sciences de la Santé et de la Recherche Nationale Essentielle en Santé (RNES) pour spécifier les thèmes de recherche en santé.

Dans le cadre de ce champ d'action, les objectifs généraux de l'IRSS, basés sur la Recherche-Développement définis dans son statut sont les suivants :

- apporter des solutions aux problèmes prioritaires de santé ;

- améliorer l'organisation et la gestion des systèmes de santé ;
- contribuer à l'hygiène de l'environnement ;
- contribuer à l'utilisation rationnelle des médicaments ;
- valoriser la pharmacopée et la médecine traditionnelles ;
- contribuer à la formation et à la recherche en santé ;
- participer à la diffusion de l'information scientifique et technique en matière de santé
- coordonner les recherches en santé.

II. PRESENTATION DU SUJET ET REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1. La pharmacovigilance

2.1.1 Historique

Les premiers médecins de l'Antiquité prescrivaient des drogues (digitale, opium, strychnine...) et en surveillaient la tolérance selon l'une des règles d'Hippocrate : « primum non nocere » (d'abord ne pas nuire). La pharmacovigilance mondiale n'a qu'un demi-siècle, et s'est esquissée entre 1850 et 1960. C'est en 1961, que le drame de la thalidomide, hypno-sédatif destinée aux femmes enceintes provoqua une véritable prise de conscience sur le problème, car tous les éléments propres à sensibiliser l'opinion étaient réunis : accidents imprévus, dramatiques, provoqués par un médicament jugé jusqu'alors anodin et utilisé selon les normes.

Au Burkina Faso, c'est en 1997 qu'un séminaire a été organisé par le centre de documentation et d'information sur le médicament (CEDIM) de la direction des services pharmaceutiques (DSPh), afin d'intéresser les prescripteurs et les dispensateurs sur le sujet. Par la suite, plusieurs professionnels de la santé ont participé depuis 2005 au cours international de pharmacovigilance organisé par le Centre de pharmacovigilance du Maroc. Avec l'appui du fond mondial et du programme de lutte contre le paludisme, des formations sur la pharmacovigilance ont été réalisées entre 2008 et 2011 dans plusieurs districts sanitaires au profit des professionnels de santé. En Novembre 2011, le décret portant création et organisation d'un système national de vigilances des produits de santé a été adopté en conseil de ministres. Les arrêtés ministériels d'application sont en cours d'adoption. Le bilan des notifications spontanées de 2008 à décembre 2011 indique un

total cumulé de 120 notifications dont 80 pour la seule année 2011 (manuel de formation en pharmacovigilance, 2012).

2.1.2 Eléments de définitions

2.1.2.1. *La pharmacovigilance*

L'expression pharmacovigilance a connu une évolution dans le temps.

En 1969, l'OMS avait défini la pharmacovigilance comme : « la notification, l'enregistrement et l'évaluation systématique des réactions adverses aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance ».

En 1972, elle a été définie par l'OMS comme : « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population ».

Bégaud, quant à lui définie la pharmacovigilance comme : « la branche de la pharmacologie consacrée à l'étude et à la prévention des effets indésirables des médicaments ». Ce qui selon l'auteur, englobera non seulement l'approche clinique, épidémiologique et statistique mais aussi l'approche expérimentale et dépasse la simple analyse du lien de causalité pour s'intéresser aux facteurs de risque, aux mécanismes de survenue des effets indésirables et à leur prévention.

La pharmacovigilance est définie comme étant la science et les activités se rapportant à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables des médicaments ou de tout autre problème lié aux médicaments (OMS).

2.1.2.2. *Quelques termes médicaux*

La littérature propose plusieurs définitions de l'effet indésirable. Retenons celle de l'OMS :

- **L'effet indésirable** est tout effet nocif, non intentionnel qui survient aux doses de médicaments employées habituellement chez l'homme en vue de la prévention, du diagnostic ou du traitement.

Selon le degré de gravité, les effets indésirables sont dits graves, sérieux, ou modérés :

- **La réaction est grave** si elle entraîne la mort, l'hospitalisation du patient, une infirmité ou une incapacité ou d'une quelconque manière met la vie en danger.

- **La réaction sérieuse ou sévère** nécessite des soins autres que le simple arrêt du médicament.
 - **La réaction modérée ou banale** n'est ni grave ni sérieuse.
-
- **L'effet indésirable inattendu** est un effet indésirable non mentionné dans son type, sa gravité ou sa fréquence dans le résumé des caractéristiques du produit.
 - **L'événement indésirable** est toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non, comme liée à des médicaments.

2.1.3 Intérêt de la pharmacovigilance

2.1.3.1. *Justification*

Le déploiement de nouvelles molécules à très grande échelle peut permettre la détection d'effets indésirables que les tailles réduites ne permettent pas dans les conditions d'essais cliniques. Ainsi la pharmacovigilance permettrait de détecter et d'évaluer les effets indésirables des médicaments après la mise sur le marché.

2.1.3.2. *Objectifs*

Après avoir traité de la raison d'être de la pharmacovigilance, on peut s'interroger sur sa finalité. L'objectif final est d'aider à appréhender la valeur thérapeutique d'un médicament compte tenu de ses bienfaits et de ses dangers.

L'atteinte de cet objectif passe par des objectifs spécifiques tels que :

- identifier les effets indésirables liés aux médicaments ;
- identifier les sous-groupes de patients présentant des risques particuliers ;
- surveiller de façon continue la sécurité des médicaments tout au long de leur utilisation afin de garantir que le rapport bénéfice /risque reste favorable ;
- comparer les profils d'effets indésirables de plusieurs médicaments d'une même classe thérapeutique ;
- communiquer les effets indésirables et les interactions aux professionnels de la santé ;
- Assurer une prise en charge adéquate des événements indésirables.

2.2. Le paludisme (Malaria)

2.2.1. Historique

Le paludisme affecte les êtres humains depuis plus de 50 000 ans et aurait été un pathogène depuis le début de l'histoire de notre espèce. On trouve ainsi des parasites proches de celui de la malaria chez les chimpanzés, l'espèce la plus proche de l'humain et aussi chez le gorille dont le parasite est le plus proche du *plasmodium falciparum*.

Le paludisme (du latin paludis, « marais »), aussi appelé malaria (de l'italien mal'aria, « mauvais air »), est une maladie infectieuse due à un parasite du genre Plasmodium, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques anophèles. La malaria n'a pas évolué dans son mode de transmission et d'infection depuis des siècles mais le parasite s'est adapté à certains traitements et a ainsi développé une forte résistance.

Avec plusieurs centaines de millions de personnes malades chaque année et entre un (1) et trois (3) millions de décès par an, le paludisme demeure la parasitose la plus importante et concerne majoritairement les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes : 80 % des cas sont enregistrés en Afrique subsaharienne (Okawix, v0.7).

2.2.2. Epidémiologie

Le paludisme aussi appelé malaria est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques anophèles. Cette maladie sévit dans de nombreux pays en Afrique et touche particulièrement les enfants de moins de cinq (5) ans et les femmes enceintes. L'espèce plasmodiale la plus dangereuse impliquée en pathologie humaine est le *plasmodium falciparum*. Les autres espèces dont *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. knowlesi* entraînent des formes de paludisme « bénignes » qui ne sont pas mortelles. Le paludisme se transmet habituellement par la piqûre de l'anophèle femelle infectée, ou par voie transfusionnelle (transfusion de sang d'un paludéen non traité et contenant les formes infectantes du parasite) ou encore par voie congénitale (de la mère paludéenne à son enfant par le passage transplacentaire des parasites). Une personne atteinte du paludisme peut manifester des signes de fatigue généralisée, de perte d'appétit, de vertiges, de céphalées, de troubles digestifs, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales etc.

