

Analyse coût/efficacité de l'utilisation de l'artésunate et de la quinine + tétracycline pour le traitement du paludisme à falciparum non compliqué à Chanthaburi (Thaïlande)

E. R. Honrado,¹ W. Fungladda,² P. Kamoiratanaku,³ D. Kitayaporn,² J. Karbwang,⁴ K. Thimasarn⁵ et R. Masngammueg⁶

Un essai de terrain randomisé et contrôlé a été conduit dans un dispensaire antipaludique en vue de comparer le rapport coût/efficacité d'un traitement de 5 jours par l'artésunate (700 mg par voie orale) et d'un traitement de 7 jours par la quinine + tétracycline dans le paludisme à falciparum non compliqué en Thaïlande. Le rapport coût/efficacité a été déterminé du point de vue du dispensateur de soins, d'après l'efficacité curative. Au total, 137 patients âgés de 15 à 60 ans venus consulter dans un dispensaire antipaludique ont été suivis pendant 28 jours : 60 d'entre eux ont reçu de la quinine + tétracycline et 77 de l'artésunate. Les taux de guérison ont été évalués le jour 5 (artésunate) et le jour 7 (quinine + tétracycline), par analyse selon l'intention de traiter. Les analyses coût/efficacité et de sensibilité ont été effectuées en prenant diverses valeurs de l'efficacité curative au jour 5 ou 7 et du coût de l'artésunate. Le taux de guérison obtenu avec l'artésunate (100%) est significativement plus élevé qu'avec la quinine + tétracycline (77,4%) (risque relatif ajusté sur le sexe (RRa) = 1,32, intervalle de confiance (IC) à 95% = 1,12-1,55; base de comparaison : quinine + tétracycline). L'artésunate avait un meilleur rapport coût/efficacité que la quinine + tétracycline lorsqu'on utilisait pour l'analyse les coûts suivants : artésunate, ≤ US \$0,36 par comprimé à 50 mg; quinine, US \$0,06 par comprimé à 300 mg; tétracycline, US \$0,02 par gélule à 250 mg; et coût des services par cas trouvé, ≤ US \$11,49. En raison du taux de guérison plus élevé et du meilleur rapport coût/efficacité du traitement par l'artésunate, nous en recommandons l'emploi pour le traitement du paludisme à falciparum non compliqué dans les dispensaires antipaludiques de Thaïlande.

Article publié en anglais dans *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77** (3) : 235-243.

Introduction

Le paludisme constitue un problème de santé publique majeur en Thaïlande (1), et les responsables de la lutte antipaludique et des politiques pharmaceutiques sont confrontés à deux questions importantes lors du choix des antipaludéens à utiliser dans le pays : la polypharmacorésistance, en aggravation constante (2), et l'insuffisance des ressources, tant financières qu'en personnels de santé (3). Lors du

choix d'un schéma thérapeutique pour lutter contre la maladie, le but est de pouvoir traiter le maximum de cas, avec le meilleur rapport coût/efficacité et sans aggraver la pharmacorésistance.

La nécessité d'une analyse coût/efficacité des antipaludéens actuellement utilisés et de substances utilisables en remplacement a été reconnue par les responsables de la Division thaïlandaise de Lutte antipaludique. Parmi les alternatives intéressantes au schéma standard de 7 jours avec la quinine + tétracycline dans les régions de forte résistance (4) figure un schéma de 5 jours par l'artésunate à raison d'une dose totale de 700 mg par voie orale, dont il a été démontré lors d'une étude en milieu hospitalier (5) qu'il possède la même efficacité curative que le schéma standard, et que son effet est plus rapide de même que la disparition des parasites et de la fièvre. Ce schéma a donc l'avantage, s'il est administré suffisamment tôt, d'empêcher l'apparition d'un paludisme grave avec complications et, donc, de pouvoir réduire plus efficacement la mortalité que le traitement par la quinine + tétracycline. De plus, étant donné ses effets secondaires moins importants (5), sa durée totale plus courte et son administration en une seule prise par jour, la probabilité de non-observance (avec pour conséquence l'apparition

¹ Professeur associé, Research Institute for Tropical Medicine, Department of Health, Alabang 1770, Muntinlupa City, Metro Manila (Philippines).

² Professeur associé, Department of Social Environmental Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok (Thaïlande).

³ Professeur, Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok (Thaïlande).

⁴ Professeur, Department of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok (Thaïlande).

⁵ Directeur, Malaria Center, Region 5, Ministry of Public Health, Bangkok (Thaïlande).

⁶ Chercheur, Department of Social and Environmental Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok (Thaïlande).

d'une pression médicamenteuse due à un dosage infrathérapeutique) et d'aggravation de la polypharmaco-résistance devrait être plus faible. Cependant, l'artésunate par voie orale étant plus coûteux, il fallait déterminer son efficacité curative et rechercher s'il possédait un meilleur rapport coût/efficacité que la quinine + tétracycline. La présente étude a été réalisée dans le but de comparer le rapport coût/efficacité des deux schémas thérapeutiques du point de vue du dispensateur de soins lorsqu'ils sont utilisés sur le terrain (dans un dispensaire antipaludique), en se fondant sur leur efficacité curative.

