



PHARMACOVIGILANCE ACTIVE DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE AU BENIN

Aurel Constant ALLABI¹, David KANMADAZO¹, Achille MASSOUGBODJI²

1-Unité de Pharmacologie, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, BENIN

2-Unité d'Enseignement et de Recherche en Parasitologie, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, BENIN

Correspondance : Aurel Constant ALLABI, MD, PhD, MPH, FellowClinResearch 01 BP 188 Cotonou – République du Bénin E-mail : acallabi@hotmail.com Tel : +229 95 73 49 00

RESUME

Les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) sont largement prescrites dans les pays endémiques pour la prise en charge en première intention du paludisme simple. Leur prescription à grande échelle nécessite l'implémentation d'un système de surveillance de leur sécurité. La présente étude avait pour objectif d'évaluer le profil de sécurité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine dans le district sanitaire de Cotonou au Bénin. Il s'agit d'une étude de pharmacovigilance active qui s'est déroulée de Juin à Août 2011 dans les formations sanitaires de Cotonou. Artemether-Lumefantrine est le plus prescrit des trois antipaludiques (avec une fréquence de 78,5%). Les patients ayant présenté au moins un évènement indésirable représentaient 14%. Les évènements indésirables dominants étaient des signes digestifs (3,5%), neurologiques (2,5%) et généraux (2%). Les cas suspectés d'échecs thérapeutiques concernent essentiellement les patients mis sous Artemether-Lumefantrine, avec une fréquence globale de 3,82%. L'implémentation de la pharmacovigilance au Bénin reste un défi. Mais les résultats ainsi obtenus démontrent la faisabilité de l'implémentation de la pharmacovigilance au Bénin.

Mots clés : Paludisme, Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine, Pharmacovigilance.

SUMMARY

Artemisinin-based Combination Therapies are widely prescribed in endemic countries to treat uncomplicated malaria. The widespread prescription of these new drugs requires the implementation of a monitoring system for their safety in a real-life prescription. The present study aims to contribute to evaluate the safety profile of Artemisinin-based Combination Therapies including Artemether-Lumefantrine, Artesunate-Amodiaquine and Dihydroartemisinin-Piperaquine in the health district of Cotonou in Benin and to use the results for strengthening the national pharmacovigilance system of Benin. It is a prospective, observational study of active pharmacovigilance held from June to August 2011 in Cotonou. Among the three Artemisinin-based Combination Therapies studied, Artemether-Lumefantrine is the most prescribed (78.5%). The frequency of patients with at least one Adverse Event was 14%. Main Adverse Events are represented by digestive (3.5%), neurological (2.5%) and general (2%) symptoms. All suspected treatment failures are experienced by patients under Artemether-Lumefantrine, with an overall incidence of 3.82%. The implementation of pharmacovigilance is a challenging for Benin. But the implementation of this study and preliminary results obtained demonstrate its feasibility.

Key words : Malaria, Artemisinin-based Combination Therapy, Pharmacovigilance, Treatment failure.

INTRODUCTION

Au Bénin, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique. En effet, les données épidémiologiques de 2008 révèlent que 43,5% des causes de recours aux soins sont dues au paludisme. Le taux d'incidence était de 14,3% avec une létalité évaluée à 15,7% [Ministère de la Santé, 2008].

Depuis quelques années, le Bénin comme la plupart des pays endémiques, est confronté à un véritable défi qu'est la résistance accrue de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques disponibles tels que la Chloroquine avec un échec thérapeutique à 85,7% et la sulfadoxine

- pyriméthamine avec un échec thérapeutique à 50% [Aubouy, 2007].

Afin de limiter la résistance croissante du parasite aux antipaludiques et de protéger les nouvelles molécules, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé depuis 2001 l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) [OMS, 2001]. L'efficacité et la tolérance de ces molécules sont rapportées dans différentes études menées à travers le monde [Makanga, 2009 ; Sinclair, 2009]. Leur utilisation a entraîné ces dernières années le déclin de l'incidence et de la morbidité du paludisme suscitant ainsi un grand espoir dans la lutte contre la maladie.

Toutefois, des données récentes ont suggéré l'émergence de résistance du parasite contre les dérivés endoperoxydés artémisniques [Noedl, 2008 ; Dondorp, 2009 ; White, 1999]. Face à ce signal, il urge de mettre en place un système de vigilance pour contrôler l'efficacité et la sécurité de ces molécules, ayant une longue tradition en Asie, mais d'apparition récente en Afrique sub-saharienne.