Le rapport de lutte contre le paludisme de l'OMS montre que dans le monde 3,2 milliards de personnes sont encore à risque de développer un paludisme ; et le risque est considéré comme élevé pour 1,2 milliards. En effet, 50% de la population mondiale est exposée au paludisme. 90% des décès dû au paludisme surviennent en Afrique au sud du Sahara, principalement chez les enfants (OMS, 2014).

Au Burkina Faso, le paludisme est endémique et constitue un problème majeur de santé publique. La transmission est stable dans tout le pays avec une recrudescence saisonnière durant la période mai à octobre. Les espèces plasmodiales responsables du paludisme au Burkina Faso sont *P. falciparum*, *P. malariae* et *P. ovale* avec respectivement 90%, (3 à 8%) et (0,5 à 2%) des cas. Ces dernières années, le paludisme demeure le premier motif des consultations et des hospitalisations ; et demeure également la première cause des décès dans les centres de santé au Burkina Faso. En effet, en 2011, le paludisme était responsable de 45,4% des consultations dans les structures de santé, 52,5% des motifs d'hospitalisations, et 34,2% des causes de décès. Les enfants de moins de cinq (5) ans sont les plus à risque, avec 54,2 % des motifs de consultations, 80,38% des cas d'hospitalisations et 87,9% des causes de décès (Ministère de la Santé, 2011).

2.3. Contexte générale de l'étude

2.3.1. Définition des effets indésirables

Un effet indésirable (EI) est toute réaction secondaire liée à un traitement aboutissant à des résultats néfastes (gène, allergie, complication grave). Plusieurs termes sont préconisés pour désigner un effet indésirable (effet secondaire, effet nocif, effet latéral).

Selon la définition commune à l'OMS et à la Communauté Européenne, on entend par effet indésirable une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ». Le terme anglo-saxon est Adverse Drug Reaction (ADR).

En d'autres termes, un effet indésirable peut être défini comme un signe défavorable et imprévu, un symptôme ou une maladie associée dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peut être lié ou non à l'utilisation de ce produit.

2.3.2. Reconnaissance d'un effet indésirable

Tous les médicaments ont des effets et ceux-ci sont jugés indésirables quand ils induisent l'apparition de troubles, gênes ou symptômes supplémentaires à ceux préexistants. Il nous est toutefois très difficile de lier un symptôme à un médicament.

Une des manières d'approcher, est de pratiquer des épreuves d'arrêt/réintroduction. S'il y a toujours corrélation entre les prises du traitement et l'apparition des symptômes, il y a de bonnes chances (mais pas une certitude) que celui-ci soit en cause. Si le supposé effet indésirable est connu dans les études scientifiques, il y a de fortes chances que ce ne soit pas un simple hasard.

Dans les études, afin de savoir si un symptôme constaté est lié au produit, ou s'il est le fruit du hasard, on utilise des groupes de sujets semblables, une partie servant de témoins et ne prenant pas le traitement, l'autre partie prenant le médicament. Si le symptôme apparaît avec la même fréquence dans les deux groupes, on peut estimer qu'il n'est pas lié au médicament. Dans le cas contraire, la présomption de causalité est forte.

2.3.3. Justification de l'étude

Ces dernières années, le parasite du paludisme a développé une résistance aux antipaludiques usuels tels que la chloroquine et la sulfadoxine - pyriméthamine (Fansidar). La recommandation de l'OMS sur l'utilisation des nouvelles combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) paraît être une solution à la résistance du *P. falciparum* aux antipaludiques en monothérapie. La plupart des médicaments (L'Artémether – Luméfantrine (AL) et l'Artésunate – Amodiaquine (ASAQ)) utilisés à l'heure actuelle pour traiter le paludisme sont sur le marché depuis une dizaine d'années. Les cliniciens qui s'occupent des malades du paludisme connaissent bien ces médicaments et en général, ils sont bien renseignés au sujet des effets indésirables qui leur sont associées (parfois appelés EIM pour « effets indésirables médicamenteux », ou encore « réactions indésirables aux médicaments », ces deux termes étant interchangeables). Ces effets surviennent fréquemment lorsqu'un malade sous traitement prend un ou plusieurs médicaments simultanément et la durée des schémas thérapeutiques s'étale sur plusieurs jours. Cela augmente le risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux, dont certains sont graves (EIG). Si les agents de santé constatent et admettent généralement que tous les médicaments peuvent provoquer des effets indésirables dans bien des cas, les informations

publiées sur le sujet ne font pas beaucoup ressortir cet aspect. Il n'y a pas assez de documentation sur la mortalité, la morbidité et la réduction de la qualité de vie qui sont dues aux médicaments, en particulier dans les pays disposant de peu de ressources. Toutefois, le recours grandissant, de par le monde, à des schémas thérapeutiques de plus en plus lourds contre les souches de maladie résistantes, et l'apparition de nouvelles classes de médicaments pour traiter les maladies constituent autant de facteurs justifiant un suivi des médicaments.

Vu qu'aucun médicament n'est totalement dépourvu d'effet secondaire, il est important de savoir quels sont les toxicités liées à un médicament. Pour cela, il convient de juger la sécurité d'un nouveau médicament avant sa mise sur le marché d'où qu'elle est l'importance des événements indésirables dans l'efficacité d'un médicament ? Plus un médicament est efficace, plus la tolérance est forte c'est-à-dire que l'efficacité est jugé par la détermination et le degré des événements indésirables. Ainsi des mesures appropriées doivent être mises en place pour une meilleure prise en charge des événements indésirables.

2.3.4. Objectif

L'objectif de notre étude était de comparer la tolérance de la pyronaridine – artésunate (PA) à l'Artémether – luméfántrine (AL) utilisées dans le traitement de paludisme simple à *Plasmodium sp* chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois en traitement répété au Burkina Faso.

➤ Hypothèses et Objectif spécifique de l'étude

La recherche de réponse à cette interrogation évoquée passe par la comparaison des événements indésirables dans les deux (2) groupe de traitement que sont la Pyronaridine-Artésunate par rapport à l'Artémether-Luméfántrine.

➤ Hypothèse de l'étude

L'analyse des événements indésirables par rapport à l'âge, le poids, le taux d'hémoglobine et la densité parasitaire par l'identification d'un certain nombre d'hypothèse qu'il s'agira de confirmer ou d'infirmer tout au long de cette étude.

H0 : Non infériorité de PA par rapport à AL en termes d'évènements indésirables.

Est-ce que les évènements indésirables du PA sont-ils inférieur par rapport à AL ?

III. MATERIELS ET METHODES

3.1. Matériels

3.1.1. Site de l'étude

Notre étude est un essai clinique comparatif ouvert, randomisé et parallèle à deux bras dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de deux CTAs dans le traitement répété du paludisme simple à *Plasmodium* sp. Cette étude est multicentrique car elle implique trois pays dont le Mali, le Burkina Faso et la Guinée. Le site d'accueil du Burkina Faso se situe à Bobo-Dioulasso dans le district sanitaire de Do et plus précisément à Sakaby/Colsama. Cette étude est commanditée par WANECAM.

3.1.2. Population cible

La population cible de notre étude est composée des enfants de plus de six (6) mois et des adultes ayant présenté un paludisme simple non compliqué à *P. falciparum* confirmé au microscope.

3.1.3. Critère d'inclusion

Les patients admis à l'étude devront remplir les conditions suivantes :

✓ **âge**

L'âge minimum d'admission à l'étude est de 6 mois. Plus précisément les patients affectés au bras AL devront avoir un âge supérieur ou égale 6 mois.