Matériel et méthodes

Zone d'étude

L'étude a été réalisée dans un dispensaire antipaludique du sous-district de Tabsai, district de Pong Nam Ron, province de Chanthaburi, dans l'est de la Thaïlande, d'octobre 1994 à août 1995. La zone d'étude longe la frontière cambodgienne, foyer connu de paludisme à *falciparum* polypharmaco-résistant (2). La création de dispensaires antipaludiques dans ces zones d'endémie, où un diagnostic et un traitement précoces sont fournis gratuitement, est l'une des principales stratégies opérationnelles adoptées pour l'endigement du paludisme en Thaïlande (3). Ces dispensaires, qui n'ont pas de médecins et où les services ne sont assurés que par des agents paramédicaux ayant reçu une formation adéquate, jouent un rôle de plus en plus important dans la lutte contre le paludisme en Thaïlande et prennent en charge plus de 60% des cas de paludisme notifiés par le programme de lutte antipaludique.

Population étudiée

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants : malades âgés de 15 à 60 ans venus consulter au dispensaire antipaludique de Tabsai pour un paludisme à *falciparum* non compliqué (6) confirmé par un frottis sanguin positif au Giemsa (7). Les malades présentant des manifestations de paludisme grave avec complications, les femmes enceintes, et les malades ayant des antécédents de maladie rénale et/ou hépatique ou d'allergie à l'artésunate, à la quinine ou à la tétracycline ont été exclus de l'étude. La taille de l'échantillon a été calculée pour un seuil de signification de 5% (test bilatéral) et une puissance de 80%, en supposant un taux de guérison de 65% dans le groupe quinine + tétracycline et de 95% dans le groupe artésunate. L'efficacité curative de ces deux schémas thérapeutiques a été rapportée en milieu hospitalier (5), mais non sur le terrain ou en dispensaire. Comme il est bien connu que le schéma associant la quinine et la tétracycline risque de poser des problèmes d'observance lorsqu'il est prescrit sur le terrain (8, 9), et qu'on sait que la non-observance peut conduire à l'échec thérapeutique (10), nous avons utilisé l'observance comme indice de remplacement pour la guérison. Les estimations des taux de guérison sont

donc basées sur les taux d'observance. Les résultats d'une étude montrent que ceux-ci étaient sur le terrain de 63-75% pour la quinine + tétracycline et 78-98% pour l'artésunate (11). Après consultation avec K. Thimasarn (communication personnelle, 1994), nous sommes convenus d'une différence d'observance de 30% entre les deux traitements – 65% pour la quinine + tétracycline et 95% pour l'artésunate. Nous avons calculé que la taille de l'échantillon nécessaire pour chaque groupe traité était de 41 personnes, compte tenu d'une marge de 20% pour les sujets perdus de vue (11, 12). L'étude a été approuvée par le Comité d'Ethique du Ministère thaïlandais de la Santé publique.

Plan de l'étude

Les sujets retenus pour cet essai de terrain randomisé, contrôlé, conduit en dispensaire ont été répartis par tirage au sort simple dans deux groupes de traitement : le groupe I a reçu de l'artésunate par voie orale pendant 5 jours et le groupe II de la quinine + tétracycline pendant 7 jours (groupe témoin) (5). Les traitements étaient inscrits sur des papiers scellés déposés dans un récipient; chaque sujet retenu pour l'étude tirait un papier au hasard dans le récipient. La répartition dans les deux groupes n'était connue ni des sujets ni des investigateurs avant le début du traitement. Les sujets recrutés dans l'étude ont donné par écrit leur consentement libre et éclairé. Les données sur les caractéristiques socio-démographiques ont été obtenues par des entretiens structurés sur questionnaire. Il a été demandé aux sujets du groupe I de prendre sur place (au dispensaire) 6 comprimés à 50 mg d'artésunate (jour 0), et il leur a été indiqué de prendre à domicile 2 comprimés (100 mg) par jour en une seule prise, après le petit déjeuner, du jour 1 au jour 4. Les sujets du groupe II ont également été invités à prendre la première dose (2 comprimés de quinine à 300 mg et 2 gélules de tétracycline à 250 mg) sur place et de prendre les doses suivantes (2 comprimés de quinine 3 fois par jour après les repas et 2 gélules de tétracycline 2 fois par jour après les repas) à domicile, du jour 0 au jour 6. Il a été demandé aux patients de revenir pour le suivi le jour 5 (groupe artésunate) et le jour 7 (groupe quinine + tétracycline), ainsi que le jour 28 pour les deux groupes. L'analyse et l'interprétation de l'efficacité curative étaient fondées sur les résultats des frottis sanguins périphériques (positifs ou négatifs pour *Plasmodium falciparum*) réalisés le jour 5 (artésunate) et le jour 7 (quinine + tétracycline). On a pris comme indicateur d'efficacité le taux de guérison au jour 5 ou 7 et non au jour 28, car les résultats des essais communautaires réalisés dans des zones d'endémie ont montré que les résultats positifs des frottis sanguins obtenus le jour 28 ne pouvaient être utilisés pour distinguer une réinfection d'une recrudescence. De plus, la proportion ($\geq 30\%$) des sujets perdus de vue aurait fortement compromis la validité des résultats obtenus le jour 28 (14).

