



Plan d'analyse statistique des données

Projet : EfRAMAS

Efficacité d'une dose réduite en ATPE chez les enfants MAS sans complications comparée à une dose standard

<https://doi.org/10.1186/ISRCTN15258669>

sur la base du Protocole v7 20/12/2021

Version	Date	Mise à jour sur:	Clarifications
1	24/05/2022	Première version copiée du MANGO	
2	11/06/2022	Tableaux et graphiques	
3	22/09/2022	Principales analyses statistiques	
4	09/11/2022	Variables d'intérêt	Variables à considérer pour outcom principal
5	02/12/2022	ITT et PP	Définition critères pour ITT et PP
6	14/12/2022	Ajustements	
7	05/05/2023	Annexe gestion des données	Déviations au protocole / erreur de distribution

Contributeurs

Noms	Qualification	Contributions
Dr Julien Ntaongo Alendi	MD, Technical expert, Pronanut, PhD student	<p>Conception du protocole de l'étude, des questionnaires, de la lettre d'information et demande de consentement</p> <p>Soumission au Comité d'Ethique</p> <p>Declaration de l'étude sur IRSCTN</p> <p>Contribution à la recherche de financements</p> <p>Formation des enquêteurs et saisisseurs de données</p> <p>Supervision sporadique de la collecte de données dans les CdS</p> <p>Vérification des données</p> <p>Elaboration du Plan d'Analyse Statistique</p> <p>Analyses des données</p> <p>Interpretation des résultats</p> <p>Rédaction en tant que premier auteur de l'article scientifique principal</p> <p>Soumission de l'article à un journal</p> <p>Soumission de résumé à une conférence et présentation</p>
Dr Steve Botomba	MD, lecturer ESP	<p>Conception du protocole de l'étude, des questionnaires, de la lettre d'information et demande de consentement</p> <p>Contribution à la soumission au Comité d'Ethique</p> <p>Contribution à la recherche de financements</p> <p>Formation des enquêteurs et saisisseurs de données</p> <p>Supervision sporadique de la collecte de données dans les CdS</p> <p>Vérification des données</p> <p>Contributions au Plan d'Analyse Statistique</p> <p>Contributions aux analyses des données</p> <p>Interpretation des résultats</p> <p>Contributions à la rédaction de l'article scientifique principal</p>
Prof Marie-Claire Muyer	MD, Head of Nutrition dept, ESP	<p>Conception du protocole de l'étude, des questionnaires, de la lettre d'information et demande de consentement</p> <p>Contribution à la soumission au Comité d'Ethique</p> <p>Contribution à la recherche de financements</p> <p>Contributions au Plan d'Analyse Statistique</p> <p>Contributions aux analyses des données</p> <p>Interpretation des résultats</p> <p>Contributions à la rédaction de l'article scientifique principal</p>
JB Mayavanga	Head of MEAL unit, expert, Pronanut	<p>Conception du protocole de l'étude, des questionnaires, de la lettre d'information et demande de consentement</p> <p>Contribution à la soumission au Comité d'Ethique</p> <p>Contribution à la recherche de financements</p> <p>Formation des enquêteurs et saisisseurs de données</p> <p>Supervision sporadique de la collecte de données dans les CdS</p> <p>Contributions au Plan d'Analyse Statistique</p> <p>Contributions aux analyses des données</p> <p>Interpretation des résultats</p> <p>Contributions à la rédaction de l'article scientifique principal</p>
Victor Nikièma	PhD, Msc, ACF then IRC research coordinator	<p>Conception du protocole de l'étude, des questionnaires, de la lettre d'information et demande de consentement</p> <p>Soumission au Comité d'Ethique</p> <p>Formation des enquêteurs et saisisseurs de données</p> <p>Supervision sporadique de la collecte de données dans les CdS</p> <p>Vérification des données</p> <p>Elaboration du Plan d'Analyse Statistique</p> <p>Analyses des données</p> <p>Interpretation des résultats</p> <p>Contributions à la rédaction de l'article scientifique principal</p>
Cécile Salpéteur	Msc, Research project advisor in Nut & Health, AAH, France	<p>Coordination de l'étude</p> <p>Conception du protocole de l'étude, des questionnaires, de la lettre d'information et demande de consentement</p> <p>Soumission au Comité d'Ethique</p>