✓ **poids**

Les patients (garçons et filles) dont le poids sera supérieur à 5 kg et en absence de signe clinique de malnutrition sévère pourront être admis à l'étude.

✓ **présence de paludisme** non compliqué à plasmodium sp caractérisé par une fièvre à travers une température axillaire supérieure ou égale à 37.5°C ou un antécédent de fièvre les 24 heures avant la consultation et une microscopie positive à plasmodium sp avec une densité parasitaire inférieure à 200 000 parasites/ μ l ;

- ✓ **consentement éclairé** (et l'assentiment pour les mineures, c'est-à-dire moins de 18 ans, capables de donner un assentiment en accord avec le comité d'éthique local) écrit obtenu du patient et/ou du parent /tuteur/époux conformément à la pratique locale. Si le patient est illettré, le consentement sera obtenu en présence d'un témoin impartial conformément aux considérations éthiques locales ;
- ✓ **possibilité de prendre une médication par voie orale** ;
- ✓ **absence d'une prise documentée d'antipaludique** au moins deux (2) semaines depuis le dernier épisode de paludisme ;
- ✓ **être capable** (parent ou tuteur légal pour les enfants) de décider volontairement de participer à l'étude après avoir reçu les informations relatives à l'étude avec la possibilité d'accéder au centre de santé à tout moment. Le patient doit se conformer au calendrier des jours de visite de suivi ;
- ✓ **résider dans la zone d'étude** et ne pas s'absenter au-delà de trois (3) mois.

3.1.4. Critère de non inclusion (exclusion)

Les patients présentant les critères ci-dessous ne seront pas autorisés à participer à l'étude :

- patients avec signes et symptômes de paludisme grave/compliqué nécessitant un traitement parentéral selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé 2000 ;
- vomissements sévères, définis comme plus de trois vomissements dans les 24 heures avant l'inclusion dans l'étude ou l'impossibilité de traitement par la voie orale, ou de diarrhées sévères définies comme trois selles liquides ou plus par jour ;
- antécédent connu ou évidence significative de désordres tels que cardiovasculaires, des antécédents respiratoires (y compris une tuberculose active), des antécédents de jaunisse, de désordres hépatique, rénal, gastro-intestinal, immunologique (y compris le VIH-SIDA), neurologique (y compris auditoire, endocrinien, infectieux), cancérologique, psychiatrique (dépression active, un antécédent récent de dépression, une anxiété généralisée, une psychose, une schizophrénie ou d'autres désordres psychologiques majeurs), des antécédents de convulsions ou autres anomalies (y compris un antécédent récent de traumatisme crânien) ;
- présence significative d'anémie, définie comme un taux d'Hémoglobine < 7g/dl ;
- présence de fièvre causée par d'autres maladies autre que le paludisme ;

- antécédent d'hypersensibilité, d'allergie de réactions adverses à la pyronaridine, luméfantine ou amodiaquine et autres dérivés d'artémisinine (par extension) ;
- l'utilisation documentée d'autres antipaludiques y compris les médicaments traditionnels dans les deux semaines avant le début de l'étude ;
- les patients en âge de procréer (l'âge \geq 12 ans) ne doivent être ni enceintes (confirmation par un test de grossesse négatif) ni allaitantes et elles doivent être disposées à prendre des mesures pour ne pas contracter une grossesse durant les 42 jours de suivi après chaque traitement ;
- les patients ayant reçu un produit d'investigation dans les quatre semaines avant le début de l'étude ;
- hépatites virales actives connues ;
- insuffisance rénale significative connue, indiquée par une créatinémie $>$ 1,5 fois ULN.

3.1.5. Critères pouvant entraîner l'arrêt temporaire du traitement ou le retrait du patient de l'étude

❖ Critère d'arrêt temporaire du traitement

Le traitement avec le médicament de l'étude doit être temporairement interrompu si le sujet remplit les critères suivants :

- patients avec signes et symptômes de paludisme grave/complicé selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé 2007 nécessitant un traitement par voie parentérale ;
- vomissements sévères, définis comme plus de trois vomissements les 24 heures avant l'inclusion dans l'étude ou l'impossibilité de traitement par voie orale, ou de diarrhées sévères définies comme trois selles liquides ou plus par jour ;
- hépatites virales actives : Hépatite A, Hépatite B ou Hépatite C ;
- dysfonctionnement rénal significatif connu, indiqué par une créatinémie sérique $>$ 1,5 fois LSN ;
- microscopie positive à *Plasmodium* sp avec une densité parasitaire supérieure ou égale à 200 000 parasites/ μ l ;
- un EIG en cours, non lié au produit de l'étude ;

Les patients ne doivent plus recevoir le médicament de l'étude, ou doivent être retirés de l'étude si l'un des critères suivants est rempli :

- un EIG lié au produit de l'étude ;
- hypersensibilité ou allergie au produit de l'étude ;
- hépatite B ou C chronique active ;
- infection à VIH connue ;
- voyage en dehors de la zone d'étude pendant plus de trois mois ;
- toute autre condition médicale dans l'opinion de l'investigateur pouvant compromettre la sécurité du patient s'il continuait à recevoir le produit de l'étude ;
- retrait de consentement ;

3.1.6. Traitement concomitant

L'administration de paracétamol/acétaminophène est autorisée si nécessaire. En cas d'échec au traitement avant le 28^{ème} jour de suivi, un traitement alternatif sera utilisé en tant que traitement d'échec (quinine). En cas, d'échec à partir du 28^{ème} jour de suivi, la même CTA reçue lors de la randomisation initiale sera utilisée pour traiter le patient. Les médicaments avec une activité antipaludique (tels que le co-trimoxazole, les macrolides, la tétracycline ou doxycycline) doivent être évités si possible. Si une infection bactérienne justifiait l'utilisation de ces médicaments lors de l'étude, une documentation devra être faite et l'analyse des données tiendra compte de leur utilisation. Par ailleurs, les bêta-lactamines, les céphalosporines sont recommandées.

3.1.7. Les médicaments de l'étude

Pour tout épisode de paludisme confirmé par la microscopie, la même CTA sera administrée une fois par jour (deux fois par jour pour AL) pendant trois jours consécutifs (jours 0, 1, 2) par un membre autorisé de l'équipe. Tous les traitements doivent être administrés au centre de santé de l'étude avec de l'eau potable. A cause du bras de traitement pyronaridine - artésunate, un minimum de 4 semaines de temps doit être observé entre les traitements afin de pouvoir retraiter le patient avec la même CTA dans cette étude ; sinon un traitement d'échec devra être administré comme précédemment indiqué.

3.1.7.1. Pyronaridine-Artésunate

La Pyronaridine-Artésunate est un médicament de nouvelle génération. En fonction du poids, le patient recevra entre un (1) et quatre (4) sachets ou comprimés par jour (tableau 1).

Tableau 1 : Posologie de la Pyronaridine – Artésunate

Poids corporel	Nombre de sachets
5 à 8 kg	1
8 à 15 kg	2
15 à 20 kg	3
Poids corporel	Nombre de comprimés
20 à 24 kg	1
24 à 45 kg	2
45 à 65 kg	3
65 à 90 kg	4

3.1.7.2. Artémether – Luméfantrine

L'Artémether – luméfantrine est un CTA qui est utilisé dans la thérapie et la prévention des cas de paludisme simple. Il est composé par l'association de deux molécules : l'Artémether et la luméfantrine.