Le coût estimé pris en compte dans l'analyse était le coût financier pour le programme de lutte antipaludique (du point de vue du dispensateur de soins) (15), avec des coûts extraits des données primaires et des données secondaires existantes (16). Dans la présente étude, nous avons défini le coût de la prestation par le dispensateur de soins comme le coût réel de la prestation de services aux malades dans les dispensaires antipaludiques, calculé d'après les coûts en matériel, en personnel et en capital selon la méthode de distribution directe (15, 16). Tous ces coûts, à l'exception du coût des antipaludéens, ont été classés comme «frais généraux» ou «frais de fonctionnement». Ces frais, par cas de paludisme à *P. falciparum* trouvé, ont été calculés en divisant le total des frais généraux par le nombre total de cas de paludisme à *P. falciparum* identifiés dans le dispensaire pendant l'année fiscale 1994. Cette valeur a été utilisée pour déterminer le coût par cas de paludisme à *P. falciparum* ayant reçu un traitement et, par la suite, le coût total du traitement des cas pour chaque schéma thérapeutique. L'analyse coût/efficacité a été limitée au secteur du paludisme et portait uniquement sur les cas de paludisme à *falciparum* sans complications. Les coûts de l'hospitalisation, des complications et du passage à un autre traitement en cas d'échec thérapeutique n'ont pas été pris en compte.

L'indicateur d'efficacité utilisé était le nombre attendu de cas guéris le jour 5 (artésunate) et le jour 7 (quinine + tétracycline), c'est-à-dire le nombre de cas guéris en supposant que le nombre de cas traités par groupe soit égal. Les coûts moyens par cas guéri attendu avec les deux schémas thérapeutiques ont été comparés. Une analyse coût/efficacité différentielle a été effectuée afin d'obtenir une comparaison plus significative entre les deux traitements, car elle indique le coût additionnel (pour le programme de lutte antipaludique) de l'utilisation de l'artésunate (Art) par rapport à la quinine + tétracycline (QT), comparé à l'efficacité additionnelle obtenue avec ce traitement. Les coûts additionnels ont été calculés selon la formule :

$$(\text{coût total prévu du traitement (Art)} - \text{coût total prévu du traitement (QT)}) / (\text{efficacité attendue (Art)} - \text{efficacité attendue (QT)}).$$

Une analyse de sensibilité a été effectuée en faisant varier le coût de l'artésunate et le nombre attendu de cas guéris.

Analyse des données

Le logiciel Epi Info version 5.01b (12) a été utilisé pour la saisie et l'analyse des données. Les taux de guérison ont été analysés en fonction de l'intention de traiter, en tenant compte de l'issue la plus favorable («sujet guéri») et de l'issue la moins favorable («sujet non guéri») pour les sujets perdus de vue (14, 17, 18). Les données ont été comparées au moyen du test χ^2 pour deux proportions indépendantes ou du test exact de Fisher, selon le cas (19). Les différences des moyennes et des médianes ont été analysées au moyen du test *t* de Student et du test de Kruskal-Wallis (20). Le risque relatif ajusté a été estimé au moyen du test de Mantel-Haenszel (21).

Résultats

Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

Sur les 137 sujets recrutés, 60 ont été inscrits dans le groupe quinine + tétracycline et 77 dans le groupe artésunate. Les sujets des deux groupes étaient comparables du point de vue de leurs caractéristiques sociodémographiques principales ($p > 0,1$ pour toutes les variables), sauf en ce qui concernait la répartition par sexe. Le sex ratio (proportion hommes/femmes) était significativement plus élevé dans le groupe quinine + tétracycline que dans le groupe artésunate ($p = 0,002$). La plupart des sujets participant à l'étude étaient des hommes mariés résidant dans la zone d'étude; l'âge moyen était de $32 \pm 11,5$ ans pour le groupe quinine + tétracycline et $31 \pm 9,4$ ans pour le groupe artésunate. Les principales catégories professionnelles représentées dans les deux groupes étaient l'agriculture et l'exploitation forestière. La plupart des sujets avaient un revenu relativement faible (revenu mensuel médian de 4000 *baht*, soit environ US \$160). Près de 90% de la population d'étude avaient un niveau d'études faible, plus de 75% des sujets n'ayant pas dépassé l'école primaire.

Seuls 114 (83,2%) des sujets recrutés dans l'étude (61 dans le groupe artésunate et 53 dans le groupe quinine + tétracycline) sont revenus pour le suivi de la première semaine (jour 5 ou jour 7) et seuls 52 (38%) sont revenus le jour 28. La proportion de sujets perdus de vue était de 20,8% le jour 5 et 46,8% le jour 28 dans le groupe artésunate, et de 11,7% le jour 7 et 43,3% le jour 28 dans le groupe quinine + tétracycline. Du point de vue des caractéristiques sociodémographiques ($p > 0,3$ pour toutes les variables), à l'exception du lieu de résidence et de la profession ($p < 0,001$), les sujets perdus de vue étaient comparables aux sujets restés dans l'étude. Une proportion significativement plus élevée (84%) des sujets restés dans l'étude résidaient dans la zone ($p = 0,0004$). La raison pour laquelle les non-résidents sont revenus pour le suivi, en dehors du fait d'avoir été invités à le faire selon le protocole de l'étude, n'a pas été déterminée. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été observée au niveau des proportions de sujets non revenus pour le suivi ($p > 0,2$). La plupart (52,2%) des sujets perdus de vue provenaient d'autres districts de Chanthaburi ou de districts extérieurs à cette province. Plus des deux tiers (74%) des sujets perdus de vue travaillaient dans l'exploitation forestière, contre environ un tiers (32%) de ceux restés dans l'étude jusqu'à la fin du suivi ($p = 0,0002$).