Ainsi, l'OMS a recommandé, en même temps que l'introduction des CTA dans de nombreux pays, la mise en place d'un système de pharmacovigilance pour évaluer leur sécurité d'emploi [World Health Organization, 2010]. Par ailleurs l'automédication, le recours fréquent à la médecine traditionnelle, les spécificités génétiques des populations et la prévalence des maladies endémiques comme l'onchocercose, la schistosomiase, le VIH/SIDA et la tuberculose sont des spécificités pouvant influencer le profil de sécurité des CTA dans notre contexte d'exercice. Or, il existe actuellement peu de données publiées sur la pharmacovigilance des CTA en situation réelle observationnelle en Afrique.

Ainsi, l'objectif de la présente étude était d'évaluer le profil de sécurité des CTA utilisé dans le district sanitaire de Cotonou.

MATERIEL ET METHODES

Type, période et cadre de l'étude

La présente étude s'est déroulée au Bénin et plus précisément dans des formations sanitaires de Cotonou. Il s'agit d'une étude de cohorte, consistant à collecter les événements indésirables suite à l'administration des CTA (AL, ASAQ ou DHAP), chez des patients diagnostiqués souffrant d'un paludisme simple. La collecte des événements s'est effectuée de façon active. Les moyens utilisés sont les appels téléphoniques, les visites à domicile ou les consultations.

Population d'étude (critères de sélection)

L'enquête a pris en compte un nombre total de 200 patients remplissant les critères d'inclusion. Tous les patients recrutés ont été suivis pendant 28 jours, de manière à collecter tous les événements indésirables présentés. Pour être inclus dans l'étude, le patient doit être atteint d'un paludisme simple (confirmé ou non par la biologie), avoir été mis sous CTA (artésunate-amodiaquine, artéméthérum-pipéraquine, ou dihydroartémisinine-pipéraquine), résider à proximité du centre de santé ou être accessible au téléphone et avoir donné son consentement éclairé écrit. Les gestantes au premier trimestre de gros-

sesse ne sont pas incluses dans cette étude. Les patients n'ayant pas honoré ou pris le CTA prescrit sont exclus de l'étude.

Méthodes de collecte des données

A l'enrôlement, un questionnaire de prétraitement a été administré afin de recueillir les données socio-démographiques, cliniques et le protocole thérapeutique. Une carte d'étude comportant le numéro d'étude du patient, les médicaments prescrits et les contacts des membres de l'équipe a été attribuée à chaque patient. Les patients ont été ensuite encouragés à présenter cette carte dans les centres de santé du réseau de l'étude s'ils présentent un événement indésirable survenant dans les 28 jours qui suivent la mise sous CTA.

Les patients ont été aussi encouragés à venir à la consultation de contrôle au troisième jour suivant la mise sous traitement. Ils ont également été contactés par téléphone aux deuxième, cinquième et dixième jours après la prescription médicale. Les patients sont suivis jusqu'à la résolution des événements indésirables.

Il est expliqué aux patients qu'un événement indésirable est une manifestation clinique indésirable survenant chez une personne exposée à un médicament, sans qu'il existe nécessairement un lien de causalité avec ce traitement.

Un événement ou effet indésirable est considéré comme grave s'il est létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité durable, ou provoquant ou prolongeant l'hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Imputabilité des événements indésirables (méthodes d'imputabilité)

L'imputabilité des événements indésirables a été déterminée par la méthode française [Bégaud, 1985]. Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque, qui ne prend en compte que les informations concernant le cas clinique évalué, et une imputabilité extrinsèque basée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque est déterminée en se basant sur les critères chronologiques (délai d'apparition, évolution à l'arrêt du traitement, conséquences de la réadministration) et sémiologiques (sémiologie proprement dite de l'événement indésirable c'est-à-dire son allure clinique et/ou paraclinique, ainsi que l'existence d'éventuels facteurs favorisants

bien validés; la recherche d'autres causes, ces dernières peuvent être absentes après un bilan approprié ou possibles; les résultats des examens complémentaires spécifiques fiables). Le score d'imputabilité intrinsèque est finalement déterminé par la combinaison des critères chronologiques et sémiologiques [Bégaud, 1985].