		Déclaration de l'étude sur IRSCTN Contribution à la recherche de financements Contributions aux vérifications des données Elaboration du Plan d'Analyse Statistique Interpretation des résultats Contributions à la rédaction de l'article scientifique principal
Prof Patrick Kolsteren	PhD, MD, univ. Gent (Belgium)	Contributions au Plan d'Analyse Statistique Contributions aux analyses des données Interpretation des résultats Contributions à la rédaction de l'article scientifique principal
Dr Benjamin Guesdon	PhD, Research project advisor in Nut & Health, AAH, France	Contributions au Plan d'Analyse Statistique Contributions aux analyses des données Interpretation des résultats Contributions à la rédaction de l'article scientifique principal

Signatures

SAP writer

Julien Ntaongo

Senior statistician

Clinical trial lead and co-lead

Prof Marie-Claire Muyer and Cécile Salpéteur

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
1. Introduction	6
2. Objectif de l'étude	7
3. Design de l'étude.....	7
Intervention.....	7
Taille d'échantillon.....	8
Sélection des enfants.....	8
4. Principes statistiques appliquées à cette étude.....	9
5. Hypothèse de non infériorité	11
6. Analyse en intention de traiter versus analyse selon le protocole	11
7. Flux des participants à l'étude.....	12
8. Statistiques descriptives	12
9. Aspects généraux dans l'analyse des effets de l'intervention.....	14
10. Vitesse de gain de poids.....	14
11. Durée de séjour.....	15
12. Résultats programmatiques.....	16
13. Événements indésirables graves et maladies.....	17
14. Taux de rechute	19
15. Durée de fonte des œdèmes.....	19
16. Références bibliographiques.....	21

Liste des abréviations

ACF	: Action Contre la Faim
ATPE	: Aliments Thérapeutiques Prêts à l'Emploi
CMAM	: Community-based Management of Severe Acute Malnutrition (Approche communautaire du traitement de la malnutrition aigüe)
EfRAMAS	: Efficacité Dose Réduite d'ATPE chez les enfants MAS
EIG	: Effets Indésirables Graves
ESP	: Ecole de Santé Publique
HFIAS	: Household Food Insecurity Access Scale (Échelle d'Accès à l'Insécurité Alimentaire des Ménages)
IRISCTN	: International Standard Randomised Controlled Trial Number
IT	: Infirmier Titulaire
ITA	: Infirmier Titulaire Adjoint
ITT	: Intention-to-treat (Intention de traiter)
MAM	: Malnutrition Aïgue Modérée
MANGO	: Modelling an Alternative Nutrition Protocol Generalizable for Outpatient care
MAS	: Malnutrition Aiguë Sévère
MD	: Médecine Doctor
MSc	: Maîtrise en Sciences
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAS	: Plan d'Analyses Statistiques
PAZ	: Poids-Age Z score
PB	: Périmètre Brachial
PhD	: Philosophiæ Doctor
PP	: Per Protocol
PRONANUT	: Programme National de Nutrition
PT	: indice Poids Taille
PTZ	: Poids Taille Z score
RDC	: République Démocratique du Congo
RECO	: Relais Communautaires
TAZ	: Taille Age Z score
UNICEF	: Fond de Nations Unies pour l'enfance
UNTA	: Unité Nutritionnelle Thérapeutique Ambulatoire
UNTI	: Unité Nutritionnelle Thérapeutique Intensive

1. Introduction

Selon les estimations de l'UNICEF, environ 10,4 millions d'enfants ont souffert de la malnutrition aiguë en 2021 particulièrement en République démocratique du Congo (RDC) où plus de 30% d'entre eux vivent, soit environ 3,3 millions d'enfants (1,2). Paradoxalement, c'est dans les pays les plus affectés que l'accès au traitement de la MAS est plus difficile (3). Le traitement pour les enfants qui souffrent de la MAS sans complications en ambulatoire consiste en l'administration d'un antibiotique à large spectre et d'aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (ATPE), ainsi que d'autres traitements si nécessaires comme un antipaludique par ex. Ceci est intégré avec une prise en charge hospitalière pour les enfants présentant des complications, ainsi qu'un dépistage et suivi à base communautaire (4–7).