Efficacité curative des deux schémas thérapeutiques

L'approche utilisée, l'analyse selon l'intention de traiter, en tenant compte de l'issue la plus favorable et de l'issue la moins favorable pour les sujets perdus de vue (14), a permis d'établir trois catégories de taux de guérison : le taux de guérison chez les sujets ayant

suivi l'étude jusqu'au bout; le taux obtenu lorsque les sujets perdus de vue étaient supposés guéris (« cas le plus favorable »); et le taux obtenu lorsque les sujets perdus de vue étaient supposés non guéris (« cas le moins favorable »). Comme le montre le Tableau 1, tous les sujets restés dans l'étude et ayant reçu l'artésunate étaient guéris le jour 5, alors que seuls les trois quarts environ (77,4%) des sujets ayant reçu la quinine + tétracycline n'avaient plus de parasites le jour 7. La probabilité d'être guéri pour un malade traité par l'artésunate était supérieure de 32% à celle des sujets ayant reçu la quinine + tétracycline après ajustement sur le sexe (RRa = 1,32 (IC 95% = 1,12-1,55), $p = 0,0004$, base de comparaison : quinine + tétracycline). L'ajustement sur le sexe a été effectué de façon à éviter un biais dû à la répartition significativement différente des sexes dans les deux groupes.

nate. La probabilité de guérison (après ajustement sur le sexe) serait 1,13 fois plus élevée (IC 95% = 0,89-1,42) dans le groupe artésunate que dans le groupe quinine + tétracycline, bien que, dans ce cas, la différence ne soit pas statistiquement significative. Cependant, l'estimation ponctuelle (RRa = 1,13) ne semble pas différer beaucoup de celle correspondant aux deux autres scénarios.

Dans l'ensemble, les résultats montrent que, si on tient compte des hypothèses quant aux sujets perdus de vue, le taux de guérison pour le schéma thérapeutique avec artésunate dans le dispensaire antipaludique considéré va de 79,2% à 100%, alors que, pour la quinine + tétracycline, il va de 68,3% à 77,4%. La probabilité de guérison sera de 13% à 32% plus élevée chez les sujets traités par l'artésunate. Le taux de guérison au jour 28 pour l'artésunate était de 92%, contre 81,5% pour la quinine + tétracycline ($p > 0,05$).

Tableau 1. Comparaison du taux de guérison au jour 5 avec l'artésunate (Art) et du taux de guérison au jour 7 avec la quinine + tétracycline (QT) et risque relatif chez les sujets restés dans l'étude, les sujets perdus de vue et supposés guéris (cas le plus favorable), et les sujets perdus de vue et supposés non guéris (cas le moins favorable)

Groupe de traitement	Nombre de sujets guéris	Nombre de sujets non guéris	RRa ^a	IC 95% ^a	Valeur de p ^b
Restés dans l'étude					
Art	61 (100) ^c	0 (0)	1,32	1,12-1,55	0,0004
QT	41 (77,4)	12 (22,6)	1,00		
			RR brut : 1,29		
Perdus de vue : supposés guéris (cas le plus favorable)					
Art	77 (100)	0 (0)	1,27	1,10-1,45	0,0002
QT	48 (80)	12 (20)	1,00 ^d		
			RR brut : 1,25		
Perdus de vue : supposés non guéris (cas le moins favorable)					
Art	61 (79,2)	16 (20,8)	1,13	0,89-1,42	0,32
QT	41 (68,3)	19 (31,7)	1,00 ^d		
			RR brut : 1,16		

^a RRa : risque relatif ajusté sur le sexe. IC 95% = intervalle de confiance à 95%.

^b Test χ^2 (test de Yates corrigé).

^c Les chiffres entre parenthèses sont des pourcentages.

^d Base de comparaison.

En supposant l'issue la plus favorable pour les sujets perdus de vue, le taux de guérison pour le groupe quinine + tétracycline serait significativement plus faible que pour le groupe artésunate (80% contre 100%). Les sujets ayant reçu l'artésunate auraient environ 1,3 fois plus de chances d'être guéris que ceux traités par la quinine + tétracycline, après ajustement sur le sexe (RRa = 1,27 (IC 95% = 1,10-1,45), $p = 0,0002$). En revanche, en supposant l'issue la moins favorable pour les sujets perdus de vue, le taux de guérison pour la quinine + tétracycline serait d'environ 68%, contre environ 79% pour l'artésu-

