

**Artésunate, artémether et létalité du paludisme grave chez l'enfant au CHR Tsévié
au Togo : un essai clinique randomisé**
**Artesunate, artemether and lethality of severe malaria in children at the CHR Tsévié in
Togo: a randomized clinical trial**

Afanvi KA^{1,2*}, Amedo KE^{2,3}, Djadou KE^{3,4}, Ekouevi DK¹, Atakouma YD³, Ouendo E-M⁵

- 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, Tsévié, Togo.
- 3 Département de Pédiatrie, Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo.
- 4 Centre Hospitalier Régional de Tsévié, Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de l'Accès Universel aux Soins, Tsévié, Togo.
- 5 Institut Régional de Santé Publique Comlan Alfred Quenum (IRSP-CAQ), Université d'Abomey-Calavi, Bénin.

* Auteur correspondant : Dr AFANVI Kossivi Agbelenko, E-mail : afankos@yahoo.fr, 04 B.P. 446 Lomé – Togo, Tél Portable : (00228) 90 08 84 19, WhatsApp : (00228) 90 54 85 85

RESUME

Introduction : L'artémether (AM) et l'artésunate (AS) n'ont pas directement été comparés dans des essais randomisés chez des enfants africains dans la prise en charge du paludisme grave. Ce travail vise à répondre à la question : « est-ce que l'artésunate réduit le taux de létalité plus que l'artémether dans le traitement du paludisme grave chez les enfants ? » **Méthodes** : Il s'agit d'un essai clinique randomisé simple aveugle qui s'était déroulé sur les enfants admis en hospitalisation dans le service de pédiatrie au CHR Tsévié pour paludisme grave de juillet 2017 à septembre 2019. **Résultats** : Au total, 564 enfants atteints de paludisme grave âgés de 2 à 180 mois ont été inclus dans cette étude dont 261 traités par de l'AS et 303 traités par l'AM. L'âge moyen était de 45,09±31,04 mois. Au troisième jour du traitement, la clairance parasitaire était de 90,16%, (IC95% [86,51 ; 93,80]) dans le groupe d'AS contre 79,23%, (IC95% [74,52 ; 83,93]) dans le groupe d'AM. Dans l'étude, le taux de létalité était de 2,68%, (IC95% [0,87 ; 4,48]) dans le groupe d'AS contre 6,27%, (IC95% [3,54 ; 8,99]) dans le groupe d'AM (p = 0,043). **Conclusion** : Les données ont montré que l'artésunate a permis d'avoir un résultat supérieur à l'artémether sur tous les plans. La voie choisie par le PNLP du Togo est donc bonne en positionnant l'AS en première intention dans le traitement du paludisme grave.

Mots clés : Paludisme grave, Artémether, Artésunate, Enfants, CHR-Tsévié (Togo).

SUMMARY

Introduction: Artemether (AM) and artesunate (AS) have not been directly compared in randomized trials in African children in the management of severe malaria. This work aims to answer the question: "Would artesunate reduce the case fatality rate more than artemether in the treatment of severe malaria in children?" **Methods**: This is a single-blind randomized clinical trial which took place on children admitted to hospitalization in the pediatric department at CHR Tsévié for severe malaria from July 2017 to September 2019. **Results**: A total of 564 children with severe malaria aged 2 to 180 months were included in this study, including 261 treated with AS and 303 treated with AM. The mean age was 45.09±31.04 months. On the third day of treatment, parasite clearance was 90.16% (95% CI [86.51; 93.80]) in the AS group versus 79.23% (95% CI [74.52; 83.93]) in the AM group. In the study, the case fatality rate in the AS group was 2.68% (95% CI [0.87; 4.48]) versus 6.27% (95% CI [3.54; 8.99]) in the AM group (p = 0.043). **Conclusion**: According to this study, data showed that artesunate provided a superior outcome compared to artemether on all counts. The path chosen by the malaria control programme of Togo is therefore a good one, positioning AS as first-line therapy in the treatment of severe malaria.

Keywords: Severe malaria, Artemether, Artesunate, Children, CHR-Tsevie (Togo).

INTRODUCTION

Le paludisme est l'une des principales maladies infectieuses et la plus importante des maladies parasitaires humaines dans le monde aujourd'hui [1, 2]. En dépit des immenses progrès de la médecine moderne, cette maladie demeure un problème sanitaire majeur à l'échelle mondiale surtout dans les pays tropicaux et particulièrement en Afrique Sub-saharienne [2-4].