L'imputabilité extrinsèque permet d'apprécier le degré de nouveauté de l'effet évalué. Ce dernier peut-être un effet notoire du médicament en question, bien décrit dans le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (B3), un effet non notoire publié seulement une ou deux fois ou indirectement prévisible (B2), un effet décrit ne correspondant aux définitions B3 et B2 (B1) ou un effet paraissant tout à fait nouveau, jamais publié et justifiant une publication (B0) [Bégaud, 1985].

Les deux composantes de la méthode française ont été utilisées dans le cadre de cette étude.

On parle d'effet indésirable médicamenteux si le lien de causalité est établi entre le médicament et l'évènement indésirable.

Nous appelons dans le cadre de cette étude, cas suspect d'échec thérapeutique, toute aggravation des signes cliniques après mise sous CTA, et ayant présenté une évolution favorable sous Quinine, associée à une parasitémie initiale J0 ou associée à une parasitémie positive après J0. Compte tenu des définitions précédentes, les cas suspects d'échecs thérapeutiques sont considérés comme des évènements indésirables graves.

Analyse statistique des données

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 17 (SPSS Inc. Chicago, USA). Les tests statistiques du Khi-2, le test exact de Fisher pour la comparaison des pourcentages et le test de Student pour la comparaison des moyennes ont été utilisés au seuil de 5%.

RESULTATS

Caractéristiques de la population d'étude

Au total 200 patients ont été inclus dans l'étude.

Le sex ratio (H/F) des patients était de 0,90. L'âge des patients variait de 2 mois à 88 ans avec une moyenne de 23 ans 6 mois [0, 81]. 78,5% (157) des patients étaient sous AL, 9,5%(19) sous ASAQ et 12% (24) sous DHAP. L'âge des patients sous ASAQ est significativement inférieur à celles des patients

sous AL et DHAP ($p < 0,01$). Par contre, il n'existe pas de différence significative entre les âges des patients sous AL et DHAP ($p > 0,05$).

Protocole et suivi thérapeutique

Répartition des patients selon le type de suivi

Aucun perdu de vue n'a été recensé lors de l'enquête. La détection active des EVI par téléphone est le type de suivi prépondérant (67,5%), et ce quelque soit le type de CTA.

L'entretien a été complet chez tous les patients enrôlés. Excepté le seul cas de surdosage, tous les patients ont respecté le traitement antipaludique prescrit.

Médicaments co-prescrits

On a noté une co-prescription d'antibiotiques chez 30,5% des patients, une co-prescription d'antalgiques chez 71,5% des patients et une co-prescription d'antipyrétiques chez 72% des patients.

Les différents antibiotiques co-prescrits aux patients étaient : amoxicilline (n= 24), association amoxicilline plus acide clavulanique (n= 21), ciprofloxacine (n= 10), métronidazole (n= 7), cotrimoxazole (n= 4), érythromycine (n=2), oxacilline (n=2), cloxacilline (n=2), ofloxacine (n=2), lincomycine (n=1), thiamphénicol (n=1).

Les antalgiques antipyrétiques prescrits sont: paracétamol (n= 124), métamizole (n= 7), acide acétyl-salicylique (n= 5), diclofénac (n= 4), ibuprofène (n= 4), meloxicam (n= 2), kétoprofène (n= 1). Le seul antalgique co-prescrit qui ne soit pas antipyrétique était le trémadol (n=1).

Evolution sous traitement

L'évolution a été favorable chez la plupart des patients. On a noté une évolution défavorable chez 6 patients mis sous AL. Parmi ces six (6) patients, cinq avaient présenté une aggravation des signes cliniques durant les trois premiers jours du traitement sous AL ayant conduit à poser le diagnostic du paludisme grave.

L'évolution de tous ces 5 cas a été favorable après la mise sous Quinine. Le sixième patient a présenté une régression de symptômes sous traitement AL puis une recrudescence à J₁₀. Son évolution a été aussi favorable sous Quinine.

Tous les patients ont bénéficié d'une parasitémie initiale et/ou d'une parasitémie au décours de l'aggravation des signes cliniques. Le résumé synoptique des cas suspects d'échec thérapeutique (ET suspects) est présenté dans le tableau I.