Analyse coût/efficacité

Le Tableau 2 présente les données utilisées pour l'analyse coût/efficacité des deux schémas thérapeutiques pour les sujets restés jusqu'à la fin de l'étude, et le Tableau 3 pour les sujets perdus de vue, avec les deux hypothèses concernant les issues, la plus favorable et la moins favorable. Les résultats de l'analyse de sensibilité et de l'analyse de coût différentielle pour les deux schémas sont résumés au Tableau 4. L'analyse selon l'intention de traiter (avec les deux hypothèses — issue la plus favorable et issue la moins favorable — pour les sujets perdus de vue) montre que, dans les trois catégories, le coût moyen par cas guéri attendu était plus faible pour le traitement par l'artésunate que pour le traitement par la quinine + tétracycline uniquement dans les conditions suivantes : coût de l'artésunate : \leq US \$0,36 par comprimé à 50 mg, coût de la quinine : US \$0,06 par comprimé à 300 mg, coût de la tétracycline : US \$0,02 par gélule à 250 mg, coût des services par cas : \leq US \$11,49. Le coût moyen par cas guéri attendu serait alors inférieur de US \$0,20-2,29 si l'artésunate était utilisé au lieu de la quinine + tétracycline. L'analyse coût/efficacité différentielle a par ailleurs montré que, par rapport à la quinine + tétracycline, l'artésunate peut apporter un supplément de 815 cas guéris à un coût additionnel de US \$8,85-19,54 par cas guéri.

Cependant, si on ne prend en compte que les sujets restés dans l'étude en omettant ceux qui ont été perdus de vue (approche explicative) (18), et si on garde une valeur constante pour le coût de la quinine + tétracycline et les frais généraux, l'artésunate sera encore l'option ayant le meilleur rapport coût/efficacité au prix en vigueur de US \$0,40 et même jusqu'à un prix plafond de US \$0,525 par comprimé à 50 mg. Dans ces conditions, le coût additionnel par cas guéri supplémentaire serait de l'ordre de US \$8,85-18,91. Si le coût de l'artésunate est \geq US \$0,526 par comprimé à 50 mg, cette option

devient d'un moins bon rapport coût/efficacité que la quinine + tétracycline.

Discussion

Cette étude est la première à comparer l'efficacité curative et le rapport coût/efficacité de deux schémas thérapeutiques, un schéma de 5 jours avec artésunate (700 mg par voie orale) et le schéma standard de 7 jours avec quinine + tétracycline, pour le traitement du paludisme à falciparum non compliqué au dispensaire antipaludique de Pong Nam Ron, Chanthaburi (Thaïlande). Elle est également la première à quantifier le risque relatif (dans le cas présent, la probabilité de guérison) pour les deux schémas.

Le recours à l'analyse selon l'intention de traiter, en tenant compte de l'issue la plus favorable et de l'issue la moins favorable pour les sujets perdus de vue, était destiné à réduire les biais dus à ces sujets (14, 17, 18). Cette analyse a également permis d'établir l'intervalle réel d'efficacité curative des deux schémas thérapeutiques lorsqu'ils sont utilisés sur le terrain, ce qui n'est toutefois pas encore le cas. Ces données pourront être utilisées comme base de comparaison pour évaluer l'efficacité de futures stratégies d'intervention antipaludique sur le terrain, ainsi que pour effectuer de nouvelles analyses de sensibilité du rapport coût/efficacité des deux schémas (par exemple, en faisant varier le coût de la quinine + tétracycline) ou d'autres schémas antipaludiques (par exemple, administration séquentielle d'artésunate + méfloquine).

Pour faciliter l'interprétation, l'indice d'efficacité curative utilisé pour l'analyse coût/efficacité a été exprimé en nombre attendu de cas guéris, et non en taux de guérison, en raison de l'inégalité du nombre de sujets dans les deux groupes traités.

Une précédente étude (5) comparant les deux schémas thérapeutiques a montré qu'en milieu hospitalier (où l'observance était totale), ces deux schémas ne présentaient pas de différence significative d'efficacité curative. Cependant, les résultats de la présente étude de terrain montrent que cette efficacité est sensiblement plus élevée pour l'artésunate que pour la quinine + tétracycline dans le cadre d'un dispensaire antipaludique. Il faut néanmoins noter que la possibilité d'un bénéfice additionnel nul dans le cas de l'artésunate n'est pas à exclure, malgré les résultats apparents, car la différence d'efficacité curative observée dans le scénario le moins favorable, qui n'est pas statistiquement significative, indique qu'il pourrait en fait n'y avoir aucune différence entre les deux schémas. Même si les estimations ponctuelles semblent similaires dans les trois scénarios, une étude de plus grande envergure, avec une puissance statistique adéquate, devrait être effectuée pour élucider cette question.

Les résultats montrent également que, chez les sujets restés dans l'étude, le taux de guérison pour la quinine + tétracycline le jour 7 était plus faible que

Tableau 2. Données utilisées pour l'analyse coût/efficacité des deux schémas thérapeutiques chez les sujets restés dans l'étude

Variables	Quinine + tétracycline	Artésunate
Efficacité		
Nombre de cas traités	53	61
Nombre de cas guéris	41	61
Nombre attendu de cas guéris en supposant un nombre égal de cas traités (61) dans les deux groupes	$(61 \times 41) \div 53 = 47$	$(61 \times 61) \div 61 = 61$
Coût (US \$)^a		
Coût du médicament par gélule ou comprimé		
Quinine	0,06 ^b	0,40
Tétracycline	0,02 ^b	
Coût total des antipaludéens par cure ^c		
Quinine	2,52	5,60
Tétracycline	0,49	
Coût des services par cas trouvé (frais généraux)		
	11,49 ^b	11,49 ^b
Coût par cas de paludisme à <i>P. falciparum</i> traité (coût total du traitement + coût des services par cas trouvé)		
	14,50	17,09
Coût total du traitement des cas réellement traités		
	$(14,50 \times 53) = 768,50$	$(17,09 \times 61) = 1042,49$
Coût total prévu du traitement, en supposant que chaque groupe compte 61 cas traités		
	$(14,50 \times 61) = 884,50$	$(17,09 \times 61) = 1042,49$
Rapport coût/efficacité		
Coût moyen par cas guéri attendu (en US \$)		
	$884,50 \div 47 = 18,82$	$1042,49 \div 61 = 17,09$

^a Taux de conversion : US \$1 = 25 baht.

