



Article Original

Efficacité Comparée de l'Artésunate et de l'Artéméther dans le Traitement du Paludisme Grave chez l'Enfant à Tsévié au Togo

Comparison of the Effectiveness of Artesunate and Artemether in the Treatment of Severe Malaria in Children in Tsévié, Togo

Afanvi KA^{1,2*}, Salami L³, Diarra SS⁴, Djadou KE^{5,6}, Ekouevi DK¹, Atakouma YD⁵, Ouendo E-M³

RÉSUMÉ

Introduction. L'efficacité de l'artésunate (AS) comparativement à l'artéméther (AM) dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant au CHR Tsévié au Togo est remise en cause par le manque de pragmatisme de son étude, appelée ECAMAS Tsévié dans la suite du travail. Nous avons formulé l'hypothèse que le risque de décès est plus faible si un enfant hospitalisé pour paludisme grave au CHR Tsévié est traité par AS que par AM. **Méthodes.** Les données d'ECAMAS Tsévié ont été analysées avec la rigueur d'un essai pragmatique pour mesurer l'efficacité du passage de l'AM à l'AS dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant. Si le taux de mortalité dans le groupe AS est plus élevé que celui dans le groupe AM, alors une analyse des causes profondes basée sur les 5-pourquoi a été faite. **Résultats.** Au total, 855 enfants ont été hospitalisés et inclus dans l'analyse dont 428 dans le groupe AS et 427 dans le groupe AM. Le taux de mortalité globale du paludisme grave était de 7,66 [5,47 ; 10,72] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation. Ce taux était respectivement de 6,14 [3,64 ; 10,37] et 9,27 [5,98 ; 14,36] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation dans le groupe AM et dans le groupe AS. **Conclusion.** Les résultats de ce travail suggèrent que l'hypothèse selon laquelle le risque de décès est plus faible si l'enfant est traité par AS que par AM ne peut être rejetée. Ces résultats renforcent ceux du précédent travail.

ABSTRACT

Introduction. The effectiveness of artesunate (AS) compared to artemether (AM) in the treatment of severe malaria in children at the CHR Tsévié in Togo is questioned by the lack of pragmatism of its study, called ECAMAS Tsévié in the rest of the work. We hypothesized that the risk of death is lower if a child hospitalized for severe malaria at the CHR Tsévié is treated with AS than with AM. **Methods.** The data from ECAMAS Tsévié were analyzed with the rigor of a pragmatic trial to measure the effectiveness of switching from AM to AS in the treatment of severe malaria in children. If the mortality rate in the AS group is higher than that in the AM group, then a root cause analysis based on the 5-whys was done. **Results.** A total of 855 children were hospitalized and included in the analysis, including 428 in the AS group and 427 in the AM group. The overall severe malaria mortality rate was 7.66 [5.47; 10.72] per 1000 child-hospital days. This rate was respectively 6.14 [3.64; 10.37] and 9.27 [5.98; 14.36] per 1000 child-hospital days in the AM group and in the AS group. **Conclusion.** The results of this work suggest that the hypothesis that the risk of death is lower if the child is treated with AS than with AM cannot be rejected. These results reinforce those of the previous work.

1.Département de Santé Publique, Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo.
2.Direction Préfectorale de la Santé de Zio, Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de l'Accès Universel aux Soins, Togo.
3.Institut Régional de Santé Publique Comlan Alfred Quenum (IRSP-CAQ), Université d'Abomey-Calavi, Bénin
4.Département de Santé Publique, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, Université des Sciences des Techniques et des Techniques de Bamako, Mali
5.Département de Pédiatrie, Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo.
6.Centre Hospitalier Régional de Tsévié, Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de l'Accès Universel aux Soins, Togo.

* Auteur correspondant :

Dr Afanvi Kossivi Agbéléko, E-mail : afankos@yahoo.fr, 04BP : 446 Lomé – Togo, Tél Portable & WhatsApp : (00228) 90 54 85 85

Mots clés : Essai pragmatique, Paludisme grave, Artéméther, Artésunate, Enfants.
Keywords: Pragmatic trial, Severe malaria, Artemether, Artesunate, Children.



High Quality
Research with
Impact on
Clinical Care



High Quality
Research with
Impact on
Clinical Care



POINTS SAILLANTS DE L'ÉTUDE**Ce qui est connu du sujet**

L'efficacité de l'artésunate (AS) comparativement à l'artéméthér (AM) dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant au CHR Tsévié au Togo est remise en cause.

La question abordée dans l'étude

Comparer l'efficacité de l'Artésunate et celle de l'Artéméthér dans le Traitement du Paludisme Grave chez l'Enfant à Tsévié au Togo.