Le paludisme grave conduit au décès en 72 heures s'il n'est pas reconnu et traité [5]. Trois médicaments sont recommandés pour son traitement chez l'enfant. En première intention, l'artésunate (AS) est administré par voie intraveineuse (IV) ou en injection intramusculaire (IM). Si l'AS injectable n'est pas disponible, il peut être remplacé par l'artéméther (AM) en IM ou la quinine en IV (perfusion) ou en IM fractionnée [3]. Les preuves suggèrent que les médicaments à base d'artémisinine ne sont pas pires que ou n'ont pas une efficacité inférieure à la quinine pour prévenir le décès dans les cas de paludisme grave ou compliqué [1, 6-8]. Dans les essais SEAQUAMAT et AQUAMAT, l'AS a significativement plus réduit la létalité due au paludisme que la quinine et une suggestion a été faite pour que l'AS parentéral remplace la quinine comme traitement de choix pour le paludisme grave à *falciparum* dans le monde [9,10].

En comparant les dérivés d'artémisinine entre eux, certains auteurs avaient estimé que l'AM était probablement moins efficace que l'AS pour prévenir les décès dus au paludisme grave bien qu'il existe un manque de preuves directes comparant l'AM à l'AS [8]. D'autres auteurs ont trouvé qu'aucun dérivé d'artémisinine ne semblait meilleur que les autres [6]. L'AM et l'AS n'avaient pas été comparés dans des essais randomisés chez des enfants africains [8]. On peut alors s'interroger sur l'efficacité supérieure de l'AS sur l'AM dans la réduction du taux de létalité du paludisme grave chez les enfants africains.

En mai 2011, le Togo a appliqué la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'utiliser l'AS en première intention dans le traitement du paludisme grave [11]. Cependant sur le terrain, l'AM continue d'être utilisé en première intention. De plus, le fait que l'AM et l'AS n'ait pas été comparé renforce la

position de certains professionnels de santé en faveur de l'AM. L'objectif poursuivi dans cette étude était de comparer l'artésunate et l'artéméther dans la prise en charge du paludisme grave en matière de réduction de la létalité dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Régional de Tsévié au Togo.

METHODES

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé simple aveugle qui a été conduit dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Régional (CHR) Tsévié au Togo de juillet 2017 à septembre 2019. La ville de Tsévié, avec une population estimée à 56 000 habitants en 2019, est située à 35 km au nord de Lomé [12]. Tous les enfants admis dans le service de juillet 2017 à septembre 2019 atteints de paludisme grave dont les parents ont donné leur consentement ont été inclus dans l'étude. N'étaient pas inclus, tous les enfants admis en hospitalisation dans le service, atteints de paludisme grave décédés à l'admission ou ayant reçu un traitement à base d'AM ou d'AS ou de la quinine avant leur admission pour l'épisode en cours. Etaient exclus, tous les enfants admis en hospitalisation dans le service chez qui une autre pathologie était associée. Etaient également exclus tous les enfants dont les ordonnances n'étaient pas honorées après inclusion dans un groupe. Une taille minimale de 217 enfants dans chaque groupe était requise en nous référant à la méthode décrite par Browner, Newman et Hulley [13]. Pour ce calcul, un taux de guérison de 85% dans le groupe AS et de 78% dans le groupe AM avaient été considérés [9]. Les enfants étaient inclus dans l'étude dès leur admission en hospitalisation pour paludisme grave dans le service de pédiatrie. La définition du paludisme grave utilisée était celle épidémiologique et scientifique de l'OMS [14]. Le paludisme grave est un ou plusieurs des cas suivants, survenant en l'absence d'une autre cause identifiée et en présence de parasitémie asexuée à *P. falciparum* : troubles de la conscience, acidose, hypoglycémie, anémie palustre sévère, insuffisance rénale (atteinte rénale aiguë), ictère, œdème pulmonaire, saignements importants, choc, hyperparasitémie [14]. Avant le démarrage de l'étude, il avait été convenu que les enfants seraient inclus par

bloc de 4. Le jour du démarrage était le 1^{er} juillet 2017 et celui de la fin le 30 septembre 2019. Le premier jour, un tirage au sort simple du groupe dans lequel les quatre premiers enfants devaient être affectés a été fait et l'AM fut tiré. Les quatre premiers enfants étaient donc inclus dans le groupe AM. A partir de ces premières inclusions, les quatre enfants suivants étaient inclus dans le groupe AS. Les autres inclusions se faisaient successivement et à tour de rôle par bloc de 4.