^b Données secondaires (15).

^c Nombre de gélules ou de comprimés par cure : quinine = 42, tétracycline = 28, artésunate = 14.

celui précédemment rapporté dans une étude conduite en milieu hospitalier (77,4% contre 100%) (5). En revanche, les taux de guérison pour l'artésunate le jour 5 étaient les mêmes (100%) (5). Cette différence pourrait être attribuable, par exemple, au plus faible taux d'observance du traitement à domicile par la quinine + tétracycline ou à d'autres facteurs; ce point mérite également d'être approfondi.

Les résultats de l'analyse coût/efficacité et de l'analyse de sensibilité appliquées aux deux schémas thérapeutiques montrent clairement où se situent les divers points critiques du rapport coût/efficacité des deux schémas. Les résultats de l'analyse coût/efficacité différentielle peuvent être intéressants du point de vue économique pour les responsables des politiques pharmaceutiques au niveau national. Si le programme de lutte antipaludique adoptait le traitement par l'artésunate utilisé dans la présente étude, le nombre de cas de paludisme à falciparum guéris pourrait s'accroître de 8304-14 536 (par rapport à l'association quinine + tétracycline) pour un coût additionnel de US \$128 562-162 260, soit

Tableau 3. Données utilisées pour l'analyse coût/efficacité des deux schémas thérapeutiques chez les sujets perdus de vue, en tenant compte de l'issue la plus favorable et de l'issue la moins favorable

Variables	Hypothèse concernant les sujets perdus de vue :			
	Guéris (Cas le plus favorable)		Non guéris (Cas le moins favorable)	
	QT ^a	Art ^a	QT ^a	Art ^a
I. Efficacité				
Nombre de cas traités	60	77	60	77
Nombre de cas perdus de vue	7	16	7	16
Nombre de cas guéris (observés)	41	61	41	61
Nombre de cas guéris, en tenant compte de l'issue (la plus favorable/ la moins favorable) pour les sujets perdus de vue	41 + 7 = 48	61 + 16 = 77	41	61
Nombre attendu de cas guéris si les deux groupes traités comptaient le même nombre de cas (77), en tenant compte de l'issue (la plus favorable/ la moins favorable) pour les sujets perdus de vue	$(48 \times 77) \div 60 = 62$	$(77 \times 77) \div 77 = 77$	$(41 \times 77) \div 60 = 53$	$(61 \times 77) \div 77 = 61$
II. Coûts (US \$)^b				
Coût total du traitement des cas réellement traités	14,50 x 60 = 870	17,09 x 77 = 1315,93	14,50 x 60 = 870	17,09 x 77 = 1315,93
Coût total prévu du traitement si les deux groupes comptaient 77 cas chacun (en tenant compte de l'issue (la plus favorable/la moins favorable) pour les sujets perdus de vue)	14,50 x 77 = 1116,50	17,09 x 77 = 1315,93	14,50 x 77 = 1116,50	17,09 x 77 = 1315,93
III. Rapport coût/efficacité				
Coût moyen par cas guéri attendu (US \$) ^b	1116,50 ÷ 62 = 18,01	1315,93 ÷ 77 = 17,09	1116,50 ÷ 53 = 27,23	1315 ÷ 61 = 21,57

^a QT = quinine + tétracycline, Art = artésunate.

^b Taux de conversion : US \$1 = 25 *baht*. Les autres données sur les coûts utilisées dans le calcul sont les mêmes que dans le Tableau 2 pour les sujets restés dans l'étude : 1) coût du médicament par gélule ou comprimé, 2) coût total des antipaludéens par cure, 3) coût des services par cas, et 4) coût par cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* traité.

l'équivalent de 0,56-0,71% du budget total du programme de lutte antipaludique; ce coût a été calculé d'après les données du Tableau 4, selon lesquelles le coût de l'artésunate est de US \$0,36 par comprimé, l'efficacité attendue de la quinine + tétracycline de 77,05-86,89% et celle de l'artésunate de 100%, et le coût additionnel de tous les cas supplémentaires dont la guérison est attendue se situe entre US \$8,85 et US \$19,54. Ces coûts sont à comparer avec le budget total du programme de lutte antipaludique pour 1994 (US \$22 948 644) et avec le nombre de cas de paludisme à *falciparum* traités la même année (63 336) (Division de la Lutte antipaludique, Ministère thaïlandais de la Santé, 1995).