Le premier laboratoire pharmaceutique à l'avoir commercialisé est Novartis sous la marque de Coartem® dans les pays en voie de développement et de Riamet® dans les pays développés. L'Artémether – luméfantrine est recommandé par l'OMS depuis 2002, pour son efficacité sur les souches du parasite *P. falciparum*.

Posologie

L'administration est faite deux fois par jour pendant trois (3) jours. Quand la première dose est administrée, la seconde doit être administrée huit (8) heures après (avec plus ou moins une heure de marge). Les quatre autres doses doivent être données deux fois par jour (matin et soir). Un minimum de 8 heures de temps doit être observé entre deux doses.

Il y a une seule dose de comprimé 20 :120 mg (un comprimé contient 20 mg sur les 6 du sachet) et est prescrite selon les critères de poids suivants :

- un (1) comprimé pour un poids corporel compris entre 5 et 15 kg ;
- deux (2) comprimés pour un poids corporel compris entre 15 kg et 25 kg ;
- trois (3) comprimés pour un poids compris entre 25 kg et 35 kg ;
- quatre (4) comprimés pour un poids supérieur à 35 kg.

3.1.8. Les logiciels utilisés

En vue d'être efficace dans notre étude, nous avons eu recours à plusieurs logiciels dont **Microsoft Access 2007** pour la saisie des données et **EpiInfo** pour la validation. **StatTransfert** a été utilisé pour le transfert des données vers les logiciels d'analyse. Pour l'analyse des données nous avons utilisés les logiciels statistique tel que **SPSS 20**, **R** version 3.1.2 et **Stata 13**.

3.2. Méthodes

3.1.1. Plan d'échantillonnage

Dans cette étude, les données sont recueillies au fur et à mesure et les inclusions des patients se font progressivement. L'échantillon associé à cette étude compte 448 patients tous vérifiant les critères de sélection. Dans un essai clinique, pour pouvoir porter un jugement de causalité, il est nécessaire que les deux groupes soient comparables. Le seul moyen d'assurer la comparabilité initiale des deux sous-groupes sur tous les facteurs de confusion connus ou inconnus est d'attribuer les traitements par tirage au sort. Ainsi au sein de la population incluse, le tirage au sort paraît être le moyen idéal pour pouvoir avoir des sous-groupes similaires aux termes de répartition de la population initiale. L'attribution aux différents bras de l'étude des patients étant fait aléatoirement, il est plus aisé d'allouer à un bras un traitement. Les différences observées en fin d'étude pourront ainsi être clairement attribuables aux traitements.

Lors de l'attribution d'un sujet à un bras de traitement, il est indispensable que trois conditions soient réunies :

- le sujet doit d'abord répondre aux critères d'inclusion, c'est-à-dire que le sujet doit être « éligible » ;
- le sujet doit signer un consentement libre et éclairé ;
- les deux conditions précédentes doivent être vérifiées avant que le sujet ne soit attribué à un bras de traitement.

C'est ce que l'on appelle la **clause d'ignorance** au moment du tirage au sort. Pour respecter les conditions de cette clause, on utilise la randomisation. Pour cela, on utilise une table de nombres au hasard ou des nombres aléatoires fournis directement par l'ordinateur. Ces nombres aléatoires figurent dans des tables et peuvent être constitués d'une série de deux ou plusieurs chiffres. En les prenant successivement, il suffit de décider que les malades qui ont un nombre pair auront le traitement A et ceux ayant un nombre impair le traitement B. La randomisation permet de rendre aléatoire le choix du traitement pour un patient donné.

3.1.2. Méthode d'analyse statistique

Dans notre démarche statistique, nous effectuerons la tabulation des données qui est la manière la plus simple de synthétiser les fréquences de notification par sexe, groupes d'âge, centre de traitement ou site. La compilation des événements consiste à mettre les événements en tableaux par médicament suspecté ou catégorie clinique en indiquant, pour chaque patient, le sexe, l'âge, la dose, le délai d'apparition, le lien [entre médicament et événement] et l'issue. Les tableaux permettent de comparer les risques relatifs avant et après traitement pour les événements importants. Il peut également s'avérer utile de représenter les informations compilées sous forme de diagrammes en bâtons.

Des techniques statistiques simples seront suffisantes pour les types d'analyse dont nous aurons besoin :

- Le risque peut être calculé sous forme de taux pour tout événement ou groupe d'événements ;
- Pour la comparaison de fréquences nous utiliserons le test de Khi^2 et le test exact de Fisher ;
- Le test d'ANOVA est un test paramétrique que nous utiliserons en présence de k ($k \geq 2$) échantillons indépendants, afin de déterminer si les échantillons proviennent d'une même population ou si au moins un échantillon provient d'une population différente des autres ;

4. RESULTATS

4.1. Résultats

4.1.1. Profil des patients

Notre population est composée au total de 448 individus dont 198 individus de sexe masculin et 250 individus de sexe féminin, soit respectivement 44,19% et 55,81%. L'âge moyen au niveau des individus de notre échantillon est d'environ 9 ans ; ce qui montre que la population de notre étude est majoritairement jeune.

Les deux groupes étaient comparables pour le sexe, l'âge, le poids, la densité parasitaire ainsi que pour le taux d'hémoglobine à l'inclusion. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour ces caractéristiques ($p > 0,05$) (tableau 2).

L'attribution des individus aux différents bras a été faite par la randomisation, cette technique est utilisée afin de faire intervenir l'aléa dans les calculs statistiques. Toutefois cette technique ne tient pas compte du sexe des individus. En d'autre terme notre échantillon a été réparti entre les deux bras de traitements que compte notre étude comme suit : 224 individus (soit 48% d'homme et 52% de femmes) vont être traités avec de la pyronaridine - artémisinine (PA), 224 individus (46% d'hommes et 54% femmes) pour l'Artémether - luméfantrine (AL).

Après les premières analyses, nous observons l'apparition d'effets secondaires chez certains individus au sein de notre population d'étude. Ainsi, nous dénombrons 328 individus présentant une réaction secondaire sur les 444 individus ; soit une proportion de 73,21%.

Il est important de signaler la présence de quelques cas d'évènements indésirables graves chez certains individus de notre échantillon ; nous dénombrons au total trois (3) cas d'évènement indésirable grave en ce qui concerne notre population.

Tableau 2: Profil des patients

Caractéristiques		Médicaments		
		Pyramax (PA)	Coartem (AL)	p
Sexe	Hommes	95 (42,41%)	103 (45,98%)	0,447
	Femmes	129 (57,59%)	121 (54,02%)	0,447
Age Moy. =9,03 95%IC (8,37 ; 9,80)	0-5 ans	61 (27,23%)	72 (32,14%)	0,255
	5-18 ans	148 (66,07%)	136 (60,71%)	0,239
	>18 ans	15 (6,70%)	16 (7,14%)	0,852
	Moy	8,95	9,11	
Poids Moy. =26,00 95%IC (24,6 ; 27,4)	5-15 kg	49 (21,88%)	53 (23,66%)	0,652
	15-25 kg	98 (43,75%)	87 (38,84%)	0,291
	25-35 kg	27 (12,05%)	34 (15,18%)	0,335
	> 35 kg	50 (22,33%)	50 (22,32%)	1
	Moy	25,99	26,01	
Taux d'hémoglobine Moy. =10,58 95%IC (10,44 ; 10,72)	7-9 g/dl	28 (12,50%)	41 (18,30%)	0,089
	9-12 g/dl	161 (71,88%)	154 (68,75%)	0,469
	> 12 g/dl	35 (15,63%)	29 (12,95%)	0,418
	Moy	10,69	10,47	
Evènement Indésirable	Absence	68 (30,36%)	52 (23,21%)	0,088
	Présence	156 (69,64%)	172 (76,79%)	0,088
Parasitémie MoyGeo.=17120,22 95%CI(49176,2 ; 60185,3)	0-50000 µl	137 (61,16%)	138 (61,61%)	0,923
	50000-100000 µl	42 (18,75%)	33 (14,73%)	0,225
	> 100000 µl	45 (20,09%)	53 (23,66%)	0,361
	Moy	52338,28	57023,28	

Moy.=Moyenne

MoyGeo.=Moyenne Géométrique

95% CI ()=Intervalle de confiance à 95%

r = coefficient de corrélation avec les médicaments de l'étude

p = pvalue (probabilité de la valeur du khi-2)

4.1.2. Proportion des évènements indésirables (EI)

Les évènements indésirables les plus fréquents ont été notés comme suit par ordre décroissant : bronchite (16,46%), neutropénie (10,67%), créatininémie élevée (9,45%), anémie (8,53%), rhinite (6,70%), QTC élevée (4,87%), vomissement (3,96%), douleurs abdominale (3,35%), hypermonocytose (3,04%), alat élevée (2,74%),(Tableau 3).

