

EFFETS INDESIRABLES DES ANTIPALUDIQUES NOTIFIES SPONTANEMENT AU CENTRE NATIONAL DE VIGILANCE DES PRODUITS DE SANTE AU BURKINA FASO : ETUDE DESCRIPTIVE ET FACTEURS ASSOCIES.

Adverse effects of antimalarial drugs spontaneously reported to pharmacovigilance national center in Burkina Faso: descriptive study and factors associated.

Diallo Ismael^{3,6}, Ouédraogo Smaila^{3,5}, Zongo Ragomzingba Frank Edgard^{1,3,4}, Zongo Adama³, Niamba Pascal Antoine^{2,3}, Guissou Innocent Pierre^{1,3}.

1. Département pharmacie hospitalière, centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo Burkina Faso ; 2. Département de médecine, service de dermatologie, Centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo, Burkina Faso ; 3. Unité de Formation et de Recherche en sciences de la santé, Université Ouaga I Professeur Joseph KiZerbo, Burkina Faso ; 4. Centre national de vigilance des produits de santé, Burkina Faso ; 5. Département de santé publique, Centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo, Burkina Faso ; 6. Département de médecine, service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo, Burkina Faso

Auteur correspondant: Zongo R. Frank Edgard UFR Sciences de la santé, Université de Ouagadougou 03 BP 7021 Ouagadougou 03 Tél : (00226) 70329278; frank.zongo@gmail.com

RESUME

But : Analyser les notifications spontanées des effets indésirables des antipaludiques transmises au centre national de pharmacovigilance. **Méthode :** Il s'est agi d'une étude transversale à visée exploratoire des notifications spontanées comportant un antipaludique, reçues au centre national de vigilance des produits de santé, du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2013. **Résultats :** Au total, 104 fiches de notification ont été étudiées. Le sexe ratio hommes/femmes était égal à 0,8 et les patients de plus de 13 ans représentaient 66,3%. Les effets indésirables survenaient dans des circonstances d'automédication, de traitement concomitant de plus de deux médicaments dans 22,1% et 46,2% des cas respectivement. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) représentaient 77,8% des cas. Plusieurs types d'effets indésirables ont été observés, parmi lesquels les atteintes de la peau et ses annexes (34,6%), les troubles de l'état (29,8%), les troubles du système nerveux (29,8%), les troubles gastroentérologiques (23,0%). Les effets indésirables étaient le plus souvent modérés (67,3%). Ceux se rapportant au système nerveux ($p=0,009$) et à l'appareil gastroentérologique ($p=0,0009$) étaient associés significativement à l'utilisation d'une CTA. **Conclusion :** Ces résultats montrent la nécessité d'une surveillance plus intense des CTA pour mieux décrire leur profil de tolérance dans nos conditions réelles d'utilisation. **Mots clefs :** notifications spontanées, effets indésirables, antipaludiques, dérivés de l'artémisinine.

ABSTRACT

Aim: To study spontaneous reporting of adverse effects of antimalarial drugs sent to pharmacovigilance national center. **Method:** A cross-sectional study was conducted to explore spontaneous reporting of adverse effects of antimalarial drugs sent to pharmacovigilance center from January 1, 2009 to December 31, 2013. **Results:** In total 104 spontaneous reporting forms regarding antimalarial drugs were analysed. The sex ratio was (male/female) 0,8. The majority of patients were aged over 13 years (66,3%). Self-medication and use of concomitant drug (>2) were observed in 22,1% and 46,2% of cases respectively. The artemisinin-based combination therapies (ACTs) were used in 77,8%. Several categories of adverse effects were observed among which skin and annexes disorders (34,6%), disorders of general health conditions, (29,8%), central nervous system disorders (29,8%), gastro-enterological disorders (23,0%). The most part of adverse effects was mild (67,3%). The adverse effects regarding central nervous ($p=0,009$) and gastro-enterological ($p=0,0009$) systems were significantly associated to the ACT use compared with use of other antimalarial drugs. **Conclusion:** These results show the importance to implement active surveillance of ACTs to have a safety profile in our real conditions of use. **Keywords:** spontaneous reporting, adverse effects, antimalarial drugs, artemisinin-based combination therapy.