L'intérêt de supporter ces coûts supplémentaires peut être évalué non seulement du point de vue de la différence d'efficacité curative démontrée dans la présente étude, mais également d'après les critères suivants : la plus grande capacité de l'artésunate à réduire la mortalité due au paludisme grave avec complications, grâce à sa rapidité d'action (5); et la tendance plus faible de l'artésunate à exercer une

pression médicamenteuse due à des doses infra-thérapeutiques et à une polypharmacorésistance, grâce à la meilleure probabilité d'observance du traitement (réactions indésirables moins importantes et simplicité du schéma d'administration (5)).

La réponse à la question « Lequel des deux schémas thérapeutiques possède le meilleur rapport coût/ efficacité, du point de vue du dispensateur de soins, pour le traitement du paludisme à *falciparum* non compliqué dans les dispensaires antipaludiques de Thaïlande ? » sera laissée à la discrétion des utilisateurs de ces données. Cependant, comme il est probable qu'une proportion considérable des malades qui viennent se faire soigner au dispensaire seront perdus de vue, car ils appartiennent à des populations migrantes, notamment dans les zones frontalières (27), l'utilisation des résultats de l'approche fondée sur l'intention de traiter, en tenant compte de l'issue la plus favorable et de l'issue la moins favorable pour les sujets perdus de vue, devrait être plus appropriée que l'approche explicative, et c'est pourquoi nous la recommandons.

Tableau 4. Analyse de sensibilité appliquée au coût moyen par cas guéri attendu et coût additionnel pour différentes valeurs du coût de l'artésunate et différentes valeurs du nombre attendu de cas guéris chez les sujets restés dans l'étude et les sujets perdus de vue (en tenant compte de l'issue la plus favorable et de l'issue la moins favorable)

Coût de l'artésunate et schéma thérapeutique ^a	Coût par cas traité (US \$) ^b	Efficacité attendue (nombre de cas guéri attendus)	Coût total prévu du traitement (US \$) ^b	Coût moyen par cas guéris attendu (US \$) ^b	Coût additionnel par cas attendu supplémentaire (US \$) ^b
US \$0,36 par comprimé à 50 mg					
Restés dans l'étude					
QT	14,50	47	884,50	18,82	
Art	16,53	61	1 008,33	16,53	8,85
Perdus de vue guéris (cas le plus favorable)					
QT	14,50	62	1 116,50	18,01	
Art	16,53	77	1 272,81	16,53	10,42
Perdus de vue non guéris (cas le moins favorable)					
QT	14,50	53	1 116,50	21,07	
Art	16,53	61	1 272,81	20,86	19,54
US \$0,40 par comprimé à 50 mg^c					
Restés dans l'étude					
QT	14,50	47	884,50	18,82	
Art	17,09	61	1 042,49	17,09	11,29
Perdus de vue guéris (cas le plus favorable)					
QT	14,50	62	1 116,50	18,01	
Art	17,09	77	1 315,93	17,09	13,30
Perdus de vue non guéris (cas le moins favorable)					
QT	14,50	53	1 116,50	21,07	
Art	17,09	61	1 315,93	21,57	24,93
US \$0,44 par comprimé à 50 mg^c					
Restés dans l'étude					
QT	14,50	47	884,50	18,82	
Art	17,65	61	1 076,65	17,65	13,73
Perdus de vue guéris (cas le plus favorable)					
QT	14,50	62	1 116,50	18,01	
Art	17,65	77	1 359,05	17,09	16,17
Perdus de vue non guéris (cas le moins favorable)					
QT	14,50	53	1 116,50	21,07	
Art	17,65	61	1 159,50	22,28	30,32

^a QT = quinine + tétracycline, Art = artésunate.

^b Taux de conversion : US \$1 = 25 baht.

^c Coût en vigueur de l'artésunate.

L'analyse coût/efficacité décrite dans la présente étude est toutefois limitée du fait de l'exclusion des coûts du point de vue du patient ainsi que des coûts de l'hospitalisation, du traitement des complications et du traitement ultérieur des patients non guéris dans le groupe quinine + tétracycline (à la fois du point de vue du dispensateur de soins et du point de vue du patient). L'inclusion de ces paramètres dans l'analyse devrait accentuer la différence de coût/efficacité en faveur de l'artésunate et corroborerait probablement les résultats de l'analyse, car il sera en effet moins probable, avec l'artésunate, de voir apparaître des complications du paludisme nécessitant une hospitalisation, grâce à l'élimination plus rapide des parasites (5). En n'incluant pas ces aspects dans l'analyse, on se prive d'une évaluation plus

globale du rapport coût/efficacité des deux schémas, ce qui compromet inévitablement l'évaluation de l'étude du point de vue de son utilité pour les décideurs. Néanmoins, comme à l'heure actuelle il n'existe pas d'autres informations dans ce domaine, les résultats de cette étude peuvent tout de même servir de données de référence, bien qu'incomplètes, pour guider la formulation des politiques pharmaceutiques en matière de lutte antipaludique en Thaïlande.