Pour ce travail, les ordonnances étaient honorées par les parents. Tous les enfants étaient admis en réanimation. L'AM était administré à la dose de 3,2 mg/kg de poids corporel en IM dès l'admission, puis 1,6 mg/kg toutes les 24 heures jusqu'à 72 heures. L'AS était administré en trois doses de 2,4 mg/kg de poids corporel en IV espacées de 12 heures dès l'admission puis une dose toutes les 24 heures jusqu'à 72 heures [3, 15]. Pour les enfants de moins de 20 kg, la dose était de 3 mg/kg de poids corporel [15]. Quel que soit le traitement administré, un relai par voie orale avec une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) a été fait pendant trois (03) jours consécutifs si l'état clinique s'était amélioré et que la voie orale était possible [3, 15]. Selon les signes de gravité, des traitements ont été associés au traitement antipaludique. La surveillance clinique était basée sur les constantes cliniques, l'évolution des signes cliniques et la tolérance du traitement. La goutte épaisse (GE) et le pronostic (guérison, et décès) étaient évalués à J3 et J7. Les caractéristiques sociodémographiques et les indicateurs de santé (clairance parasitaire, le taux de guérison et le taux de létalité) ont été estimés [16]. Le taux de létalité est la proportion d'enfants atteints de paludisme grave inclus dans l'étude qui ont une issue fatale au cours de la période d'étude [17]. Les données ont été saisies, traitées et analysées avec les logiciels SPSS Version 20 et Excel 2016. Lors de l'analyse, les enfants sortis contre l'avis médical ont été considérés comme des abandons et traités comme des données manquantes [18]. Il a été supposé que le fait de sortir contre l'avis médical est indépendant du fait d'achever le traitement et les données manquantes ont été considérées « manquantes

complètement au hasard » (MCAR pour *missing completely at random*) [18]. Dans le traitement des données manquantes, une analyse des cas complets a été faite et les enfants sortis contre l'avis médical ont été exclus de l'analyse [19]. Les tests paramétriques et non paramétriques ont été utilisés pour vérifier les hypothèses. La principale hypothèse formulée était : « le taux de létalité du paludisme grave chez les enfants dans le groupe AS est plus petit que celui dans le groupe AM ». La significativité de la différence a été évaluée par le test du risque relatif avec un seuil de signification de 5%. En cas de significativité, les lignes directrices de Rosner sur la valeur de petit « p » ont été utilisées pour juger de l'importance de la signification [20]. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité de bioéthique pour la recherche en santé sous le numéro Avis N° 046/2021/CBRS du 06 octobre 2021.

RESULTATS

Au total 588 enfants ont été inclus dans l'étude. Après suppression des sorties contre avis médical, 564 enfants ont été inclus dans l'analyse dont 261 dans le groupe AS et 303 dans le groupe AM (figure 1).

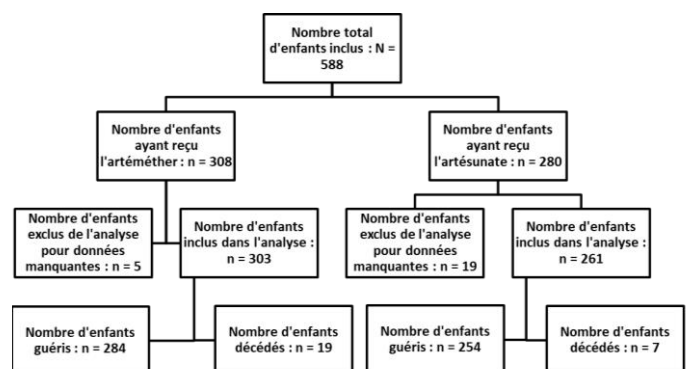


Figure 1 : Diagramme d'inclusion et de répartition des patients

Les données manquantes ont globalement représenté 4,08% de la taille totale de l'échantillon. Ces données manquantes ont représenté 6,78% de la taille totale de l'échantillon dans le groupe AS contre 1,62% dans le groupe AM.