INTRODUCTION

La pharmacovigilance est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets ou de tout autre problème lié aux médicaments [1]. Elle est coordonnée à l'international par l'OMS à travers son centre collaborateur de

Uppsala [1]. Au Burkina Faso, l'organisation de la pharmacovigilance est assurée par la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DGPML) à travers le centre national de vigilance des produits de santé (CNVPS)[2]. Ce centre a enregistré environ trois cents (300) notifications spontanées de 2009 à 2013.

Malgré le faible nombre de notifications enregistrées, les antipaludiques, et en particulier les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine(CTA) occupent une place importante dans la base de données.Cependant, leur profil de tolérance n'est pas bien connu dans nos conditions réelles d'emploi, du fait de leur introduction relativement récente par rapport aux autres antipaludiques [3, 4].

Au Sénégal, une étude sur 123 notifications spontanées des effets indésirables liés aux CTA a été réalisée sur une période de 3 ans [5]. Dans cette étude, les effets indésirables des CTA concernaient 6 appareils et systèmes et les troubles digestifs représentaient 46,7% des cas. Ces effets indésirables étaient graves dans 23,6% des cas.

Au Burkina Faso, le profil des effets indésirables des antipaludiques en phase post autorisation de mise sur le marché (AMM) n'est pas bien documenté. C'est ainsi que notre étude, à partir des données compilées sur cinq années au niveau du CNVPS, visait à décrire les caractéristiques des patients sous traitement antipaludique, à identifier les effets indésirables et à rechercher les variables associés à la survenue des effets indésirables les plus fréquents.

METHODOLOGIE

Cadre de l'étude : Le Centre National de vigilance des Produits de Santé (CNVPS) du Burkina Faso nous a servi de cadre d'étude. Ce centre relève de la Direction Générale de la Pharmacie, du Médicament et des Laboratoires (DGPML) [6].

Population et type d'étude : L'ensemble des fiches de notification spontanées acheminées au CNVPS, de janvier 2009 à décembre 2013, a constitué notre population d'étude. Il s'agissait d'une étude transversale à visée exploratoire qui a inclus toutes les fiches de notification spontanée comportant un antipaludique, reçues et traitées au niveau du CNVPS. Toutes les fiches dont le score d'imputabilité était improbable selon la méthode d'imputabilité OMS et celles qui étaient inexploitable (c'est-à-dire, de grade C de l'OMS) n'ont pas été incluses dans l'analyse.

Variables d'étude : Nous avons collecté pour chaque notification, les variables ci-après :

- Les variables relatives au patient : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC) catégorisé comme suit : maigre pour $IMC < 18,5$, normal pour IMC entre $18,5$ à $24,9$ et surpoids/obésité si $IMC > 24,9$, résidence, profession, habitudes de consommation, antécédents, réaction antérieure à un médicament et pathologies chroniques associées;
- Les variables relatives au médicament : dénomination commune internationale (DCI),

Nom commercial, circonstance de prise, traitement concomitant ;

- Les variables relatives aux effets indésirables : nature, classe, type, gravité ;
- Les variables relatives au notificateur : région, formation sanitaire, et qualification ;
- Le score d'imputabilité de chaque couple médicament-effet indésirable selon la méthode d'imputabilité OMS. Les différents scores d'imputabilité sont : improbable, possible, probable et certain.

Traitement des données : Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel Epi-info version 7. Un test de régression logistique a été utilisé pour estimer les Odds ratios. Une analyse univariée a permis de sélectionner les variables pour l'analyse multivariée. Les variables retenues sont celles qui avaient un Odds Ratio $< 0,5$ ou $> 1,5$ à l'analyse univariée. La valeur $p < 5\%$ a été retenue comme seuil de significativité statistique.

Considérations éthiques : L'anonymat a été respecté lors de l'enregistrement des données pour les analyses à travers une numérotation des fiches de notification spontanées.

RESULTATS

Au total, 104 fiches de notification ont été étudiées soit 34,7% des notifications. Le sexe ratio hommes/femmes était de 0,8 et 66,3% des patients étaient âgés de plus de 13 ans, correspondant à l'utilisation des dosages adultes des CTA. Selon l'indice de masse corporelle, nous avons observé 7 cas(6,7%) d'amaigrissement et 2 cas de surpoids(1,9%).