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. Le taux de mortalité global du paludisme grave était de 7,66 [5,47 ; 10,72] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation.
2. Ce taux était respectivement de 6,14 [3,64 ; 10,37] et 9,27 [5,98 ; 14,36] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation dans le groupe AM et dans le groupe AS

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

L'hypothèse selon laquelle le risque de décès est plus faible si l'enfant est traité par AS que par AM ne peut être rejetée. Il faut encourager la gratuité du traitement par l'AS pour réduire la mortalité du paludisme grave.

INTRODUCTION

La crainte que de nombreux essais cliniques n'éclaircissent pas suffisamment la pratique a fait naître le pragmatisme [1]. Les études pragmatiques sont des études contrôlées randomisées conçues pour montrer l'efficacité réelle d'une intervention dans de larges groupes de patients [1, 2]. Ces études augmentent l'applicabilité des résultats des essais lorsqu'ils sont appliqués en dehors du cadre de recherche typique [2, 3]. Leur niveau de pragmatisme est évalué par neuf dimensions regroupées dans quatre domaines : (i) le recrutement des investigateurs et des participants (éligibilité, recrutement, cadre) ; (ii) l'intervention et sa prestation dans l'essai (organisation, flexibilité dans la prestation, flexibilité dans l'adhésion) ; (iii) la nature du suivi (suivi) ; et (iv) la nature, la détermination et l'analyse des résultats (résultat primaire, analyse primaire) [1].

Les résultats d'un essai clinique au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Tsévié au Togo ont montré l'efficacité supérieure de l'artésunate (AS) sur l'artéméthér (AM) dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant [4]. Passée sous la loupe du pragmatisme, cette étude appelée ECAMAS Tsévié dans la suite de ce travail, a comme points faibles, le recrutement des participants et l'analyse primaire des données [1, 4]. Dans ECAMAS Tsévié, aucun parent n'avait refusé l'inclusion de son enfant dans l'étude et tous les enfants hospitalisés dans le service de juillet 2017 à septembre 2019 atteints de paludisme grave ont été traités conformément à son protocole. En plus, l'analyse des cas complets utilisée pour gérer les données manquantes a écarté les enfants dont les dossiers ont des données manquantes, et ceux sortis sur demande violant ainsi le principe de l'intention de traiter (ITT, pour *intention to treat*) [5]. Enfin, les critères d'éligibilité d'ECAMAS Tsévié ne concordent totalement pas avec la réalité de la pratique clinique.

On peut alors s'interroger de l'efficacité pragmatique de l'AS sur l'AM dans les conditions réelles de pratique clinique chez l'enfant atteint du paludisme grave. Pour un

enfant hospitalisé pour paludisme grave au CHR Tsévié, nous formulons l'hypothèse que le risque de décès est plus faible s'il est traité par AS que par AM. L'objectif de ce travail est d'analyser cette efficacité avec la loupe du pragmatisme.

METHODES

Les données d'ECAMAS Tsévié ont été analysées avec la rigueur d'un essai pragmatique pour mesurer l'efficacité du passage de l'AM à l'AS dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant. La technique de randomisation, la période et la population cible étaient les mêmes que celles d'ECAMAS Tsévié [4]. Pour corriger les points faibles relevés, nous avons inclus, en plus des enfants considérés dans ECAMAS Tsévié, les enfants admis en hospitalisation dans le service pour paludisme grave qui ont reçu un traitement à base d'AM ou d'AS ou de la quinine avant leur admission pour l'épisode en cours. En plus, nous avons inclus les enfants sortis sur demande des parents. Nous avons aussi inclus les enfants admis en hospitalisation dans le service chez qui une autre pathologie était associée au paludisme grave. Enfin, nous avons également inclus tous les enfants dont les ordonnances n'étaient pas honorées après inclusion dans un groupe. Nous n'avons pas inclus les enfants atteints de paludisme grave décédés à l'admission car ils n'étaient pas affectés à un groupe de traitement. Les interventions analysées étaient l'AM et l'AS. L'AM était le traitement de première intention, donc l'intervention de référence, du paludisme grave jusqu'à la recommandation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) d'utiliser l'AS [6]. L'AS est donc le traitement alternatif. L'AM était administré en IM et l'AS en IV. Quel que soit le médicament, une fois qu'un patient a reçu au moins 24 h de traitement parentéral et qu'il peut tolérer la voie orale, le relai avec une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine a été fait pendant trois (03) jours pour compléter le traitement [7, 8]. Le protocole des soins, la surveillance et le suivi sont identiques à ceux décrits dans ECAMAS Tsévié [4].