Des études ont montré que la dose d'ATPE ne permettait qu'une prise de poids entre 1 à 5,5 g/kg/jour dans la prise en charge communautaire contrairement aux prévisions théoriques en milieu hospitalier, 20g/kg/jour (8). Les enfants MAS consommeraient ainsi moins d'ATPE que la dose distribuée à cause du partage d'ATPE (9,10). A partir des adaptations du protocole mises en place par les acteurs de terrain (11) plusieurs études scientifiques ont testé l'efficacité d'une dose réduite d'ATPE dans la prise en charge de la malnutrition (11–14). La dose réduite d'ATPE dans la prise en charge de la malnutrition aiguë (modérée et sévère) est aussi efficace que la dose standard même dans un contexte d'insécurité alimentaire sévère (14). La dose réduite d'ATPE est non inférieure à la dose standard dans la prise en charge de la malnutrition aiguë. Dans une approche dite simplifiée (prise en charge combinée de la MAM et MAS avec le même produit) permet de prendre en charge un plus grand nombre d'enfants, d'améliorer la continuité des soins entre le traitement de la MAS et celui de la MAM et prévenir ainsi la détérioration de l'état des enfants MAM en MAS (12). Le fait d'utiliser des critères de récupération différents entre les deux groupes (intervention et de contrôle) dans l'essai randomisé en grappes en Sierra Leone (15) et l'absence du groupe témoin dans l'analyse rétrospective du programme CMAM au Myanmar (16) ont constitué des limites majeures dans l'interprétation des résultats de ces deux études. Une étude randomisée de non infériorité réalisée au Burkina-Faso (MANGO), a montré que la réduction de la dose d'ATPE après deux semaines de traitement des enfants souffrant de MAS sans complications médicales, n'affecte pas la guérison ou n'allonge pas la durée du traitement bien qu'un faible effet négatif a été constaté sur la croissance linéaire surtout pour les plus jeunes sujets (17). Cette étude MANGO a été menée dans des conditions optimales avec des moyens supplémentaires importants et parmi une population bénéficiant d'une bonne sécurité alimentaire, en excluant les enfants avec œdème nutritionnel, ce qui nécessite vérification de l'obtention de résultats similaires dans un cadre plus réaliste avant une mise à l'échelle dans d'autres contextes. En RDC certaines approches sont pilotées dont une qui prévoit de traiter de façon « combinée » tous les enfants malnutris avec le même produit ATPE, qu'ils souffrent de Malnutrition Aiguë Modérée ou Sévère. Cela représenterait alors un nombre d'enfants à prendre en charge trois à quatre fois plus importants au niveau du système de santé, ce qui implique une chaîne logistique majorée au niveau national et régional pour apporter le traitement au plus près de ces enfants. C'est dans ce cadre que nous nous évaluons en RDC l'efficacité du dosage réduit d'ATPE du MANGO dans une situation d'insécurité alimentaire sévère et en conditions réelles pour les enfants qui souffrent de la MAS y compris ceux présentant des œdèmes nutritionnels. Cette stratégie de réduction du dosage d'ATPE au plus juste pour soigner les enfants souffrant de MAS nous paraît plus prometteuse et adaptée au contexte de la RDC.

Cette étude est réalisée dans 14 aires de santé des zones de santé de Bonzola et Nzaba au Kasai Oriental.

Dans ce plan sont décrites les analyses statistiques prévues des données du projet EFRAMAS pour les résultats principaux et certains résultats secondaires.

Les résultats secondaires Développement psychomoteur des enfants, Degré d'acceptation d'une dose réduite d'ATPE, Economie de coût de traitement, feront l'objet chacun d'un plan d'analyses statistiques spécifique et ne sont donc pas détaillés dans le présent document.