Médicaments antipaludiques impliqués et circonstances de survenue : L'enquête a révélé que 7 médicaments antipaludiques étaient incriminés (Tableau I). L'association artésunate-amodiaquine était impliquée dans 53,8% des notifications. Nous avons noté 22,1% de cas d'automédication, 46,2% de cas d'utilisation d'au moins trois médicaments en association et 25,9% de cas d'erreur thérapeutique. Ces erreurs étaient relatives à des contre-indications dues à un antécédent d'allergie ou à une réaction antérieure et à des cas de surdosage.

Caractéristiques des effets indésirables des antipaludiques : Plusieurs types d'effets indésirables de nature clinique ou biologique ont été observés (tableau II). Ils sont répartis en 9 appareils et systèmes physiologiques (tableau III). Les effets indésirables étaient modérés dans 67,3% des cas de notification et sévères ou graves dans 32,7% (hospitalisation, prolongation d'hospitalisation). La relation de cause à effet ou score d'imputabilité était possible dans 86,8% des cas et probable dans 13,2% des cas selon la méthode OMS d'imputabilité.

Variables associées à la survenue des effets indésirables plus fréquemment notifiés :

La régression logistique multivariée a mis en évidence une association significative entre l'utilisation de CTA et les atteintes de la peau (OR ajusté 0,14 ; p 0,0009) (tableau IV), les troubles du système nerveux central (OR ajusté 7,94 ; p 0,009) (tableau V) et les troubles gastro-entérologiques (OR ajusté 7,55 ; p 0,01) (tableau VI). Le sexe masculin semble associé aux troubles gastro-entérologiques (OR ajusté = 0,10 ; p = 0,0005) (Tableau VI).

DISCUSSION

Limites de l'étude : Des limites ont été observées dans notre étude. En effet les informations des fiches de pharmacovigilance de grade C selon la cotation OMS de la qualité des fiches n'étaient pas prises en compte car inexploitable. En outre, en raison de la sous-notification en pharmacovigilance passive, un nombre important de cas n'a pas pu être colligé. Enfin, la faible taille de l'échantillon n'a pas permis de mettre en évidence des associations significatives avec certaines variables.

Les effets indésirables des antipaludiques étaient notés aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Adisa et coll. avaient observé 53,3% d'hommes dans une étude au Nigeria sur les effets indésirables des CTA [7]. L'utilisation d'au moins trois (3) médicaments était rencontrée sur 46,2% des notifications. L'association médicamenteuse pourrait augmenter le risque de survenue des effets indésirables, étant donné l'augmentation du risque d'interaction médicamenteuse [6].

Les effets indésirables observés figurent pour la plupart dans les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des différents médicaments; sauf certains types d'effets indésirables comme le syndrome extrapyramidal dont 8 cas ont été observés dans notre étude.

Les effets indésirables étaient sévères dans un tiers des cas (32,7%). Dans une étude menée au Sénégal de 2007 à 2009, les effets indésirables graves représentaient 23,6% [5].

Nous avons noté une moindre survenue des atteintes de la peau et de ses annexes chez les patients ayant utilisé les CTA par rapport aux autres antipaludiques. Par contre, les atteintes du système nerveux étaient associées de façon significative à l'usage des CTA comparé à l'usage d'autres antipaludiques. Myint et coll. ont observé des atteintes du système nerveux (céphalées, vertiges et troubles du sommeil) au cours du traitement par l'association dihydroartémisinine-pipéraquline [8]. Le syndrome extrapyramidal observé dans notre étude apparaît comme un signal en pharmacovigilance puisqu'il n'est pas

répertorié dans le résumé des caractéristiques de ces médicaments. Trois possibles cas de syndrome extrapyramidal ont été notifiés par Doodoo et coll. au Ghana dans une étude de pharmacovigilance active [9].

Enfin, les troubles gastroentérologiques étaient associés à l'utilisation des CTA en comparaison avec les autres antipaludiques. Dans une étude de pharmacovigilance active des CTA au Bénin, les troubles digestifs étaient les plus représentés (3,5%) suivis des troubles neurologiques (2,5%) et généraux (2%) [10]. Egunsola et Oshikoya avaient observé que les vomissements et les nausées étaient associés à l'utilisation des CTA [11]. Les vomissements ont été observés par Brasseur et coll. dans une étude de tolérance et d'efficacité de l'artésunate-amodiaquine en routine [12]. Le non-respect des schémas thérapeutiques comme la prise de ces médicaments à jeun pourrait être à l'origine de l'apparition des troubles observés surtout que dans notre étude, l'automédication était observable dans 22,1% des cas notifiés.