Nous avons adopté une perspective restreinte au système de santé pour uniquement nous intéresser à la prestation des soins de santé et évaluer les résultats de santé obtenus chez les enfants pendant leur hospitalisation pour paludisme grave [9]. L'horizon temporel, c'est à dire la période pendant laquelle les effets de santé ont été pris en compte dans l'évaluation, était de durée déterminée [9]. Cet horizon temporel correspondait à la durée de l'hospitalisation, c'est-à-dire le nombre de jours calendaires entre l'admission et la sortie du service de pédiatrie du CHR de Tsévié [10]. Nous avons utilisé le taux de mortalité imputable au paludisme et les années potentielles de vie perdues (APVP) comme indicateurs de mortalité pour analyser l'efficacité des deux interventions. Le taux de mortalité imputable au paludisme est une densité d'incidence, et dans les études de densité d'incidence liées aux soins de santé, les dénominateurs couramment utilisés sont les jours-patients, les jours-cathéters et les jours-respirateurs [11, 12, 13]. Le taux de mortalité a été exprimé en enfants-journées d'hospitalisation. Nous avons supposé que la survenue des décès se faisait d'une manière indépendante les uns des

autres et au hasard [12]. Pour une image complète de la mortalité, les années potentielles de vie perdues (APVP) ont été estimées pour tenir compte du décès prématuré [14]. Les APVP représentent le nombre d'années perdues parce qu'une personne est prématurément décédée [15]. Chaque décès d'enfant est considéré comme prématuré en référence au fait de ne pas vivre jusqu'à l'âge de 75 ans [15]. La somme des années potentielles de vie perdues par chaque enfant décédé a donné le résultat de chaque groupe. Le taux d'APVP a été déterminé dans chaque groupe en divisant le nombre total d'APVP par le nombre total d'enfants dans le groupe [15].

Les données ont été saisies, traitées et analysées avec les logiciels SPSS Version 20 et Excel 2016. L'analyse a été faite en intention de traiter et toutes les données disponibles pour tous les enfants randomisés ont été incluses. Le taux de mortalité, λ_m , a été calculé grâce à l'équation 1 :

$$\lambda_m = \frac{\text{Nombre de décès}}{\text{Nombre total d'enfants} - \text{jours d'hospitalisation} \times 100000}$$

(Équation 1) [12].

L'intervalle de confiance à 95% (IC95%) autour de λ_m dans chaque groupe a été calculé grâce à la formule de l'équation 2 :

$$\text{IC95\%} (\lambda_m) = \frac{\lambda_m}{FE} \text{ à } \lambda_m \times FE \text{ (Équation 2) [12].}$$

Dans l'équation 2, le facteur d'erreur (FE) est : $FE = e^{\left(\frac{1,96}{\sqrt{d}}\right)}$, avec d, le nombre de décès dans chaque groupe et e, la fonction exponentielle [12].

Durant l'analyse, nous avons comparé le taux de mortalité dans les deux groupes en analysant le rapport de taux (RR pour *rate ratio* en anglais) avec un seuil de signification de 5 % [16]. L'IC95% autour du RR a été calculé grâce à la formule de l'équation 3 :

$$\text{IC95\%} (RR) = \frac{RR}{FE} \text{ à } RR \times FE \text{ (Équation 3) [12].}$$

Dans l'équation 3, $FE = e^{[1,96 \times ET \text{ de } \ln(RR)]}$, avec ET de $\ln(RR)$, l'erreur-type du logarithme népérien de RR.

$$ET \text{ de } \ln(RR) = \sqrt{\left(\frac{1}{d_{AS}} + \frac{1}{d_{AM}}\right)},$$

avec dAS et dAM, le nombre de décès respectivement dans les groupes AS et AM.

Le test de z utilisant la formule de l'équation 4 a été fait pour vérifier l'hypothèse nulle selon laquelle les taux de mortalité dans les deux groupes sont égaux :

$$z = \frac{\ln(RR)}{ET \text{ de } \ln(RR)} \text{ (Équation 4).}$$

La valeur de « petit p » correspondante a été lue sur la table de z [12]. Si l'hypothèse nulle est rejetée et que le taux de mortalité dans le groupe AS est plus petit que celui dans le groupe AM, alors l'efficacité supérieure de l'AS sur l'AM est confirmée. Si l'hypothèse nulle ne peut être rejetée et que le taux de mortalité dans le groupe AS est plus élevé que celui dans le groupe AM, alors une analyse des causes profondes de la mortalité élevée basée sur les 5-pourquoi a été faite [17]. L'analyse a été faite avec les équipes médicale et soignante du service de pédiatrie. Les résultats ont été schématisés sur un diagramme de cause - à - effet basé sur les six (06) piliers des systèmes de santé : prestations de services ; ressources humaines ; financement de la santé ; système d'information sanitaire ; médicaments, vaccins et technologies médicales ; et direction et gouvernance [18]. Les résultats de l'analyse ont été synthétisés avec une priorisation des piliers défaillants et présentés sur une courbe de Pareto.