L'analyse démontre un taux significatif au niveau du QTC élevée (supérieur à 450 par rapport à J0) pour les patients du groupe AL par rapport au groupe de PA avec respectivement 25% et 75% ($p=0,036$). Par ailleurs, on note que 47,56% sous PA et 52,43% sous AL ont fait des évènements indésirables. Les patients manifestant des signes d'effets indésirables ont bénéficiés d'une surveillance. On n'a pas noté de décès.

Tableau 3 : Proportions des évènements indésirables selon le traitement.

Evènements Indésirables (EI)	n	Traitements		p
		Pyramax (PA)	Coartem (AL)	
BRONCHITE	54 (16,46%)	24 (44,44%)	30 (55,56%)	0,385
NEUTROPENIE	35 (10,67%)	20 (51,14%)	15 (42,86%)	0,379
CREATINEMIE ELEVEE	31 (9,45%)	15 (48,38%)	16 (51,62%)	0,852
ANEMIE	28 (8,53%)	11 (39,28%)	17 (60,72%)	0,242
RHINITE	22 (6,70%)	11 (50%)	11 (50%)	1
QTC > 30	21 (6,40%)	9 (42,86%)	12 (57,14%)	0,503
QTC sup 450	16 (4,87%)	4 (25%)	12 (75%)	0,036
VOMISSEMENT	13 (3,96%)	9 (69,23%)	4 (30,77%)	0,13
DOULEURS ABDOMINALES	11 (3,35%)	6 (54,54%)	5 (45,46%)	0,76
HYPERMONOCYTOSE	10 (3,04%)	5 (50%)	5 (50%)	1
ALAT ELEVEE	9 (2,74%)	5 (55,56%)	4 (44,44%)	0,5
ENTERITE	6 (1,82%)	2 (33,33%)	4 (66,66%)	0,343
TROMBOPENIE	5 (1,52%)	3 (60%)	2 (40%)	0,5
PLAIES	5 (1,52%)	3 (60%)	2 (40%)	0,5
FATIGUE	4 (1,21%)	3 (75%)	1 (25%)	0,5
TOUX	4 (1,21%)	0 (0)	4 (100%)	0,06
LYMPHOCYTOSE	4 (1,21%)	1 (25%)	3 (75%)	0,312
EOSINOPHILIE	4 (1,21%)	3 (75%)	1 (25%)	0,312
RHUME	3 (0,91%)	1 (33,33%)	2 (66,66%)	0,5
BRADYCARDIE	3 (0,91%)	1 (33,33%)	2 (66,66%)	0,5
SEVERE MALARIA (AEG)	2 (0,60%)	2 (100%)	0 (0)	0,249
OTITE	2 (0,60%)	1 (50%)	1 (50%)	0,751
FURONCULOSE	2 (0,60%)	1 (50%)	1 (50%)	0,751
CONJONCTIVITE	2 (0,60%)	0 (0)	2 (100%)	0,249
ASAT ELEVEE	2 (0,60%)	1 (50%)	1 (50%)	0,751
DYSMENORRHEE	1 (0,30%)	0 (0)	1 (100%)	0,5
CEPHALEES	1 (0,30%)	1 (100%)	0 (0)	0,5
CANDIDOSE	1 (0,30%)	0 (0)	1 (100%)	0,5
ANGINE	1 (0,30%)	0 (0)	1 (100%)	0,55
Autres	26 (7,92%)	14 (53,84%)	12 (46,15%)	0,686
n	328 (100%)	156 (47,56%)	172 (52,43%)	0,08

4.1.3. Tabulation de différentes variables par rapport aux évènements indésirables

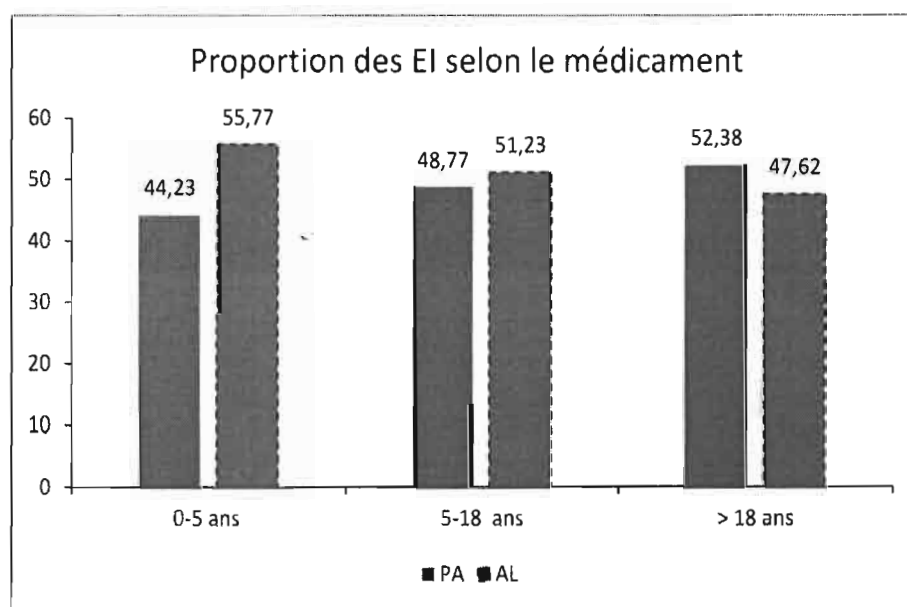
4.1.3.1. *Fréquences des évènements indésirables selon le sexe par rapport aux médicaments d'étude*

Nous notons que 45,12% d'homme (44,59% dans le groupe de PA et 55,41% dans le groupe de AL) et 54,88% de femmes (50% dans chacun des deux groupes) ont fait des évènements indésirables. Le test de Fisher nous permet de dire qu'il n'y a pas de différence significative entre ces deux (2) groupes ($p=0,56$). La distribution des EI est identique sur les catégories de sexe des patients. Nous ne notons pas de différence significative au niveau des hommes ayant fait des évènements indésirables dans les deux (2) groupes traitements et chez les femmes pour les deux (2) groupes de traitements considérés ($p>0,05$).