CONCLUSION

Environ 34,7% des notifications spontanées reçues au centre national de vigilances des produits de santé, concernent des antipaludiques. Les CTA représentaient plus de trois quarts des effets indésirables notifiés. Les atteintes de la peau, du système nerveux et les troubles gastroentérologiques étaient associés significativement à l'utilisation des CTA par rapport aux autres antipaludiques. Ces résultats montrent la nécessité d'une surveillance plus intense des CTA pour mieux décrire leur profil de tolérance dans nos conditions réelles d'utilisation à travers des études de pharmacovigilance active ciblant un effet ou un médicament en particulier.

Conflits d'intérêt : les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Organisation mondiale de la Santé. Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments, Octobre 2004.
2. Ministère de la santé. Arrêté n°2013 - 1279/MS/CAB portant attributions, organisation et fonctionnement de la Direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires.
3. Brasseur P. Pharmacovigilance et antipaludiques : le rôle du pharmacien ? ReMeD, janvier 2009; n°39.
4. Burkina Faso. Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP). Directives nationales pour la prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires du Burkina Faso, édition 2014.

5. Thiam S, Ndiaye J-L, Diallo I, Gatonga P, Fall FB, Diallo NE et al. Safety monitoring of artemisinin combination therapy through a national pharmacovigilance system in an endemic malaria setting. *Malar J*, 2013 ;12:54.
 6. Burkina Faso. Direction générale de la pharmacie, du médicament et des laboratoires (DGPM). Manuel de formation En pharmacovigilance. 2^{ème} édition, Janvier 2016.
 7. Adisa R, TO FetDike D. Evaluation of Adverse Drug Reactions to Artemisinin-based Combination Therapy in a Nigeria University Community. *Trop J Pharm Res*, 2008;7(2): 937-944.
 8. Myint HY, Ashley EA, Day NPJ, Nosten F et White NJ. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine, *Trans RSoc Trop Med Hyg*, 2007; 101(9):858-866.
 9. Dodoo AN, Fogg C, Nartey ET, Ferreira GL, Adjei GO, Kudzi Wet al. Profile of Adverse

Events in Patients Receiving Treatment for Malaria in Urban Ghana: A Cohort-Event Monitoring Study. *Drug Saf*, 2014; 37:433-448.
 10. Allabi AC, Kanmadazo D, Massougbodji A. Pharmacovigilance active des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine au Bénin. *JSci PharmBiol*, 2011; 12(2):31-39.
 11. Egunsola OetOshikoya KA Comparative safety of artemether-lumefantrine and other artemisinin-based combinations in children: a systematic review. *Malar J*, 2013; 12:385.
 12. Brasseur P, Agnamey P, Cisse M, Eldin DP, Gaye O, Vaillant M et al. Efficacy and safety of artesunate-amodiaquine in routine use for the treatment of uncomplicated malaria in Casamance, southern Senegal. *Malar J*, 2007; 6:150.

Tableau I: Répartition des notifications selon le médicament impliqué

Dénomination commune internationale du médicament	Effectif (n)	%
Combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (n=81)		
Artésunate - amodiaquine	56	53,8
Artéméther- luméfantrine	14	13,5
Artésunate -Sulfadoxine-Pyriméthamine	6	5,7
Artésunate	3	2,8
Dihydroartémisinine -Pipéraquline phosphate	2	1,9
Autres antipaludiques (n=29)		
Quinine	23	22,1
Sulfadoxine -pyriméthamine	6	5,7

Tableau II : Nature des effets indésirables des antipaludiques notifiés spontanément

Nature	Fréquence (pour tout antipaludique)	Fréquence (pour les CTA seulement)
Effets biologiques		
Hépatonéphrite	5	4
Hyper créatininémie	3	3
Elévation des transaminases	3	3
Augmentation urémie	2	2
Hépatite aigue	2	2
Glomérulonéphrite aigue	1	1
Insuffisance rénale aigue	1	1
Néphrite	1	0

MALI MEDICAL

Article original

Effets indésirables des antipaludiques ...