Les questions éthiques sont celles d'ECAMAS Tsévié qui a été approuvée par le comité de bioéthique pour la recherche en santé (Avis N° 046/2021/CBRS du 06 octobre 2021).

RESULTATS

A l'admission, 863 enfants avaient été reçus. Deux (02) enfants étaient décédés à l'admission et l'hospitalisation de trois (03) enfants a été refusée par les parents pour des raisons métaphysiques (selon les parents, la cause de la maladie des enfants n'est pas médicale). Au total, 858 enfants ont été hospitalisés et inclus dans l'analyse dont 428 dans le groupe AS et 430 dans le groupe AM (figure 1).

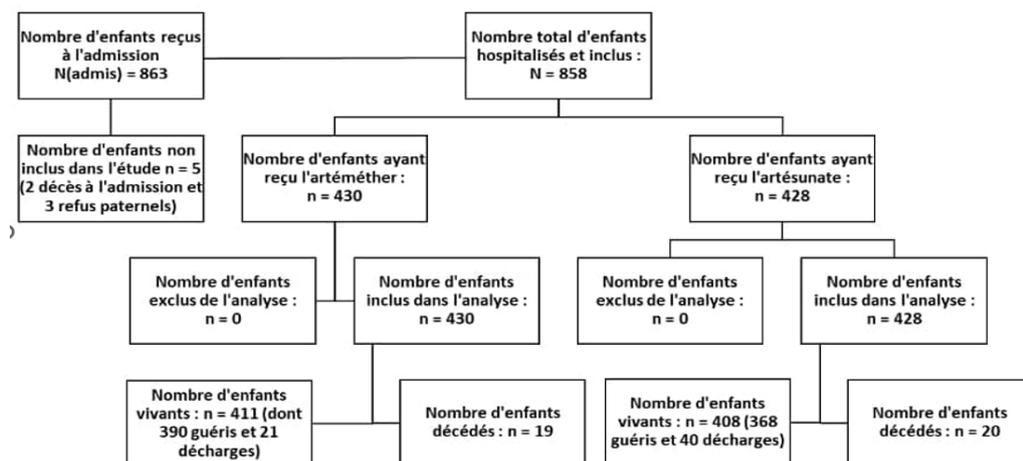


Figure 1 : diagramme d'inclusion et de répartition des patients

Tableau I : Mortalité du paludisme grave durant l'étude.

	Nombre de décès	Enfants-jours à risque	Taux de mortalité pour 1000 enfants-jours [IC95%]	RR	p
Mortalité dans les deux groupes					
AM	14	2279	6,14 [3,64 ; 10,37]	1,51 [0,76 ; 2,99]	> 0,5
AS	20	2158	9,27 [5,98 ; 14,36]		
Total	34	4437	7,66 [5,47 ; 10,72]		
Mortalité infantile					
AM	2	7	285,71 [71,45 ; 1142,44]	NA	NA
AS	0	0	NA		
Total	2	7	285,71 [71,45 ; 1142,44]		
Mortalité infanto-juvénile					
AM	10	1631	6,13 [3,30 ; 11,39]	1,47 [0,64 ; 3,35]	> 0,5
AS	13	1441	9,02 [5,24 ; 15,54]		
Total	34	3072	7,49 [4,97 ; 11,27]		
Mortalité des enfants de 5 ans et plus					
AM	4	643	6,22 [2,33 ; 16,57]	1,57 [0,46 ; 5,38]	> 0,5
AS	7	714	9,80 [4,67 ; 20,56]		
Total	11	1357	8,11 [4,49 ; 14,64]		

Tableau II : Années potentielles de vie perdues par groupe.

Artésunate			Artéméter		
Code patient	Âge en année au moment du décès (A)	Calcul de l'APVP (B = 75 - A)	Code patient	Âge en année au moment du décès (A)	Calcul de l'APVP (B = 75 - A)
24	5	70	434	5	70
37	4	71	469	1,92	73,08
44	3	72	470	3	72
47	2	73	476	1,92	73,08
55	9	66	505	4	71
71	1,5	73,5	553	4	71
104	3	72	567	7	68
108	3	72	572	6	69
109	3	72	589	3	72
113	3,5	71,5	594	0,67	74,33
133	2	73	617	1,08	73,92
225	5	70	630	0,92	74,08
231	2	73	680	2	73
269	9	66	692	7	68
288	7	68	696	0,75	74,25
301	4	71	702	6	69
303	5	70	856	4	71
344	3	72	857	1,08	73,92
346	4	71	858	3	72
366	9	66			
Total		1413	Total		1362,66