4.1.3.2. *Fréquences des évènements indésirables selon le groupe d'âge par rapport aux médicaments d'étude*

Les résultats nous montrent que la majeure partie des patients ont fait des évènements indésirables et nous n'observons pas de différence significative entre les proportions des patients pour les bras de traitements considérés. Le test d'ANOVA à plusieurs facteurs vient soutenir notre hypothèse selon laquelle la distribution des EI est identique dans les différentes catégories d'âge avec une probabilité ($p>0,05$). Les analyses montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les tranches d'âges pour les deux (2) groupes de médicaments. En effet, pour les patients de 0-5 ans, 5-18 ans et de plus de 18 ans, nous avons respectivement $p=0,09$, $p=0,62$, $p=0,7$. Les proportions nous laissent entrevoir que les réactions indésirables diminuent lorsque l'âge des patients augmente.

Figure 1 : Histogramme des EI par traitement selon le groupe d'âge



4.1.3.3. Fréquences des événements indésirables selon le poids des patients par rapport aux médicaments d'étude

A travers nos analyses, nous notons que l'effectif des événements indésirables est élevé au niveau des individus ayant un poids compris entre 15 et 25 kg. De plus, nous notons que la distribution des événements indésirables est identique selon les différentes catégories de poids avec une probabilité $p=0,56$; cette probabilité n'est pas statistiquement significative mais elle permet de montrer que les deux groupes de traitements sont comparable pour le poids. Il n'y a pas de différence significative entre les différentes catégories de poids pour les deux groupes de traitement.

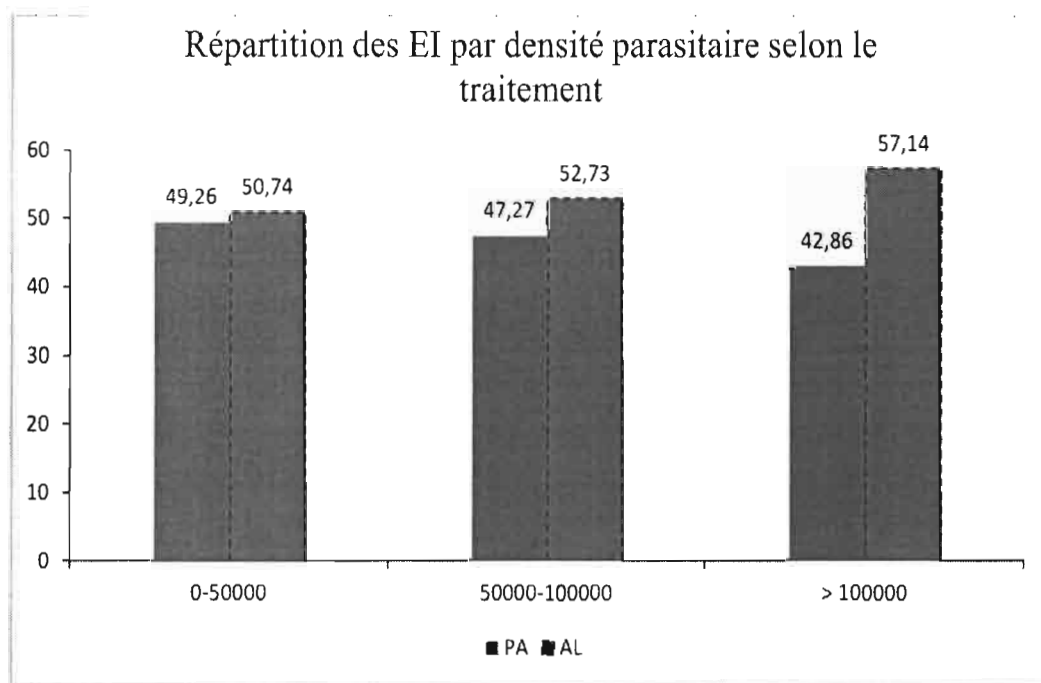
Tableau 4 : Répartition des EI par rapport au traitement selon le poids

Caractéristiques	Traitements		n	p	
	PA (%)	AL (%)			
Regroupement par Poids	5 - 15 kg	24,36	26,16	83	0,70
	15 - 25 kg	44,23	37,79	134	0,23
	25 - 35 Kg	10,90	15,12	43	0,25
	> 35 kg	20,51	20,93	68	0,92

4.1.3.4. Fréquences des évènements indésirables selon la densité parasitaire par rapport aux médicaments d'étude

Nous notons avec le test de Fisher une probabilité ($p=0,65$) qui nous permet de dire qu'il n'y a pas de différence significative entre les EIs dans les deux (2) groupes de traitements en ce qui concerne la densité parasitaire des patients. La comparaison des différentes proportions dans les différentes catégories 0-50000, 50000-100000, plus de 100000 donne respectivement $p=0,43$; $p=0,96$; $p=0,37$. De ce constat, nous pouvons dire qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux (2) groupes de médicaments pour chacune des catégories de la parasitémie.

Figure 2 : Histogramme des EI selon la parasitémie des patients



4.1.3.5. Fréquences des évènements indésirables selon le taux d'hémoglobine par rapport aux traitements

Nous notons après analyse que la distribution des EI est identique pour les deux (2) groupes de patients en ce qui concerne le taux d'hémoglobine ($p=0,27$). La moyenne du taux d'hémoglobine pour PA et AL sont respectivement de 10,61 avec un IC (10,37-10,87) et de 10,40 avec un IC (10,18-10,63). L'analyse de nos résultats révèle une différence

significative auprès des patients manifestants une anémie sévère (7-9 g/dl). En effet, la comparaison de leur proportion a donné une probabilité ($p=0,02$) qui nous permet de dire que les patients dont le taux d'hémoglobine est compris entre 7 et 9 g/dl tolèrent plus la pyronaridine – artésunate que l'artémether – luméfantine (Tableau 5) ; pour les deux autres catégories, la pyronaridine – artésunate reste comparable à l'artémether – luméfantine qui est notre médicament de référence ($p>0,05$).

Tableau 5 : Répartition des EI par traitement selon le taux d'hémoglobine

Caractéristiques	Traitements				
	PA (%)	AL (%)	n	p	
taux d'hémoglobine	7-9 g/dl	13,46	19,19	54	0,02
	9-12 g/dl	72,44	70,35	234	0,45
	> 12 g/dl	14,10	10,47	40	0,37
Total	156	172			

4.1.4. Délais de survenu et risque relatif (RR) d'un évènement indésirable

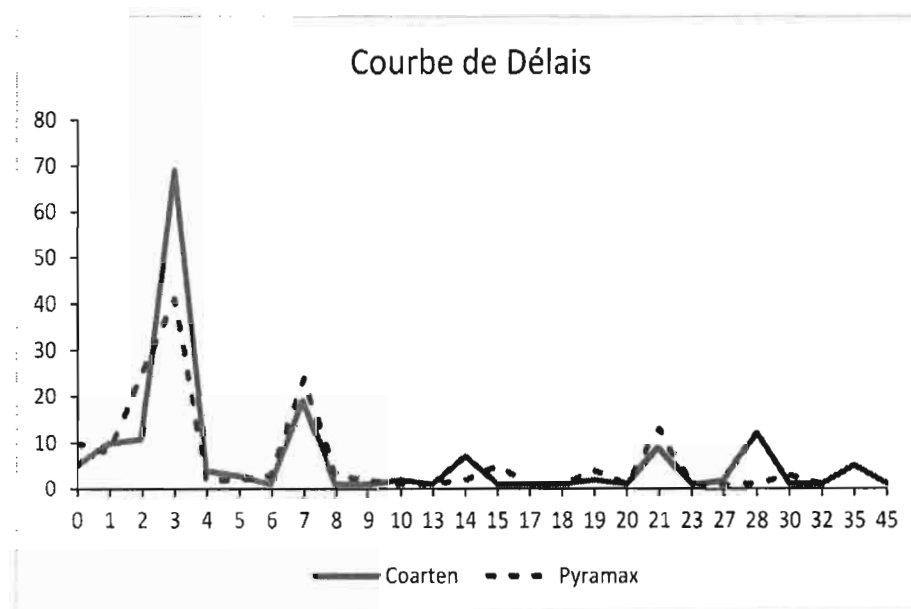
4.1.4.1. Délais de survenu

L'analyse des délais de survenu des évènements indésirables montre que les évènements indésirables surviennent en moyenne 8,65 jours après la prise d'un traitement. L'observation de ces deux tableaux montre que le délai de survenu d'un évènement indésirable est en moyenne de 8,26 jours pour un traitement sous PA et en moyenne de 9 jours pour un traitement sous AL (tableau 6). L'établissement d'un test des Student ($p=0,49$) ne nous permet d'accepter l'hypothèse H_0 selon laquelle la différence des deux moyennes est nulle avec $\alpha=0,05$ avec IC (-2,87 ; 1,39). Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux traitements.