Nature	Fréquence (pour tout antipaludique)	Fréquence (pour les CTA seulement)
Effets cliniques		
Asthénie	22	22
Vertiges	18	16
Vomissements	12	12
Eruption	9	5
Anorexie	9	8
Prurit	8	3
Syndrome extrapyramidal	8	7
Ictère	7	7
Erythème pigmenté fixe	6	2
Hémoglobinurie	6	6
Syndromes de Lyell et Stevens Johnson	5	4
Insomnie	4	4
Troubles de la vision	4	3
Faiblesse corporelle	4	4
Fièvre	4	4
Bourdonnements	4	1
Perte de connaissance	2	2
Nausées	2	1
Urines jaunes	2	1
Exanthèmamaculo-papuleux (EMP)	1	1
Purpura	1	1
Pyodermite	1	1
Agitation	1	1
Céphalées	1	1
Douleurs corporelles	1	1
Tremblements	1	1
Diarrhée	1	1
Hématurie	1	1
Contractions utérines	1	0
Hépatomégalie	1	1
Acouphènes	1	0
Douleurs musculaires	1	1
Myalgies	1	1
Syndrome de jambe sans repos	1	1
Epistaxis	1	1
Hypotension	1	1
Palpitation	1	1

CTA : Combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine

Tableau III: Répartition des notifications selon la classe des effets indésirables

Appareil ou système atteint	Fréquence	
	n	%
Peau et annexes	36	34,6
Système nerveux central	31	29,8
Etat général	31	29,8
Gastroentérologie	24	23,0
Appareil urogénital	21	20,1
Système hépatobiliaire	10	9,6
Appareil cochléo-vestibulaire	5	4,8
Appareil locomoteur	4	3,8
Système cardiovasculaire	4	3,8

CTA : Combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine

MALI MEDICAL

Article original

Effets indésirables des antipaludiques ...

Tableau IV : variables associées à la survenue des atteintes de la peau et annexes (N = 104).

Variable	Analyse univariée				Analyse multivariée			
	N	OR non ajusté	IC _{95%}	P	OR ajusté	IC _{95%}	P	
Age	> 13 ans	6	1,00	-	-	1,00	-	-
	< 1 an	2	-	-	-	-	-	-
	1 à 5 ans	1	1,03	0,34	0,9	1,66	0,41	0,47
		4		-	4	-	-	-
				3,07		6,42		
	6 à 13 ans	1	2,10	0,67	0,2	3,59	0,95-	0,05
		7		-		13,4	8	
				6,57				
Poids	Normal	3	1,00	-	-	1,00	-	-
		4						
	Surpoids	7	1,91	0,11	0,6	1,54	0,05	0,80
				-	4	-	-	-
				31,5		46,5		
				3		2		
	Maigreur	2	1,45	0,30	0,6	1,17	0,19	0,85
				-	3	-	-	-
				6,88		7,20		
Sexe	Féminin	5	1,00	-	-	1,00	-	-
		6						
	Masculin	4	1,06	0,47	0,8	1,36	0,50	0,53
		8		-	7	-	-	-
				2,40		3,71		
Nombre de médicaments concomitants	Au plus 2	5	1,00	-	-	1,00	-	-
		6						
	> 2	4	0,90	0,39	0,7	1,41	0,36	0,62
		8		-	9	-	-	-
				2,02		5,52		
Antipaludique utilisé	Non CTA	3	1,00	-	-	1,00	-	-
		0						
	CTA	8	0,23	0,09	0,0	0,14	0,04	0,0009
		1		-	03	-	-	*
				0,63		0,45		
Médicament concomitant	Analgésique/antipyrétique	6	0,70	0,30	0,4	3,83	0,41	0,21
		6		-	1	-	-	-
				1,63			31,7	
							2	
	Paracétamol	6	0,51	0,22	0,1	0,11	0,01	0,03*
		3		-	1	-	-	-
				1,16		- 01		
	Antibactérien systémique	4	1,03	0,44	0,9	0,66	0,13	0,62
		3		-	3	-	-	-
				2,40			3,33	
	Cotrimoxazole	1	1,03	0,34	0,9	1,11	0,19	0,90
		7		-	4	-	-	-
				3,07		6,44		