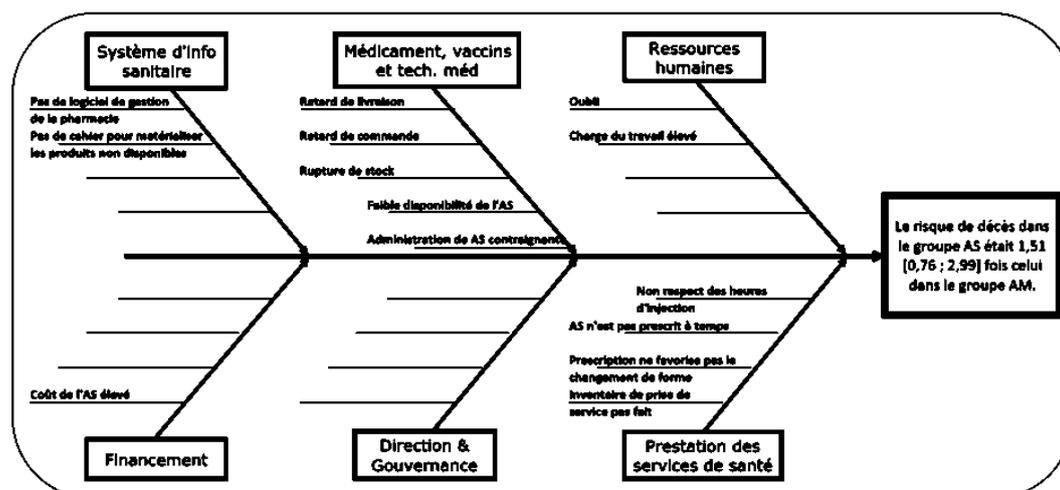


Figure 2 : Résultat de l'analyse des causes profondes de la mortalité élevée dans le groupe AS comparativement à l'AM

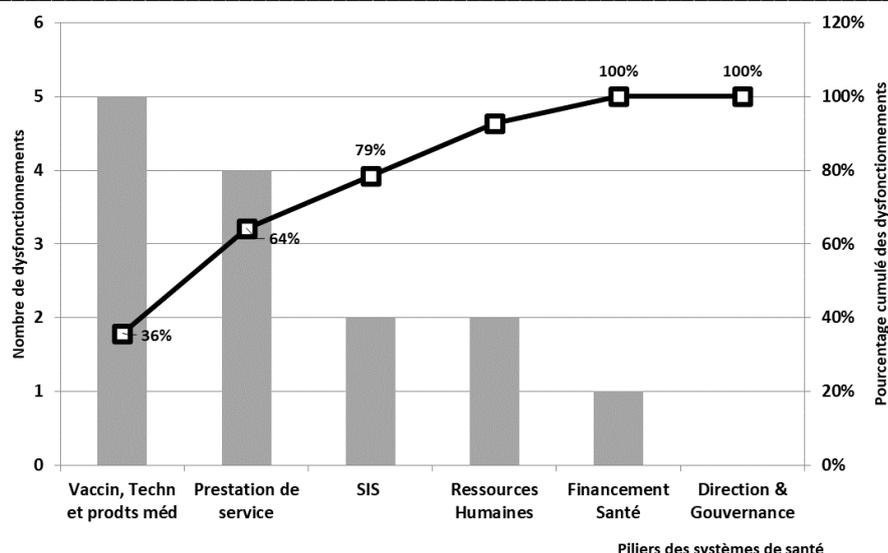


Figure 3 : Courbe de Pareto priorisant les piliers défaillants

La mortalité du paludisme grave

Le taux de mortalité global du paludisme grave durant l'étude (tableau I) était de 8,77 [6,41 ; 12,00] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation. Ce taux était de 8,30 [5,30 ; 13,02] et 9,27 [5,98 ; 14,36] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation respectivement dans le groupe AM et dans le groupe AS.

Années potentielles de vie perdues durant l'étude

Durant l'étude, 2775,66 années potentielles de vie ont été perdues ; soit un taux d'APVP de 71,17 (tableau II). Dans le groupe AS, 1413 années potentielles de vie ont été perdues ; soit un taux d'APVP de 70,65 contre 1362,66 dans le groupe AM ; soit un taux d'APVP de 71,72.

Efficacité pragmatique de l'AS comparativement à l'AM

Le risque de décès dans le groupe AS était 1,12 [0,59 ; 2,09] fois celui dans le groupe AM. La différence observée n'était pas statistiquement significative. L'hypothèse nulle selon laquelle le risque de décès est plus faible si l'enfant est traité par AS que par AM ne peut être rejetée.