Tableau I: Présentation synoptique des cas suspects d'ET

Cas	ET1 suspecté	ET2 suspecté	ET3 suspecté	ET4 suspecté	ET5 suspecté	ET6 suspecté
Age	3 ans	22 mois	2ans	21 ans	3 ans	51 ans
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Féminin	Masculin
Poids (kg)	12	14	11	60,4	16	82
Symptômes présentés à l'admission	Fièvre	Fièvre, diarrhée	Fièvre, toux, fatigue	Fièvre, fatigue, myalgie	Fièvre, inappétence, constipation	somnolence, nausées, inappétence
Microscopie	Non faite	Positive	Non faite	Non faite	Non faite	Positive
Traitement antérieur	Efférgan®	Efférgan®	Novalgin®	Paracétamol	Clamoxyl	Néant
Antécédents	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Diabète
Prise de tisanes	non	non	oui	oui	oui	oui
CTA prescrite	AL	AL	AL	AL	AL	AL
Posologie	20/120mg * 2	20/120mg *2	20/120mg* 2	80/480mg* 2	20/120mg*2	80/480mg*2
Médicaments coprescrits	Efférgan®	Dolko®, Orasel®-Zinc, Ultralevures®	Paracétamol, Multivitamines®, Amoxicilline	Paracétamol, Multivitamines®, Amoxicilline	Débridat®, Cétamyl®, Païdofébril, Tot'héma®	Revitalose®, Daonil®, Glucophage®
Mode de suivi	Consultation puis par téléphone	Par téléphone	Consultation et téléphone	Consultation	Consultation	Téléphone puis consultation
Adhérence au traitement et évolution sous traitement	- tel que prescrit, -Aggravation Traitement suivi des signes cliniques (aggravation, de la fièvre, survenue de vomissements) à J ₁ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation, des signes cliniques (survenue de vomissements et d'un état léthargique) à J ₁ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation des signes cliniques (aggravation de la fièvre, survenue de prostration) à J ₂ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation des signes cliniques (aggravation de la fièvre, survenue d'asthénie et de vomissements) à J ₁ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation, des signes cliniques (aggravation de la fièvre survenue de vomissements incoercibles) à J ₁ .	Traitement suivi tel que prescrit, -Rémission clinique pendant une semaine puis reprise des symptômes (céphalées, myalgies, asthénie, malaise).
Consultation de suivi	A J ₂ , dans le même centre	A J ₁ , dans un autre centre	A J ₄ , dans le même centre	A J ₂ , dans le même centre	A J ₁ , dans le même centre	A J ₁₀ , dans le même centre
Microscopie	Positive	Non faite	Positive	Positive	Positive	Positive
Traitement	Quinine	Quinine	Quinine	Quinine	Quinine	Quinine
Evolution	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable

Evènements indésirables (EVI)

Vingt-huit patients (14 %) ont présenté des EVI pendant la période du suivi.

Le profil des EVI avec leurs fréquences respectives en fonction du type de CTA est présenté dans le tableau II. La fréquence des EVI signalés par les patients mis sous ASAQ était significativement inférieure à celle des patients mis sous AL et DHAP ($p < 0,05$). La distribution du nombre d'EVI présenté

par patient ne différait pas significativement en fonction du type de CTA ($p > 0,05$) (donnée non présentée).

Une association statistique significative a été trouvée entre la prise de tisanes avant la mise sous CTA et la survenue d'EVI (le rapport de cotes est égal à 3 avec un intervalle de confiance = [1,3-6,9] excluant donc 1). La prise de tisane serait alors un facteur de risque dans la survenue des EVI sous CTA. D'autres facteurs de risque n'ont pas été identifiés.

Tableau II : Effets indésirables présentés par les patients mis sous combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine à Cotonou, Bénin.

EVENEMENTS INDESIRABLES	AL	ASAQ	DHAP	Global	
	n	n	n	n	(%)
Asthénie	3	0	1	4	02%
Diarrhée	1	0	0	1	0,5%
Douleur abdominale	1	1	0	2	1%
Arthralgies	1	0	0	1	0,5%
Hypersomnie	1	0	0	1	0,5%
Hypotension artérielle	0	0	1	1	0,50%
Inappétence	0	0	1	1	0,5%
Insomnie	2	0	0	2	1%
Myalgies	1	0	0	1	0,5%
Nausées	2	0	0	2	1%
Prurit	1	0	0	1	0,5%
Etourdissements	3	0	2	5	2,5%
Acouphènes	1	0	0	1	0,5%
Vomissements	1	0	1	2	1%
ET suspectés	6	0	0	6	3%
EI excepté ET suspectés	18	1	6	25	12,5%
Global	24	1	6	31	15,5%

Les distributions des natures des événements indésirables entre les différents types de CTA ne sont pas significativement différentes.