Caractéristiques sociodémographiques

L'âge moyen des enfants était de 45,09±31,04 mois. Chez ceux qui avaient reçu l'AS, cette moyenne était de 48,31±32,22 mois contre 42,32±29,77 mois chez ceux qui avaient reçu l'AM ($p=0,0222$). La population infanto-juvénile représentait 70,04%, (IC 95% [66,30 ; 73,83]) de toute la population. Ce pourcentage était de 67,82%, (IC 95% [62,15 ; 73,48]) dans le groupe d'AS contre 71,95%, (IC 95% [66,89 ; 77,08]) dans le groupe d'AM. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Le sexe féminin représentait 45,59%, (IC 95% [39,88 ; 51,59]) dans le groupe d'AS contre 47,19%, (IC 95% [41,58 ; 52,79]) dans le groupe d'AM avec une sex-ratio (M/F) égal à 1,15.

Aspects cliniques et paracliniques

Le temps moyen d'apyrexie chez les enfants était de 46,54 ± 35,25 heures. Chez ceux qui avaient reçu l'AS, cette moyenne était de 43,84 ± 31,68 heures contre 48,93 ± 38,02 heures chez ceux qui avaient reçu l'AM. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative.

Au total 538 GE ont été réalisées à J3 du traitement. Parmi elles, 454 (84,38%, IC95% [81,40 ; 87,35]) GE étaient négatives. Dans le groupe d'enfants traités par AS, 90,16%, (IC95% [86,51 ; 93,80]) des GE réalisées étaient négatives contre 79,23%, (IC95% [74,52 ; 83,93]) de GE négatives dans le groupe d'enfants traités

par AM. A J7 du traitement, 435 enfants avaient réalisé une GE dont 250 dans le groupe d'AS et 185 dans le groupe d'AM. Toutes les GE étaient négatives.

Pronostic

Dans ce travail, 538 enfants étaient guéris ; soit un taux de guérison de 95,39%, (IC 95% [93,66 ; 97,11]). Dans le groupe d'AS, ce taux était de 97,32%, (IC 95% [95,37 ; 99,26]) contre 93,73%, (IC 95% [91,00 ; 96,45]) dans le groupe d'AM. Dans l'étude, 26 enfants étaient décédés soit un taux de létalité de 4,6%, (IC95% [2,87 ; 6,32]). La létalité dans le groupe d'AS était de 2,68%, (IC95% [0,87 ; 4,48]) contre 6,27%, (IC95% [3,54 ; 8,99]) dans le groupe d'AM ($p=0,043$) (Tableau I-A). La létalité infantile était de 6,90% dans le groupe d'AM. Aucun décès n'avait été enregistré dans le groupe d'AS. Il n'y avait pas de différence significative (Tableau I-B). La létalité juvénile dans le groupe d'AS était de 2,45% contre 6,88% dans le groupe d'AM. La différence observée n'était pas statistiquement significative (Tableau I-C). La létalité infanto-juvénile dans le groupe d'AS était de 2,26% contre 6,88% dans le groupe d'AM (Tableau I-D). La différence observée était statistiquement significative ($p=0,033$). La létalité des enfants de cinq (05) ans et plus était de 3,57% et 4,71% respectivement dans le groupe d'AS et d'AM. La différence observée n'était pas statistiquement significative (Tableau I-E).

Tableau I : Létalité dans les deux groupes et par tranche d'âge

A. Létalité dans les deux groupes

	Guéris		Décédés		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Tout	n=538		n=26		n=564		0,043*
Artésunate	254	97,32	7	2,68	261	46,28	
Artéméther	284	93,73	19	6,27	303	53,72	

*Test de Chi2

B. Létalité infantile

	Guéris (n=41)		Décédés (n=2)		Total (n=43)		Valeur de p
	n	%	n	%	n	%	
Artésunate	14	100,00	0	0,00	14	32,56	0,314*/1**
Artéméther	27	93,10	2	6,90	29	67,44	

*Test de Mann-Whitney / ** Test t de Student

Tableau I : Létalité dans les deux groupes et par tranche d'âge (suite et fin)

C. Létalité juvénile

	Guéris (n=335)		Décédés (n=17)		Total (n=352)		Valeur de p
	n	%	n	%	n	%	
Artésunate	159	97,55	4	2,45	163	46,31	0,054*
Artéméther	176	93,12	13	6,88	189	53,69	

*Test de Chi2

D. Létalité infanto-juvénile

	Guéris (n= 376)		Décédés (n=19)		Total (n=395)		Valeur de p
	n	%	n	%	n	%	
Artésunate	173	97,74	4	2,26	177	44,81	0,033*
Artéméther	203	93,12	15	6,88	218	55,19	