Causes profondes de la mortalité élevée dans le groupe AS

La faible disponibilité du médicament, le non-respect des heures d'administration et le coût élevé étaient les causes directes de la mortalité élevée dans le groupe AS comparativement à l'AM. La figure 2 présente le résultat de l'analyse des causes profondes de cette mortalité élevée. Plus d'un tiers (36%) des causes de la mortalité élevée dans le groupe AS comparativement au groupe AM provenaient du pilier « Médicaments, vaccins et technologies médicales ». Ce pilier et le pilier « Prestation des services de santé » ont totalisé 64% des causes de cette mortalité élevée (figure 3).

Causes profondes de la mortalité élevée dans le groupe AS

La faible disponibilité du médicament, le non-respect des heures d'administration et le coût élevé étaient les causes directes de la mortalité élevée dans le groupe AS

comparativement à l'AM. La figure 2 présente le résultat de l'analyse des causes profondes de cette mortalité élevée. Plus d'un tiers (36%) des causes de la mortalité élevée dans le groupe AS comparativement au groupe AM provenaient du pilier « Médicaments, vaccins et technologies médicales ». Ce pilier et le pilier « Prestation des services de santé » ont totalisé 64% des causes de cette mortalité élevée (figure 3).

DISCUSSION

Pour analyser l'efficacité pragmatique de l'AS sur l'AM chez l'enfant atteint du paludisme grave, nous avons formulé l'hypothèse que le risque de décès est plus faible si un enfant hospitalisé pour paludisme grave au CHR Tsévié est traité par AS que par AM. Les résultats suggèrent que cette hypothèse ne peut être rejetée même si le risque de décès dans le groupe AS était 1,51 [0,76 ; 2,99] fois celui dans le groupe AM.

Dans ce travail, le taux de mortalité du paludisme grave dans le groupe AM était de 6,14 [3,64 ; 10,37] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation contre 9,27 [5,98 ; 14,36] pour 1000 enfants-journées d'hospitalisation dans le groupe AS. Dans ECAMAS Tsévié, le taux de létalité dans le groupe AM était de 6,27% [3,54 ; 8,99] contre 2,68% [0,87 ; 4,48] dans le groupe AS [4]. L'écart s'explique par la méthode d'analyse utilisée et les critères d'inclusion. En effet dans ECAMAS Tsévié, l'analyse des cas complets utilisée dans la gestion des données manquantes a fait supprimer les données de 24 enfants (5 dans le groupe AM et 19 dans le groupe AS). Les critères d'inclusion d'ECAMAS Tsévié travail ont fait supprimer les données de 267 enfants dont 119 dans le groupe AM et 148 dans le groupe AS. Ces données concernaient (i) les enfants admis en hospitalisation dans le service pour paludisme grave qui ont reçu un traitement à base d'AM ou d'AS ou de la quinine avant leur admission pour l'épisode en cours ; (ii) les enfants sortis sur demande des parents ; (iii) les enfants admis en hospitalisation dans le service chez qui une autre pathologie était associée au paludisme grave ; et (iii) les enfants dont les ordonnances n'étaient pas honorées après inclusion dans un groupe.

Parmi ces dossiers supprimés, on dénombrait 13 cas de décès dans le groupe AS.

Les causes directes de la mortalité élevée dans le groupe AS étaient la faible disponibilité du médicament, le non-respect des heures d'administration et le coût élevé étaient. La faible disponibilité du médicament et le coût élevé ont été identifiés comme des facteurs qui ont fait que l'artésunate injectable n'est pas devenu (ou n'est pas resté) le médicament préféré pour traiter le paludisme grave dans les pays d'endémie palustre dans le monde et, en particulier, en Afrique subsaharienne [19]. Les faibles niveaux de disponibilité de l'artésunate injectable sont courants en Afrique [20]. La faible disponibilité des médicaments essentiels pour les femmes et les enfants menace les progrès vers l'objectif de développement durable 3 en Afrique [20]. Pour ce qui concerne le coût élevé, l'AS est plus cher que la quinine [21, 19]. Des travaux ultérieurs pourront comparer les coûts du traitement par AS et AM. Le non-respect des heures d'administration est en grande partie liée à la faible disponibilité du médicament dans la pharmacie à usage interne du CHR Tsévié et dans les officines privées de Tsévié. Le Togo a appliqué la recommandation d'utiliser l'AS en première intention dans le traitement du paludisme grave en mai 2011, mais au moment de l'étude, l'AS n'était pas gratuit [4]. Les coûts de traitement étaient donc supportés par les parents.