Cependant, on observe que la fréquence d'EVI augmente avec le nombre de médicaments prescrits (Figure 1).

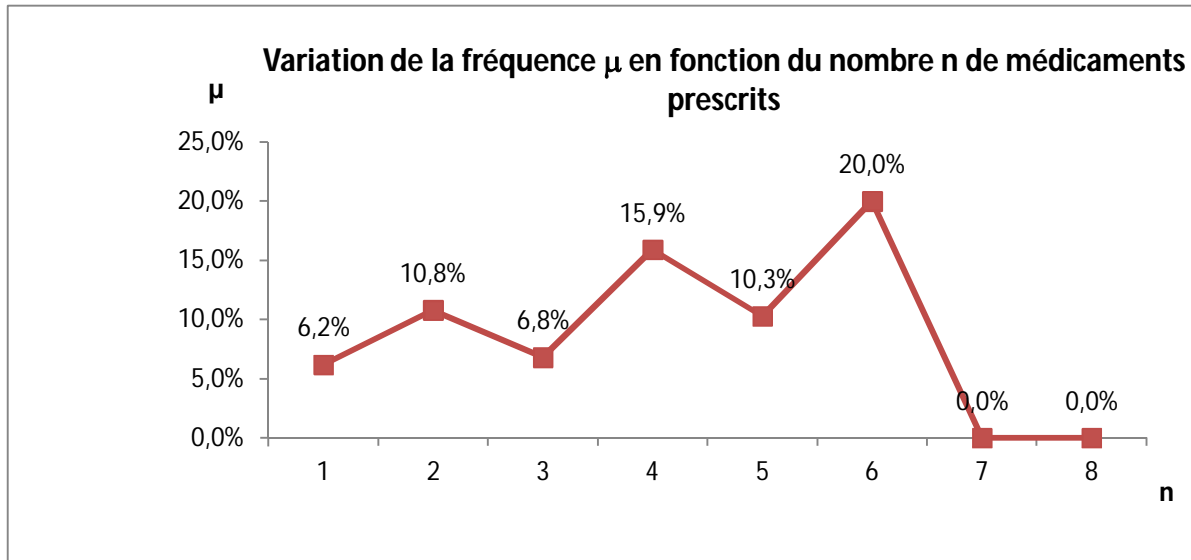


Figure 1: Variation de la fréquence d'évènement indésirable en fonction du nombre de médicaments prescrits.

μ : rapport du nombre de patients sous (n) médicaments ayant présenté au moins un EVI sur le nombre total de patients sous (n) médicaments.

Imputabilité des EVI

Imputabilité intrinsèque des évènements indésirables aux CTA

La figure 2 présente la distribution de l'imputabilité intrinsèque des EVI en fonction du type de CTA. Tous les EVI d'imputabilité vraisemblable, compatible, et douteuse sont considérés comme étant des effets indésirables (EFI) des CTA. La fréquence des EFI chez les patients mis sous CTA a été alors estimée à 12,5%. Elle était de 11,46% pour AL, 5,26% pour ASAQ et 25% pour DHAP.