OR : Odds ratio, IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%, CTA : Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine ; * association significative

Tableau V : variables associées à la survenue des atteintes du système nerveux (N = 104)

Variable	N	Analyse univariée			Analyse multivariée			
		OR P	IC _{95%}		OR P	IC _{95%}		
Age	> 13 ans	69	1,00	-	-	1,00	-	-
	< 1 an	2	-	-	-	-	-	-
	1 à 5 ans	14	0,92	0,29	- 0,89	0,46	0,11 - 1,92	0,29
	6 à 13 ans	17	0,88	0,25	- 0,84	0,61	0,14 - 2,62	0,51
				2,88				
				3,06				
Poids	Normal	34	1,00	-	-	1,00	-	-
	Surpoids	7	2,29	0,13	- 0,56	4,14	0,03	- 0,56
	Maigneur	2	3,28	0,69	- 0,13	6,07	0,84	- 0,07
				15,63			43,45	
Sexe	Féminin	56	1,00	-	-	1,00	-	-
	Masculin	48	0,72	0,31	- 0,45	0,78	0,28 - 2,18	0,64
				1,68				
Nombre de médicaments concomitants	Au plus 2	56	1,00	-	-	1,00	-	-
	> 2	48	2,16	0,92	- 0,07	1,09	0,29 - 4,15	0,89
				5,06				
Antipaludiques utilisés	Non CTA	30	1,00	-	-	1,00	-	-
	CTA	81	3,71	1,01	- 0,04	7,94	1,65	- 0,009*
				13,58			37,98	
Médicament concomitant	Analgésique /antipyrétique	66	3,85	1,33	- 0,01	0,36	0,02 - 5,64	0,46
	Paracétamol	63	4,09	1,50	- 0,005	12,37	0,96	- 0,05
				11,15			167,31	
	Antibactérien systémique	43	2,00	0,85	- 0,11	1,77	0,37 - 8,47	0,47
				4,72				
	Cotrimoxazole	17	1,73	0,59	- 0,31	1,67	0,28 - 9,77	0,56
				5,06				

OR : Odds ratio, IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%, CTA : Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine ; * association significative.

Tableau VI : variables associées à la survenue des atteintes de l'appareil gastro-entérologique (N = 104)

Variable	N	Analyse univariée			Analyse multivariée			
		OR P	IC _{95%}		OR P	IC _{95%}		
Age	> 13 ans	69	1,00	-	-	1,00	-	-
	1 à 5 ans	14	1,03	0,30	- 0,96	1,12	0,24	- 0,87
	6 à 13 ans	17	0,51	0,10	- 0,40	0,36	0,06	- 0,27
				2,47			2,22	
Poids	Normal	34	1,00	-	-	1,00	-	-
	Surpoids	7	-	-	-	-	-	-
	Maigreur	2	0,53	0,06	- 0,57	0,24	0,01	- 0,26
				4,67			2,96	
Sexe	Féminin	56	1,00	-	-	1,00	-	-
	Masculin	48	0,16	0,05	- 0,005	0,10	0,02	- 0,0005*
				0,52			0,36	
Nombre de médicaments associés	Au plus 2	56	1,00	-	-	1,00	-	-
	> 2	48	0,98	0,39	- 0,97	0,36	0,07	- 0,21
				2,45			1,78	
Antipaludiques utilisés	Non CTA	30	1,00	-	-	1,00	-	-
	CTA	81	3,91	0,84	- 0,08	7,55	1,38	- 0,01*
				18,08			41,17	
Médicament concomitant	Analgésique /antipyrétique	66	1,01	0,38	- 0,96	1,08	0,07	- 0,95
	Paracétamol	63	1,11	0,43	- 0,82	1,20	0,09	- 0,88
				2,86			16,05	
	Antibactérien systémique	43	1,11	0,43	- 0,82	3,33	0,50	- 0,21
Cotrimoxazole	17	1,03	0,30	- 0,96	0,53	0,08	- 0,51	
				3,51			5,53	

OR : Odds ratio, IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%, CTA : Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine ; * association significative.