Le but premier de la stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme est de réduire le taux de mortalité liée au paludisme [11]. La mortalité est le terme épidémiologique et statistique du décès et de nombreuses mesures sont utilisées pour l'évaluer [15, 22]. Dans ce travail, le taux de mortalité a été préféré à la létalité du précédent travail parce que la durée de suivi diffère d'un enfant à un autre et nous disposons d'informations individuelles sur cette durée [23]. Le dénominateur du taux de mortalité correspond donc à la somme du nombre d'unités de temps pendant lequel chaque enfant hospitalisé pour paludisme grave a été observé. Avec une meilleure prise en compte de la durée de suivi, l'estimateur de la fréquence de survenue du décès est la densité d'incidence qui traduit alors la probabilité moyenne de décéder pour une journée d'hospitalisation pour paludisme grave dans le service de pédiatrie du CHR Tsévié [12, 23]. La létalité du paludisme grave est la proportion d'enfants atteints de paludisme grave qui ont une issue fatale au cours de leur hospitalisation [24]. La létalité, par son mode de calcul, est une incidence cumulée et traduit la probabilité moyenne des enfants de décéder pour paludisme grave dans le service de pédiatrie du CHR Tsévié (et non pour une journée d'hospitalisation) [12]. L'incidence cumulée suppose que la durée de suivi est identique pour tous les enfants, ce qui n'est pas le cas dans les conditions réelles de pratique clinique. En effet, dans certains cas, la durée d'hospitalisation équivalait à la durée du traitement du paludisme grave, qui correspond à la durée d'administration parentérale de l'AS ou l'AM et les trois jours de relai par voie orale. Dans d'autres cas, la durée d'hospitalisation a inclus, en plus de la durée de traitement du paludisme grave, une partie de la période de convalescence. Enfin, dans d'autres cas encore, la durée

d'hospitalisation était inférieure à la durée du traitement du paludisme grave et a inclus, en plus de la durée d'administration parentérale de l'AS ou de l'AM, une partie des trois jours de relai par voie orale.

Dans ce travail, l'analyse des données a pris en compte le principe d'intention de traiter qui stipule que tous les patients randomisés doivent être inclus dans l'analyse primaire et selon le schéma de randomisation quelle que soit leur observance [5, 25]. ITT est une stratégie de conception, de conduite et d'analyse d'un essai clinique qui vise à évaluer l'efficacité pragmatique d'une thérapie en pratique clinique [26]. Une analyse en ITT inclut toutes les données disponibles pour tous les sujets randomisés. Pour qu'une analyse en ITT respecte le principe de l'ITT, toutes les données « disponibles » doivent représenter une fraction élevée de toutes les données potentiellement observables [26]. Une analyse de tous les sujets randomisés, dans laquelle une fraction élevée a des évaluations incomplètes et des données manquantes, s'écarte du principe de l'intention de traiter dans sa conception et/ou sa mise en œuvre et est donc éventuellement biaisée [26].

L'efficacité de la quinine et des médicaments dérivés de l'artémisinine dans le traitement du paludisme grave à *falciparum* a été établie [27]. Il a aussi été établi que l'AS est plus efficace que la quinine pour traiter le paludisme grave chez l'adulte en Asie du Sud-Est et chez les enfants en Afrique [21, 28]. Les évidences avaient établi que l'AS est plus efficace que l'AM pour traiter le paludisme grave chez l'adulte [29]. Le fait que l'hypothèse de ce travail pragmatique ne peut pas être rejetée renforce les résultats d'ECAMAS Tsévié [4].

CONCLUSION

L'efficacité de l'artésunate comparativement à l'artémether dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant au CHR Tsévié au Togo est remise en cause par le manque de pragmatisme de son étude. Les résultats de ce travail suggèrent que l'hypothèse selon laquelle le risque de décès est plus faible si l'enfant est traité par AS que par AM ne peut être rejetée. Ces résultats renforcent ceux du précédent travail. La gratuité du traitement par l'AS mise en œuvre par le PNLP du Togo est à encourager pour réduire la mortalité du paludisme grave. Pour que les résultats soient meilleurs, une disponibilité permanente du médicament doit être garantie. Des travaux ultérieurs évalueront l'efficacité de ces mesures.

REFERENCES

1. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med.* 2016; 375(5): 454-63.
2. Palakshappa J, Gibbs K, Lannan M, Cranford A, Taylor S. Systematic Review of the "Pragmatism" of Pragmatic Critical Care Trials. *Crit Care Explor.* 2022; 4(7): e0738.
3. Michiels B, Eerstelijns V. Quelle est la grande particularité des essais cliniques pragmatiques ? *minerva* 2014 ; 13(10) : 129.
4. Afanvi K, Amedo K, Djadou K, Ekouevi D, Atakouma Y, Ouendo E-M. Artésunate, artémether et létalité du paludisme grave chez l'enfant au CHR Tsévié au Togo : un essai clinique randomisé. *J Afr Pediatr Genet Med.* 2022; 17: 9-15.
5. Molenberghs G, Lesaffre E. Missing Data. In: Balakrishnan N. *Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials Volume 1 : Concepts, Principles, Trials, and Design*, Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc, 2014, pp. 522-535.