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une dose réduite d'ATPE sur la vitesse de gain de poids chez les enfants MAS sans complications médicales âgés de 6-59 mois comparée à une dose standard.

3. Design de l'étude

Le projet EFRAMAS est une étude contrôlée et randomisée individuellement, en non-infériorité, comparant un groupe d'enfants MAS recevant une dose réduite d'ATPE, dénommé « groupe intervention » à un autre groupe d'enfants MAS recevant une dose standard d'ATPE, dénommé « groupe contrôle ».

La randomisation a été faite par une personne indépendante de l'étude à Paris par bloc de permutation avec l'outil en ligne sur www.randomisation.com. Une liste de randomisation au niveau individuel a été générée pour chacune des 14 UNTA sélectionnées pour l'étude dans les zones de santé de Nzaba et Bonzola, au Kasaï Oriental. L'allocation des enfants était de 1:1 dans chacun des 2 groupes.

Intervention

Durant les 2 premières semaines, les 2 groupes d'enfants ont reçu la même quantité d'ATPE et à partir de la 3^{ème} semaine de traitement, le groupe intervention a vu sa ration d'ATPE réduite à 7 sachets par semaine pour les enfants de moins de 7 kg et à 14 sachets par semaine pour ceux de plus de 7 kg. La dose d'ATPE du groupe contrôle reste la même selon le protocole national de prise en charge de la malnutrition aiguë. Le traitement et le suivi des enfants reste le même pour les 2 groupes d'enfants durant toute la durée de la prise en charge.

Tableau 1 : Dose d'ATPE par groupe en nombre de sachets par semaine

Poids (kg)	Groupe contrôle Dose standard		Groupe d'intervention Dose réduite			
	Admission-Décharge		Semaines 1-2		Semaine 3 - décharge	
	Sachets/sem	Kcal/kg/j	Sachets/sem	Kcal/kg/j	Sachets/sem	Kcal/kg/j
3.0-3.4	9	168-190	9	168-190	7	147-167
3.5 - 4.9	11	183-204	11	183-204	7	102-143
5.0 - 6.9	14	155-214	14	155-214	7	72-100
7.0 - 9.9	21	144-204	21	144-204	14	101-143
10.0 - 14.9	28	144-214	28	144-214	14	67-100

L'étude a été conduite en double aveugle, ni les participants ni les chercheurs ne connaissaient leur groupe de randomisation. Seuls les infirmiers titulaires délivrant l'intervention, le coordinateur terrain d'ACF en poste à Mbuji Mayi et la responsable de l'étude (lead pour ACF) ont eu les listes de randomisation en main, ainsi que la gestionnaire de données d'ACF France qui a créé les listes pour l'étude.

Le gain pondéral acceptable est de 5 g/kg/jour pour chaque participant indépendamment du groupe auquel il appartient. La valeur du gain pondéral acceptable a été calculée à partir des données des enfants pris en charge pour MAS dans les mêmes zones de santé avant le début de cette étude. On conclut à une

non infériorité si la moyenne de gain de poids est 4,5 g/kg/jour dans le groupe d'intervention. Ce gain de poids moyen a été calculé sur base de données des enfants MAS traités au sein du programme de prise en charge mis en place par ACF dans les mêmes zones de santé (Bonzola et Nzaba) en 2021.

Taille d'échantillon

En considérant une puissance de 80% et un seuil de signification unilatéral $\alpha=0,05$, au minimum 335 enfants ont été nécessaires dans chaque groupe pour vérifier que la différence réelle maximale entre les groupes d'intervention n'est pas supérieure à 0,5 g/kg/jour. En prenant en compte un taux de perdus de vue de 20%, la taille totale de l'échantillon a été arrondie à 1 000 enfants.

En cours d'étude en 2021 la taille d'échantillon a été augmentée de 117 enfants suite à la découverte de l'utilisation de la table unisexe du Poids pour la Taille dans les centres de santé, qui entraîne de facto une sur classification de filles MAM comme MAS (18). Etant donné qu'en RDC, en conditions réelles on utilise la table unisexe pour l'indice poids taille, les analyses principales seront faites sur l'échantillon complet incluant les patients identifiés comme SAM du fait de cette table unisexe (18), puis en les excluant au stade des analyses de sensibilité.