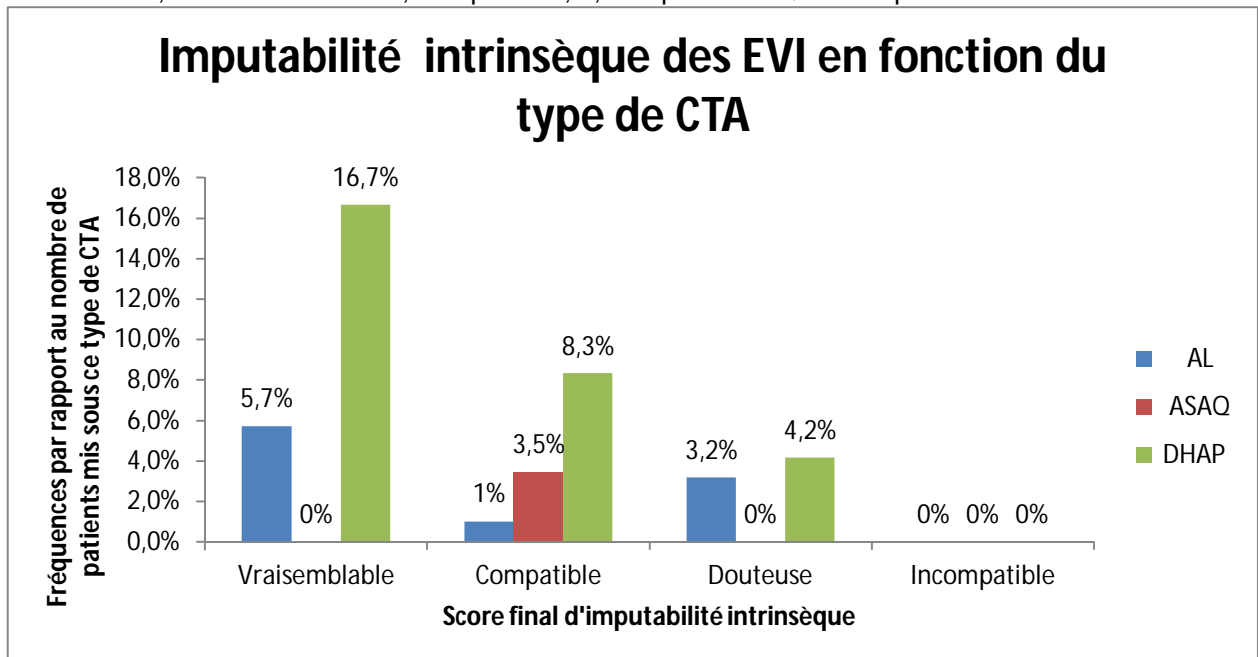


Figure 2 : Distribution de l'imputabilité intrinsèque des évènements indésirables en fonction du type de CTA.

Imputabilité extrinsèque des évènements indésirables en fonction du type de CTA

Les acouphènes constituaient le seul EVI imputable à AL et ayant pour cotation bibliographique B2. En effet, les troubles cochléo-vestibulaires ont été rapportés précédemment pour plusieurs antipaludiques (halofantrine, méfloquine, chloroquine, quinine). En particulier, de nombreux cas d'acouphènes sont imputés à la quinine dans la littérature. Quelques cas d'acouphènes imputés à AL ont été rapportés dans la littérature [Toovey, 2004].

Le seul EVI ayant pour imputabilité extrinsèque B0 était l'hypotension artérielle. Cet EVI a une imputabilité intrinsèque douteuse due au fait que le rôle de la ciprofloxacine ne pouvait être exclu. Cet EVI est survenu chez un homme de 44 ans dont les antécédents étaient sans particularité. Il avait été mis sous DHAP, ciprofloxacine (CIPROL®), paracétamol plus codéine (CODOLIPRANE®) et Arginine (POTENTIATOR®).

DISCUSSION

Nos résultats obtenus avec ASAQ doit être comparés avec prudence avec ceux obtenus avec les deux autres CTA. En effet, ASAQ a été prescrit essentiellement aux enfants de moins de 5 ans. La faible fréquence obtenue pour le groupe ASAQ (5,2%) comparée aux deux autres CTA étudiés (15,2% pour AL et 25% pour DHAP) peut-être due à la sous-notification prépondérante dans cette catégorie d'âge en raison de leur faible capacité de communiquer notamment aux parents.

La fréquence des EVI dans le cadre de notre étude de pharmacovigilance est inférieure à celle mentionnée pour la plupart des essais cliniques effectués avec les CTA [Abdulla, 2008 ; Hatz, 2008]. Par contre, elle est largement supérieure à celle de 0,025% obtenue par Kabanywany *et al* [2010] lors d'une étude passive de pharmacovigilance de AL en Tanzanie de 2007 à 2010.

Au cours d'une étude de pharmacovigilance passive menée en Ethiopie de 2005 à 2007 par Lemma *et al* [2010], le taux de notification spontanée était nul. Des taux de notification spontanée faibles ont été aussi obtenus lors des études menées au Mozambique et en Afrique du Sud [Sevene, 2008; Mehta, 2007]. En effet, l'approche passive de détection des EVI est basée essentiellement sur la notification spontanée et bien évidemment s'accompagne de son corollaire qu'est le niveau élevé de la sous-notification [Hazell, 2006].