*Test de Mann-Whitney

E. Létalité des enfants de 5 ans et plus

	Guéris (n=162)		Décédés (n=7)		Total (n=169)		Valeur de p
	n	%	n	%	n	%	
Artésunate	81	96,43	3	3,57	84	49,70	0,711*/1**
Artéméther	81	95,29	4	4,71	85	50,30	

*Test de Mann-Whitney / ** Test t de Student

DISCUSSION

Au total 564 enfants étaient inclus dans l'analyse après suppression des sorties contre avis médical. Le taux de létalité global était de 4,6%, (IC95% [2,87 ; 6,32]). Ce taux était de 2,68%, (IC95% [0,87 ; 4,48]) dans le groupe d'AS contre 6,27%, (IC95% [3,54 ; 8,99]) dans le groupe d'AM.

La principale limite de l'étude est celle de l'analyse des cas complets utilisée dans la gestion des données manquantes [18, 19]. Egalement connue sous le nom de suppression par liste, l'analyse des cas complets est une analyse statistique qui n'inclut que les participants pour lesquels il n'y a pas de données manquantes sur la(es) variable(s) d'intérêt [19]. La suppression des données manquantes viole le principe de l'intention de traiter qui stipule que tous les patients randomisés doivent être inclus dans l'analyse primaire selon le schéma de randomisation de l'étude [18]. L'analyse des cas complets n'est valide que si le mécanisme d'absence est MCAR [18]. Lorsque les données sont MCAR, les cas complets forment un sous-

échantillon aléatoire de la population et les estimations obtenues ne sont pas biaisées [19]. Cette méthode présente des avantages évidents de simplicité dans la description et un logiciel statistique standard peut être utilisé sans travail supplémentaire. De plus, comme toute l'estimation est effectuée sur le même sous-ensemble, il existe une base commune pour l'inférence [18]. La méthode souffre d'inconvénients à type de perte substantielle d'informations, de représentativité et de validité. L'impact sur la précision et la puissance est dramatique [18]. La suppression des données manquantes peut entraîner la perte d'une quantité importante d'informations, même avec un nombre modeste de variables. Il peut y avoir une perte d'efficacité significative dans les estimations de paramètres lorsqu'une grande quantité de données est rejetée [19]. De plus, une telle analyse n'est représentative que pour les patients qui restent à l'étude [18]. Dans cette étude, la population infanto-juvénile était la plus représentée (70,04%). Ces résultats concordent avec la littérature selon laquelle les enfants de moins de cinq (05) ans sont le groupe le plus vulnérable au paludisme [21]. Dans les

régions du monde où la transmission de *P. falciparum* est intense et stable, le paludisme grave est principalement une maladie des enfants depuis les premiers mois de la vie jusqu'à cinq (05) ans, devenant moins fréquent chez les enfants plus âgés et les adultes car la prémunition acquise confère une protection croissante (bien que toujours incomplète) [14]. Cette situation suscite l'interrogation sur les raisons pour lesquelles l'immunité du paludisme chez les enfants de moins de cinq (05) ans met beaucoup d'années à s'installer malgré les contacts répétés avec les plasmodiums dans cette zone. L'apyrexie était obtenue 5 h de temps plus tôt dans le groupe d'AS comparativement au groupe d'AM. Ce résultat concorde avec la littérature selon laquelle l'utilisation des dérivées d'artémisinine fait disparaître la fièvre dans les 48 heures et pourrait être expliqué par le fait que l'AS, administré par voie intraveineuse, avait un pic d'absorption plus rapide que l'AM qui est administré en IM [16, 22]. A J3 du traitement, 84,38% des GE étaient négatifs. Dans le groupe AS, cette clairance parasitaire à J3 était de 90,16% contre 79,23% pour l'AM. Ces résultats étaient proches de ceux de White selon lesquels la parasitémie disparaissait dans les 48 heures chez environ 90% des patients traités par les dérivés d'artémisinine [16]. La létalité était plus de deux (02) fois moins importante dans le groupe AS que dans le groupe AM. Phu et ses collègues, dans un travail fait chez les adultes, avaient également noté l'efficacité supérieure de l'AS sur l'AM [23]. Les différences observées dans les deux groupes pourraient s'expliquer par la pharmacologie des médicaments. En effet, l'AS est l'ester hémisuccinyle de sodium de la dihydroartémisinine et est soluble dans l'eau tandis que l'AM en est l'éther méthylique, soluble dans les lipides [24]. L'AS et l'AM sont tous deux métabolisés in vivo en un métabolite antipaludique hautement actif, la dihydroartémisinine (DHA). La supériorité de l'AS découlerait d'une meilleure pharmacocinétique et pharmacodynamique (absorption et conversion plus rapides et plus fiables en DHA [23], moindre toxicité démontrée lors des études expérimentales chez l'animal [22]). En effet, l'AS a une plus grande biodisponibilité de l'activité antipaludique que l'AM [24]. Cette différence pourrait résulter d'une absorption plus complète ou