Les listes de randomisation ont ainsi été augmentées pour chaque centre de santé afin d'inclure ce nombre d'enfants en plus.

Sélection des enfants

Les patients ont été recrutés au niveau des UNTA qu'ils viennent directement de la communauté, dépistés par les RECOs ou qu'ils soient référés à partir des CS ou qu'ils se présentent spontanément pour la consultation de PECIME. Les relais communautaires ont assuré la sensibilisation à domicile afin de faciliter le recrutement dans les délais impartis. Ils ont été payés 2\$ par enfant dépisté et admis au CS.

Si l'enfant répondait aux critères d'admission, il était admis dans l'étude après que les parents aient signé le consentement écrit, éclairé d'informations données dans la langue du proche soignant par l'infirmier titulaire ou son adjoint (IT, ITA). A l'admission, les mesures anthropométriques dont le poids, la taille, le périmètre brachial et les œdèmes nutritionnels ont été prises sur tous les enfants.

Environ 2 enfants ont été enrôlés par jour et par UNTA, ce qui a pris environ 2 mois pour finaliser le recrutement.

La confidentialité a été assurée pour chaque individu qui a été sélectionné pour l'étude via la pseudonymisation des questionnaires et la protection des données.

Critères d'inclusion

Pour participer à cette étude, les individus devaient remplir les critères ci-après :

- Avoir l'âge compris entre 6 et 59 mois ;
- Etre MAS : $PT < -3$ Z-score et/ou $PB < 115$ mm et/ou œdèmes bilatéraux (+, ++);
- Ne pas avoir les complications médicales ;
- Avoir un bon résultat au test appétit ;
- Vivre dans la zone de santé sélectionnée ;
- Consentir à participer à l'étude (consentement éclairé) ;

- Ne pas avoir d'autres membres de la fratrie déjà admis dans l'étude. Lorsqu'il y a plusieurs participants dans une même fratrie, seul le premier sera inclus dans le projet EFRAMAS. Les autres seront pris en charge selon le programme national mais ne feront pas partie de l'étude.

Critères de non inclusion

- Test appétit non concluant (test négatif)
- Avoir un autre membre (MAS) de la fratrie déjà admis dans l'étude ;
- Avoir une allergie déclarée à l'arachide et/ou au lait ;
- Avoir déjà reçu un traitement pour la MAS dans les 6 derniers mois, y compris les réadmissions après abandon du programme, les rechutes et les transferts médicaux ;
- Malformation ou handicap ou pathologies chroniques pouvant affecter la prise d'aliments, comme une fente palatine, une infirmité motrice cérébrale, une trisomie 2, anémies falciformes etc.

Enfin le protocole initial ne prévoyait pas les analyses de sécurité recommandées pour un essai clinique d'efficacité. Les auteurs souhaitaient les prévoir a posteriori alors que la collecte de données terrain était engagée, mais cela n'a pas été faisable faute d'expert disponible rapidement avant la fin du traitement des enfants puis par faute de temps avant la fin du traitement pour rendre les données disponibles pour un expert interne a minima (19) .

Les analyses pour les outcomes secondaires, consisteront en l'évaluation de l'efficacité de la dose réduite en termes de :

- **Indicateurs de performances** : comparer les deux groupes en termes de taux de guérison, d'abandon, de mortalité, de non répondant, de référencement vers l'hospitalisation,
- **Indicateurs** de survenue d'évènements indésirables graves ou de maladies (sachant que l'hospitalisation peut avoir été refusée par la famille ou que le soignant peut avoir déclenché un protocole d'alimentation sous supervision plutôt qu'avoir recouru au référencement), sur l'ensemble de la cohorte. Les évènements indésirables graves comprennent
 - 1) Apparition de signes de complications médicales sérieux (pneumonie, générale déshydratation, etc.),
 - 2) Augmentation/développement d'œdèmes nutritionnels,
 - 3) Perte de poids pendant 2 pesées consécutives,
 - 4) perte de poids de plus de 5% du poids corporel à n'importe quelle visite,
 - 5) Poids stagnant pendant 3 pesées consécutives,
 - 6) Échec au test de l'appétit à n'importe quelle visite (7).
- **taux de rechute en tant que MAS ou MAM (selon définition initiale)** 3 mois après la guérison, comparé entre les 2 groupes.