Tableau 6 : délais d'apparition d'un EI selon le traitement

Traitements	tableau de délais			
	n	Moyene	Min	Max
Pyramax	156	8,26	0	40
Coartem	172	9	0	45

Figure 3 : Proportion des EI selon les délais d'apparition



4.1.4.2. Risque relatif (RR)

Le risque relatif sera utilisé pour quantifier l'association existant entre l'exposition des patients à un médicament et l'apparition d'un événement indésirable. Dans notre cas, le risque relatif quantifiera le risque d'apparition d'un événement indésirable chez les patients à un traitement à base de l'AL comparativement à ceux suivant un traitement à base de PA. (Annexe 0)

Les premiers constats montrent que la proportion d'individus ayant fait un EI est plus élevée dans le groupe traité avec AL (76,74%) par rapport à PA (69,64). Ces proportions nous ont permis de calculer le risque relatif qui est d'environ 1,10 (0,76/0,69) ; ceci nous permet de dire qu'un patient traité avec PA a 1,10 fois moins de chance de faire un EI dans le traitement d'un paludisme simple qu'un patient traité avec AL.

Tableau 7 : Risque d'apparition d'évènement indésirable selon le traitement

Traitements	présence d'EI		n	Pr	[95% Conf. Interval]	
	Pas d'EI	EI				
Pyramax	68	156	224	0,69642857	0,6316616	0,7559098
Coartem	52	172	224	0,76785714	0,7069801	0,8214979

5. Discussion

5.1. Discussion sur le résultat

L'objectif de notre étude était de comparer la tolérance de l'Artémether – Luméfantrine à celle de la pyronaridine – artésunate dans un traitement répété de paludisme simple. L'artémether – luméfantrine (AL) qui est une référence pour le traitement des cas de paludisme simple a montré une bonne tolérance avec des cas d'évènement indésirable non grave (172/328). La pyronaridine – artésunate (PA) a donné des résultats comparables à celle de AL, notamment avec des cas de EI non grave (158/328) et trois (3) cas d'EI grave ; par ailleurs il faut noter que l'apparition des EIs peut être imputable à plusieurs facteurs qui peuvent être soit des facteurs biologique et/ou soit aux facteurs cliniques. Toutefois, il est nécessaire d'indiquer que tous les évènements indésirables ont été pris en charge et il n'y a pas de décès. L'apparition des évènements indésirables semble liée à l'âge (0-5 ans), au faible poids du patient (5-15 kg), au taux d'hémoglobine (anémie) et à la parasitémie.

En se basant sur la définition d'un évènement indésirable par l'OMS (2014), les résultats que nous avons obtenus au cours de nos analyses montrent la tolérance des deux médicaments utilisés dans cette étude lors du traitement de paludisme simple à *P. falciparum*. Toutefois, même si dans l'ensemble le résultat du traitement dépend du médicament administré au patient, il n'en demeure pas moins que plusieurs facteurs entrent en ligne de compte dans la survenu d'un évènement indésirable tel que l'âge, le poids, le taux d'hémoglobine, parasitémie.

L'analyse comparative des médicaments de l'étude nous permet de dire que PA, qui est le médicament qui fait l'objet de la comparaison ; donne de très bon résultat en ce qui concerne la tolérance. Nous pouvons alors soutenir que les résultats de PA sont comparables aux résultats de l'AL. De plus, le risque relatif nous montre qu'un patient traité avec PA à 1,10 fois moins de chance de contracter un EI qu'un patient traité avec AL.

5.2. Discussion sur la validité des méthodes utilisées

- Les données ont été saisies en mode double avec *Microsoft Access 2007* et validées avec le logiciel *EpiInfo* afin de minimiser le plus possible les erreurs lors de la saisie. Ceci pour

garantir l'intégrité des données et leur fiabilité. De plus, après la validation de la double saisie, des requêtes sont lancées pour repérer les éventuelles erreurs que la double saisie n'aurait pas pu éviter.

- L'échantillon qui a fait l'objet de notre analyse comptait 448 individus et 37 variables. Cette taille convient dans la mesure où elle permettra de réaliser la majeure partie des tests statistiques.

- Tous les tests paramétriques qui ont été utilisés dans cette étude, ont été renforcés par l'utilisation de leur équivalent non-paramétrique au seuil de significativité de 0,05 avec un intervalle de confiance de 0,95

CONCLUSION

Nous avons analysé la tolérance clinique de la Pyronaridine-Artésunate et de l'Artémether-Luméfantrine au cours d'un traitement de paludisme simple chez des patients âgés d'au moins 6 mois.

Il ressort que malgré trois cas d'évènements indésirables graves (dont l'imputabilité au médicament n'a pas été établie), ces deux médicaments (PA et AL) ont un profil de tolérance similaire et acceptable. De ce point de vue, Nous ne pouvons pas rejeter notre hypothèse H0, donc ils peuvent être utilisés pour le traitement du paludisme simple avec cependant une option claire sur la poursuite de la surveillance des évènements indésirables qui pourraient apparaître au cours de leur utilisation à grande échelle.

Au regard de nos résultats, les suggestions que nous préconisons au ministère de la santé sont les suivantes :

- Vulgariser l'utilisation des CTAs, cela inclut une plus grande accessibilité des CTAs par la population quel que soit le lieu de résidence et un ajustement de leur prix par rapport au niveau de vie ;
- Autoriser l'utilisation d'autres CTAs dans le traitement du paludisme simple à P. falciparum afin de diversifier l'offre, ce qui pourrait permettre de pouvoir soigner ceux qui présenteraient des allergies par rapport aux CTAs de référence actuellement utilisées (ASAQ et AL) ;
- Renforcer le système de surveillance des médicaments après la mise sur le marché.