6. Noubiap J. Shifting from quinine to artesunate as first-line treatment of severe malaria in children and adults: saving more lives. *J Infect Public Health*. 2014;7(5): 407-12.
7. Organisation mondiale de la Santé. Mémento de soins hospitaliers pédiatriques : prise en charge des affections courantes de l'enfance – 2e éd. 2015. 469 p.
8. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed. 2015. 313 p.
9. Farnham P, Haddix A. Study Design. In: Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS. *Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation – Second edition*. New York, New York, Oxford University Press, Inc., 2003, pp. 11-27.
10. Koch G. *Basic Allied Health Statistics and Analysis – 2nd edition*, Albany, NY: Delmar Thomson Learning, 2000.
11. Organisation mondiale de la Santé. *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030*. 2015. 32p.
12. Kirkwood B, Sterne J. *Essential Medical Statistics, Second Edition*, Malden, MA (USA): Blackwell Science, 2003, reprinted 2005.
13. Tokars J. *Modern Quantitative Epidemiology in the Healthcare Setting*. In: Mayhall CG, editor. *Hospital epidemiology and infection control – 4th ed*, Philadelphia, PA (USA), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2012, pp. 20-48.
14. Haenszel W. A standardized rate for mortality defined in units of lost years of life. *Am J Public Health Nations Health*. 1950; 40(1): 17-26.
15. Fos P, Fine D. *Managerial epidemiology - 2nd edition*, San Francisco, CA (USA): Jossey-Bass, 2005.
16. Dabis F, Desenclos J-C. *Épidémiologie de terrain: Méthodes et applications*, Montrouge, France: John Libbey Eurotext, 2012.
17. Westcott R, Krivokuca M, Marhevko J, McCain H, Sadler K, Tucker J, et al. *The Certified Manager of Quality/Organizational Excellence Handbook; Fourth Edition*, Milwaukee, Wisconsin: American Society for Quality, Quality Press, 2014.
18. World Health Organization. *Everybody's business: strengthening health systems to improve health outcomes. WHO's framework for action*. 2007. 56p.
19. Clinton Health Access Initiative & Unitaid. *Injectable Artesunate Assessment Report*. 2019. 79p.
20. Droti B, O'Neill K, Mathai M, Dovlo D, Robertson J. Poor availability of essential medicines for women and children threatens progress towards Sustainable Development Goal 3 in Africa. *BMJ Global Health* 2019; 4(Suppl 9): e001306.
21. Lubell Y, Yeung S, Dondorp A, Day N, Nosten F, Tjitra E, et al. Cost-effectiveness of artesunate for the treatment of severe malaria. *Trop Med Int Health*. 2009; 14(3): 332-7.
22. Merrill R. *Introduction to Epidemiology*, 6th edition, Burlington, MA (USA): Jones & Bartlett Learning, 2013. 23.
23. Savès M, Coureau G, Dabis F. Estimation et interprétation d'une association épidémiologique. In: Dabis F, Desenclos J-C. *Épidémiologie de terrain : Méthodes et applications*, Montrouge, France, John Libbey Eurotext, 2012, pp. 284- 303.
24. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie ; Deuxième édition*, Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2010.
25. Schneiderman M, Gehan E. *Clinical Trials, Early Cancer and Heart Disease*. In: Balakrishnan N. *Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials Volume 1 : Concepts, Principles, Trials, and Design*, Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc, 2014, pp. 205-215.
26. Lachin J. *Intention-to-Treat Analysis*. In: Balakrishnan N. *Methods and Applications of Statistics in Clinical Trials Volume 2 : Planning, Analysis, and Inferential Methods*. Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc, 2014, pp. 313-322.
27. Checkley A, Whitty C. Artesunate, artemether or quinine in severe Plasmodium falciparum malaria? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007; 5(2): 199-204.
28. Lubell Y, Riewpaiboon A, Dondorp AM, von Seidlein L, Mokuolu O, Nansumba M, et al. Cost-effectiveness of parenteral artesunate for treating children with severe malaria in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ*. 2011; 89(7): 504–512.
29. Phu N, Tuan P, Day N, Mai N, Chau T, Chuong L, et al. Randomized controlled trial of artesunate or artemether in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *Malar J*. 2010; 9: 97.