En conclusion, l'efficacité curative supérieure et le meilleur rapport coût/efficacité du schéma thérapeutique avec artésunate ressortant des données de cette étude conduisent à le recommander en remplacement du schéma standard quinine + tétracycline pour le traitement du paludisme à falciparum

non compliqué en Thaïlande, en particulier dans les régions de forte pharmacorésistance. Cet avantage est encore renforcé si l'on tient compte, dans l'évaluation des résultats, de l'effet plus rapide de l'artésunate, avec pour conséquence une baisse éventuelle de la mortalité, de sa meilleure observance d'où une plus faible pression médicamenteuse, et de sa plus faible propension à aggraver la polypharmacorésistance. Une étude plus vaste avec randomisation par blocs, incluant les coûts de l'hospitalisation ou du traitement des complications et des recrudescences (du point de vue du dispensateur de soins et du point de vue du patient) ainsi qu'une analyse de sensibilité utilisant diverses valeurs du coût du traitement par la quinine + tétracycline, devra être effectuée. Les résultats d'une telle étude devront non seulement exclure la possibilité d'un effet additionnel nul pour

l'artésunate, mais également apporter une analyse plus globale du rapport coût/efficacité des deux schémas thérapeutiques. ■

Remerciements

Cette étude a reçu un soutien financier du projet ID 931128, financé par le Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales, et de M. Amador R. Honrado Jr et sa famille. Nous remercions vivement de leur assistance et de leur coopération le personnel de paludologie du dispensaire antipaludique de Tabsai, district de Pong Nam Ron, Chanthaburi (Thaïlande), et les patients ayant participé à l'étude.

Bibliographie

1. **Kamolratanakul P et al.** Epidemiological studies of malaria at Pong Nam Ron, eastern Thailand. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 1994, **25** : 425.
2. **Wernsdorfer WH et al.** A symposium on containment of mefloquine-resistant falciparum malaria in south-east Asia with special reference to border malaria. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 1994, **25** : 11-15.
3. **Ettling MB et al.** Economic analysis of several types of malaria clinics in Thailand [Analyse économique de plusieurs types de dispensaires antipaludiques en Thaïlande]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1991, **69** : 467-476 (résumé en français).
4. **Karbwang J, Harinasuta T.** Drugs for malaria. In : *Handbook for antiparasitic drugs*. Bangkok, Ruamtasana Co. Ltd, 1992 : 94-96.
5. **Karbwang J et al.** Comparison of oral artesunate and quinine plus tetracycline in acute uncomplicated falciparum malaria [Comparaison entre l'artésunate par voie orale et l'association quinine - tétracycline dans le paludisme à falciparum aigu non compliqué]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1994, **72** : 233-238 (résumé en français).
6. **Strickland TG.** Malaria. In : *Hunter's tropical medicine*, 7^e éd. Philadelphie, PA, W.B. Saunders Co., 1991 : 586-601.
7. **Fleck SL, Moody AH.** Blood parasites. In : *Diagnostic techniques in medical parasitology*. Cambridge, Butterworth, 1988 : 53-60.
8. **Bunnag D et al.** Double-blind randomised clinic trial of oral artesunate at once or twice daily dose in falciparum malaria. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 1991, **22** : 539.
9. **Thimasarn K et al.** *In vivo* study of the response of *Plasmodium falciparum* to standard mefloquine/ sulfadoxine/pyrimethamine (MSP) treatment among gem miners returning from Cambodia. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 1995, **26** : 206-212.
10. **Capella D.** Descriptive tools and analysis. In : *Drug utilization studies: methods and uses*. Copenhagen, Publications du Bureau régional OMS de l'Europe, Série européenne, 1993 : 71-72.
11. **Fungladda W et al.** Compliance with artesunate and quinine + tetracycline treatment of uncomplicated falciparum malaria in Thailand [Paludisme à falciparum non compliqué en Thaïlande : observance des traitements par l'artésunate et la quinine + tétracycline]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1998, **76** (suppl.1) : 59-66 (résumé en français).
12. **Dean AD et al.** *Epi Info, version 5.01b : a word processing, database and statistics program for epidemiology on micro-computers*. Atlanta, GA, Centers for Disease Control, 1990.
13. **Meinert CL, Tonascia S.** Power size and power estimates. In : *Clinical trials, design, conduct and analysis*, vol. 8. New York, Oxford University Press, 1986.
14. **Hennekens CH, Buring JE.** Cohort studies, 1st ed. In : *Epidemiology in medicine*. Boston, MA, Little, Brown & Co., 1987 : 170-171.
15. **Drummond MF et al.** Cost-effectiveness analysis. In : *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford, Oxford University Press, 1987 : 74-111.
16. **Kamolratanakul P et al.** *Efficiency of lambda-cyhalothrin compared with DDT spraying for the control of malaria. Final report*. Bangkok, Malaria Division, Ministry of Public Health, 1995.
17. **Feinstein AR.** Implementation of the outline : outcome events. In : *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*. Philadelphie, PA, W.B. Saunders Co., 1985.
18. **Fletcher RH.** Prognosis. In : *Clinical epidemiology, the essentials*. 2^e éd. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1988.
19. **Colton T.** Inference on proportions. In : *Statistics in medicine*. Boston, MA, Little, Brown & Co., 1974 : 151-188.
20. **Colton T.** Inference on means. In : *Statistics in medicine*. Boston, MA, Little, Brown & Co., 1974 : 99-150.
21. **Hennekens CH, Buring M.** Cohort studies. 1st ed. In : *Epidemiology in medicine*. Boston, MA, Little, Brown & Co., 1987 : 304-314.