d'une conversion plus rapide et plus complète de l'AS en DHA, que celle de l'AM [24]. La biotransformation de l'AM en DHA est moins complète que celle équivalente de l'AS [24].

CONCLUSION

Cet essai clinique randomisé simple aveugle visait de montrer que l'AS était supérieur à l'AM sur tous les plans. L'AS doit être le traitement de choix du paludisme grave à *falciparum*. La voie choisie par le PNLP du Togo est donc bonne en positionnant l'AS en première intention dans le traitement du paludisme grave.

REFERENCES

1. Pittler M, Ernst E. Artemether for Severe Malaria: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28(13) :597-601.
2. Breman J, Mills A, Snow R, Mulligan J-A, Lengeler C, Mendis K, et al. Conquering Malaria. In : Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. New York : Oxford University Press and The World Bank, 2006 :413- 431.
3. Organisation Mondiale de la Santé. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave. 3ème édition. 2013. 83p.
4. Greenwood B, Bojang K, Whitty C, Targett G. Malaria. *Lancet* 2005 ;365(19469):1487-98.
5. Pichard E, Beytout J, Delmont J, Marchou B et Coordonnateurs. *Malintrop Afrique : manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2002.
6. McIntosh H, Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating severe malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000 ; 2(1CD000527).
7. Kyua H, Fernández E. Artemisinin derivatives versus quinine for cerebral malaria in African children: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2009 ; 87(112) : 896–904.
8. Esu E, Effa E, Opie O, Uwaoma A, Meremikwu M. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 ; 9(1CD010678).
9. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 366(19487):717-25.

10. Dondorp A, Fanello C, Hendriksen I, Gomes E, Seni A, Chhaganlal K, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376(9753) : 1647-57.
11. Noubiap JJN. 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(15) : 407-12.
12. Direction Générale de la Statistique et de la Comptabilité Nationale. Etat de la population. INSEED – TOGO. 2015. [En ligne]. Disponible sur : <https://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=http%3A%2F%2Fwww.stat-togo.org%2Findex.php%2Fthematiques%2Fstatistiques-demographiques%2F32-thematiques%2Fstatistiques-demographiques%2Fetat-structure#federation=archive.wikiwix.com>. Accédé le 20-06-2022.
13. Browner W, Newman T, Hulley S. Estimating Sample Size and Power : Applications and Examples. In : Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. 4th Edition. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2013 : 55-83.
14. World Health Organization. Severe malaria. *Tropical Medicine and International Health* 2014 ; 19(11) : 7–131.
15. World Health Organization, Guidelines for the treatment of malaria, 3rd ed. 2015. 313 p.
16. White N. Assessment of the pharmacodynamic properties of the antimalarial drugs in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997 ; 4(11) : 1413-22.
17. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie*, Deuxième édition. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2010.
18. 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 : 522-535.
19. Jamshidian M, Mata M. Advances in Analysis of Mean and Covariance Structure when Data are Incomplete. In : Lee S-Y. *Handbook of Computing and Statistics with Applications, Handbook of Latent Variable and Related Models*, Amsterdam, The Netherlands, North-Holland, an imprint of Elsevier, 2007 : 21-44.
20. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 8th Edition. Boston, MA : Cengage Learning, 2016.
21. World Health Organization. World malaria report 2019. 2019. 188p.
22. Price R, Vanvugt M, Nosten F, Luxemburger C, Brockman A, Phaipun L. Artesunate versus Artemether for the treatment of recrudescing multidrug-resistant falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 ; 59(16) : 883–888.
23. 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.
24. Suputtamongkol Y, Newton P, Angus B, Teja-Isavadharm P, Keeratithakul D, Rasameesoraj M, et al. A comparison of oral artesunate and artemether antimalarial bioactivities in acute falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ; 52(16) : 655-61.