ANNEXES

Annexe 0 : Calcul du risque relatif (RR)

En général, le risque relatif est utilisé pour quantifier l'association entre l'exposition à un facteur de risque et la maladie. Il désigne le risque de présenter la maladie chez les sujets exposés au facteur par rapport aux non-exposés à ce même facteur (« le risque de développer la maladie est RR fois supérieur chez les sujets exposés comparativement aux sujets non-exposés »). Dans notre cas, le risque relatif quantifiera le risque d'apparition d'un évènement indésirable chez les patients sujets à un traitement à base de l'AL comparativement à ceux suivant un traitement à base de PA. Pour calculer le risque relatif, il est nécessaire de dresser un tableau à double entrée suivant ce format :

	EI	Pas d'EI
Pyramax® (PA)	a	b
Coartem® (AL)	c	d

Risque d'EI chez les patients appartenant au bras AL : $Rne = a / (a + b)$

Risque d'EI chez les patients appartenant au bras PA : $Re = c / (c + d)$

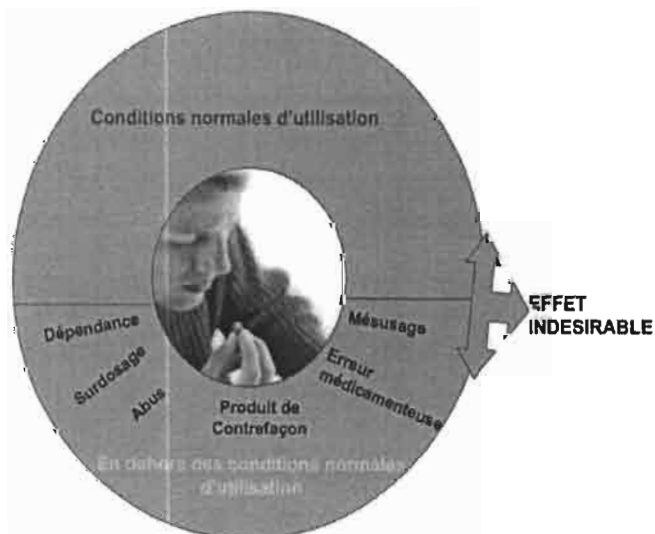
$$RR = \frac{Rne}{Re} = \frac{Prob(EI | traitement = AL)}{Prob(EI | traitement = PA)}$$

On remarque ici que le risque relatif est en fait un rapport de la probabilité d'apparition d'évènement indésirable dans le bras AL et de la probabilité d'apparition d'évènement indésirable dans le bras PA. Pour l'interprétation, on dira qu'un patient qui a été traité avec l'AL a RR fois plus de chance de faire un EI comparativement à celui qui a été traité avec PA.

Annexe 1 : Critères de gravité du paludisme 2000 Glasgow de l'OMS

Neuropaludisme (score de Glasgow < 9, score de Blantyre < 2 chez l'enfant de moins de 5 ans)
Trouble de la conscience (score de Glasgow < 15 et > 9)
Convulsions répétées (> 1/24 heures)
Prostration
Syndrome de détresse respiratoire
Ictère (clinique)
Acidose métabolique (bicarbonates plasmiqes < 15 mmol/L)
Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15%)
Hyperparasitémie (> 4% chez le sujet on immun ou > 20% chez le sujet immun)
Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> - Adulte : diurèse < 400 mL/24h ou créatininémie > 265 µmol/L - Enfant : diurèse < 12 mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge
Collapsus circulatoire (TAS < 50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans)
Hémorragie anormale
Œdème pulmonaire (radiologique)

Annexe 2 : Circonstances de survenue des effets indésirables



Annexe 3 : principes des tests statistiques

Un test d'adéquation permet de statuer sur la compatibilité d'une distribution observée avec une distribution théorique associée à une loi de probabilité. Parmi les tests d'adéquation, la conformité à la loi normale (loi gaussienne) revêt une importance supplémentaire. En effet, l'hypothèse de normalité des distributions sous-tend souvent de nombreux tests paramétriques (ex. comparaison de moyennes, résidus de la régression, etc.). En toute rigueur, s'assurer au préalable la compatibilité des distributions avec l'hypothèse de normalité avant de procéder au test statistique. Dans ce point de vue, nous pouvons dès lors nous contenter de techniques simples pour vérifier si la distribution des données est réellement inconciliable avec la distribution normale (ex. asymétrie forte, distribution avec plusieurs modes, etc.).

➤ Coefficient d'asymétrie et d'aplatissement

La loi normale est caractérisée par un coefficient d'asymétrie et un coefficient d'aplatissement nuls. Il paraît naturel de calculer ces indicateurs pour se donner une idée, ne serait-ce que très approximative, du rapprochement possible de la distribution empirique avec une gaussienne.

H_0 : les e_i suivent une loi normale

H_0 : les e_i ne suivent pas une loi normale

- Pour le coefficient d'asymétrie γ_1 , appelé skewness en anglais, nous utiliserons :

$$G1 = \frac{n}{(n-1)(n-2)} \sum_i \left(\frac{x_i - \bar{x}}{s} \right)^3 = 0,000$$

- Pour le coefficient d'aplatissement γ_2 , appelé kurtosis en anglais, nous utiliserons :

$$G2 = \frac{n(n+1)}{(n-1)(n-2)(n-3)} \sum_i \left(\frac{x_i - \bar{x}}{s} \right)^4 - \frac{3(n-1)^2}{(n-2)(n-3)} = 0,000$$

Nous constatons que les résultats des tests sont proche des valeurs de référence. Ces indicateurs étant proche de la valeur 0, l'hypothèse de compatibilité avec la loi normale ne peut être rejetée. L'adéquation à la loi normale paraît plausible.

➤ Test de Shapiro-Wilk

le test de Shapiro-Wilk est basé sur la statistique W ; La statistique W peut donc être interprétée comme le coefficient de détermination (le carré du coefficient de corrélation) entre la série des quantiles générées à partir de la loi normale et les quantiles empiriques obtenues à partir des données. Plus W est élevé, plus la compatibilité avec la loi normale est crédible. Le test de Shapiro-Wilk nous permet de savoir si une série de donnée suit une loi normale. En effet, nous utiliserons ce test pour démontrer une compatibilité de la distribution des événements indésirables à l'hypothèse de normalité.

Hypothèse H_0 : l'échantillon suit une loi normale

Hypothèse H_1 : l'échantillon ne suit pas une loi normale

L'implémentation de ce test dans le logiciel stata nous permet d'obtenir les résultats suivant : $W=0,99$ avec un $p=0,15$ ce qui implique que l'hypothèse de normalité ne peut être rejetée.

En somme, nous observons que la distribution des événements indésirables suit une loi normale ; de ce fait nous pouvons appliqués les différents tests paramétrique.

Bibliographie

1. **Benkiran R. Dr**, Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance, Centre Antipoison et de pharmacovigilance du Maroc
2. **Bozio A.** 2005, Introduction au logiciel STATA
3. CHADIL Diane. 2010. Analyse statistique d'étude clinique en milieu dermo-cosmétique,
4. **DELMONT J. Pr**, 2014, Le paludisme de la mère et de l'enfant en Afrique tropicale, Faculté de Médecine de Marseille
5. **Faye B., Ndiaye JL, Ndiaye D., Dieng Y., Faye O., Gaye O.** Efficacité et tolérance de quatre combinaison antimalarique dans le traitement de paludisme non compliqué a *Plasmodium falciparum* au Senegal. Malar J. 2007 Jun
6. **Haro A.** 2015, Efficacité de la Pyronaridine-Artésunate comparée à l'Artémether-Luméfantrine dans le traitement du paludisme simple à Plasmodium sp chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois au Burkina Faso.
7. <http://fr.wikipedia.org/okawix/Artémisinine> consulté le 21/08/15
8. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Artémisinine> consulté le 13/08/15
9. Initiation Analyse Statistique 2, Document de travail / Programme d'Analyse des Systèmes Educatifs de la CONFEMEN, 2003
10. **NIKIEMA, J. B. Pr**, 2012, **Manuel de formation en Pharmacovigilance - Burkina Faso –Version 01 : Ministère de la Santé**
11. **Organisation mondiale de la Santé 2012**, pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose: guide pratique
12. Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2006-2010, version révisée. **PNLP Burkina Faso** : Ministère de la Santé 2007.
13. Plan stratégique mondial 2005-2015: **Roll Back Malaria partnership.**
14. **World Health Organization (2012b).** *World malaria report 2012*, Geneva, World Health Organization.
15. **World Health Organization (2014).** *World malaria report 2013*, Geneva, World Health Organization