En opposition, l'approche active de détection des EVI atténue l'impact de la sous-notification et devrait donc augmenter la fréquence des EVI. Il apparaît alors logique que la fréquence obtenue dans le cadre de notre étude soit supérieure aux fréquences obtenues au décours d'études de pharmacovigilance utilisant des approches passives de détection des EVI. Toutefois, bien que notre méthode de détection des EVI soit active, elle est basée sur la notification volontaire des patients. Et il est alors prévisible que certains déterminants (l'ignorance, le manque de confiance en soi, la léthargie, l'indifférence et l'insécurité pour rapporter les faits) liés à la sous-notification en pharmacovigilance passive [Bukirwa, 2008;

Lopez-Gonzalez, 2009] soient présents dans le cadre de cette étude.

L'évolution a été favorable pour la majorité des patients. En dehors des 6 cas ayant connu une évolution vers le paludisme grave, nous n'avons pas recensé d'évènements indésirables graves. Kabanywany *et al* [2010] ont observé un profil différent d'effets indésirables graves (céphalées intenses, vomissements incoercibles, dyspnée, convulsions, rash généralisé, détresse respiratoire, raideur articulaire, amnésie) et au total 16 cas pour une population de 168 603 patients mis sous CTA dans la zone d'étude. Toutefois, le nombre de cas ayant une évolution défavorable sous AL paraît élevé au regard des données existantes sur l'efficacité de ces médicaments [Abdulla, 2008 ; Hatz, 2008].

En effet, l'efficacité des CTA et de AL en particulier est en général supérieure à 95% [Abdulla, 2008 ; Hatz, 2008; Yavo, 2011 ; Falade, 2009]. Toutefois, il n'est pas exclu que certains cas suspectés d'échec thérapeutique recensés au cours de cette étude soient due en partie au développement de la résistance du *Plasmodium falciparum* à la combinaison thérapeutique AL. Une diminution de l'efficacité de AL avait été observée précédemment *in vitro* [Yang, 2003] ou lors d'études cliniques [Yeung, 2009 ; Noedl, 2008].

Ces données fort inquiétantes devraient augmenter la vigilance eu égard à la surveillance périodique de l'efficacité des CTA. Rappelons que les Echecs Thérapeutiques sont des EVI et leur notification fait partie intégrante de la pharmacovigilance.

Nous avons précédemment noté que les ET sont survenus surtout chez les enfants. L'augmentation concomitante de la fréquence de survenue des EVI imputables aux CTA avec l'augmentation du nombre de médicaments co-prescrits peut s'expliquer par une augmentation des facteurs de risque, conséquence par exemple des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

La formation à l'usage rationnel des médicaments devrait contribuer substantiellement à la réduction de la polymédication dans les situations inutiles.

D'autres facteurs favorisant n'ont pas été identifiés, la faible taille de notre population d'étude étant une des limites pour la détection des associations dans un contexte statistique d'analyses multiples.

Quand bien même la méthode de détection des EVI est active, l'étude reste observationnelle et comporte alors tous les biais inhérents à cette approche comme les facteurs confondants. Ainsi la faible fréquence des EVI observée avec le groupe ASAQ peut être essentiellement due au très faible de notification chez les enfants de moins de 5 ans.

CONCLUSION

La mise en place de la pharmacovigilance des CTA est un défi pour le Bénin. Mais l'implémentation de la présente étude et les résultats préliminaires ainsi obtenus démontrent largement sa faisabilité. Il n'est pas encore sûr que la présente étude apporte un

éclairage nouveau sur la sécurité d'emploi des CTA, les éventuelles interactions entre les CTA et les autres médicaments ou entre les CTA et plantes médicinales. Il sera fortement utile d'implémenter plusieurs approches méthodologiques afin de permettre la détection des EFI rares, les EFI pouvant survenir après administration de doses répétées.

Des études plus spécifiques de pharmacocinétique et pharmacodynamie seront également nécessaires pour cerner davantage la sécurité de ces médicaments.

La surveillance permanente de l'efficacité des CTA doit rester une activité intégrante de la pharmacovigilance. De toute façon, l'implémentation de la présente étude boostera la mise en place du système de pharmacovigilance au Bénin. Elle constituera un exemple et servira de plaidoyer pour son déploiement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdulla S, Borrmann S, et D'Alessandro U. (2008) Efficacy and safety of artemether lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* ; 372 (9652) :1819-27.
- Aubouy A, Fievet N, Bertin G *et al.* (2007) dramatically decreased therapeutic efficacy of chloroquine and sulfadoxine pyriméthamine, but not mefloquine, in southern Benin. *Trop Med Int Health* ; 12 (7) : 886-94.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et Lagier G. (1985) Unexpected or toxic reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Thérapie*; 40 (2) : 111-8.
- Bukirwa H, Nayiga S, Lubanga R *et al.* (2008) Pharmacovigilance of antimalarial treatment in Uganda: community perceptions and suggestions for reporting adverse events. *Trop Med Int Health* ; 13 (9) : 1143-52.
- Dondorp AM, Nosten F, et Poravuth YI. (2009) Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Eng J Med* ; 361 (17) : 455-67.
- Falade C, et Manyando C. (2009) Safety profile of Coartem®: the evidence base. *Malar J* ; 8 Suppl 1:S6.
- Hatz C, Soto J, Nothdurft HD *et al.* (2008) Treatment of acute uncomplicated *falciparum* malaria with artemether/lumefantrine in non-immune populations: a safety, efficacy and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg*; 78(2) : 241-7.
- Hazell L et Shakir SA. (2006) Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* ; 29 (5) : 385-96.
- Kabanyanyi AM, Mulure N, Migoha C *et al.* (2010) Experience of safety monitoring in the context of a prospective observational study of artemether-lumefantrine in rural Tanzania: lessons learned for pharmacovigilance reporting. *Malar J* ; 9 (14) : 205.
- Lemma H, Byass P, Desta A *et al.* (2010) Deploying artemether-lumefantrine with rapid testing in Ethiopian communities: impact on malaria morbidity, mortality and healthcare resources. *Tropical Medicine and International Health* ; 15 (2) : 241-50.
- Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, et Figueiras A. (2009) Determinants of Under Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Safety* ; 32 (1) : 19-31.
- Makanga M, et Krudsood S. (2009) The clinical efficacy of artemether/lumefantrine (Coartem). *Malar J* ; (8) Suppl 1: S5.
- Mehta U, Durrheim D, et Mabuz A. (2007) Malaria pharmacovigilance in Africa: lessons from a pilot project in Mpumalanga Province, South Africa. *Drug Saf* ; 30 (10) : 899-910.
- Ministère de la Santé. (2008) Annuaire des statistiques sanitaires MSP/DPP/SSDRO, Bénin, 184 p.
- Noedl H, SE Y, Schaefer K *et al.* (2008) Artemisinin Resistance in Cambodia 1 (ARC1) Study Consortium. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* ; 24 (59) : 2619-20.

- Organisation Mondiale de la Santé. (2001) *Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques*. Rapport d'une consultation technique de l'OMS, Genève. *WHO/CDS/RBM/2001*, 35 p.
- Organisation Mondiale de la Santé. (2004) Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* non compliqué, OMS Genève, Document WHO/RBM/2003.50, 98 : 261-267.-
- Sevene E, Mariano A, Mehta U *et al.* (2008) Spontaneous adverse drug reaction reporting in rural districts of Mozambique. *Drug Saf* ; 31 (10) : 867-76.
- Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, et Garner P. (2009) Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* ; 8 3 : CD007483.
- Toovey S et Jamieson A. (2004) Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria with coartemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 98 (5) : 261-7.
- White NJ. (1999) Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. *Parasitologia*; 41 (1-3) : 301-8.
- World Health Organization. (2010) *Malaria Treatment Guidelines*. WHO, Geneva.
- World Health Organization. (2010). The Safety of Medicines in Public Health Programmes pharmacovigilance an essential tool. WHO, Geneva
- Yang H, Liu D, et Yang Y. (2003) Changes in susceptibility of *Plasmodium falciparum* to artesunate in vitro in Yunnan Province, China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 97 (2) : 226-8.
- Yavo W, Faye B, Kuete T *et al.* (2011) Multicentric 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 J* ; 10 : 198.
- Yeung S, Socheat D, Moorthy VS, et Mills AJ. (2009) Artemisinin resistance on the Thai-Cambodian border. *Lancet*; 24 (374) : 1418-9.