Enfin des analyses exploratoires seront menées pour cet outcome :

- **Durée de la fonte des œdèmes** (en jours) depuis l'admission.

4. Principes statistiques appliquées à cette étude

Niveau de signification statistique

Dans le cadre de cette étude, le niveau de signification est fixé à 0,05 (soit $p < 0,05$).

Description et justification de l'ajustement

Pour cette étude, nous n'avons pas ajusté pour la multiplicité de des analyses et l'impact sur l'erreur de type 1 n'a pas été anticipé.

Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance est fixé à 95% pour cette étude.

Adhésion à l'intervention -

Selon le protocole de recherche, pour vérifier l'adhésion à l'intervention, l'accompagnant doit rapporter les sachets vides d'ATPE et les sachets pleins mais non consommés à l'UNTA afin de vérifier que l'enfant a effectivement consommé toute la dose prescrite. Les proches soignants étaient sensibilisés sur le fait que les autres membres de la famille ne devaient pas consommer l'ATPE à la place de l'enfant même pour des raisons d'allaitement ou d'alimentation des autres enfants.

Sur le terrain, il était difficile que les proches soignants ramènent tous les sachets d'ATPE distribués la semaine précédente. Pour vérifier l'adhésion au traitement, les RECO organisaient des visites surprises dans des ménages pour vérifier que ce sont les enfants MAS qui consommaient réellement les ATPE.

Des observations directes ont été menées sur le terrain dans le cadre de l'étude d'acceptabilité, conduite en parallèle de l'essai clinique, et des entretiens (individuels et focus groupes) avec différents groupes soulignant l'insécurité alimentaire prévalant et le partage généralisé de tout aliment disponible dont l'ATPE.

Les équipes de recherche (ACF, ESP-Kinshasa et PRONANUT) ont formé les prestataires au début de l'étude et ont assuré des supervisions avec plus de 24 semaines passées sur le terrain par l'un ou l'autre des chercheurs en rotation.

Déviations au protocole

Certains proches soignants ont enregistré le même enfant dans plusieurs UNTA à la fois pour avoir plus d'ATPE. A la première visite, après l'anamnèse avec le proche soignant, pour vérifier si l'enfant était déjà inscrit ailleurs, les prestataires déposaient quelques sachets d'ATPE par terre et les enfants qui avaient déjà bénéficié du traitement de la MAS se précipitaient à les ramasser sans que le proche soignant le lui ordonne. Si l'IT avait un doute il admettait l'enfant dans le programme mais pas dans la recherche. Un superviseur ACF passait et prenait des photos et dissuadait les mamans de tricher.

Pour les enfants ayant reçu le **mauvais dosage** (erreur de randomisation) dès le début ou au cours du traitement, ils seront admis dans les analyses en intention de traiter (ITT – on garde le maximum d'enfants enrôlés dans l'étude quelle que soit leur sortie pour des résultats moins bons en général mais reflétant la réalité) mais pas pour les analyses en per protocol (PP – on ne garde que les enfants guéris et qui ont parfaitement reçu le traitement prévu ce qui donne des résultats idéaux).

Selon le protocole de recherche, pour être **déclaré guéri**, les participants devaient remplir les critères deux semaines successives. En pratique, certains enfants ont été classés guéris au bout d'une semaine au lieu de deux. Pour ces derniers, ils feront partie de l'analyse en ITT puis feront l'objet d'une analyse de sensibilité pour savoir s'ils influencent les résultats finaux ou peu.

Une violation de protocole est définie comme une mauvaise randomisation au départ ou une erreur de dose reçue plus de 2 fois au cours du traitement.

Si on observe 1 ou 2 erreurs de dose max au cours du traitement et à partir de la 4^è semaine, l'enfant sera classé dans 1 autre catégorie « erreur de distribution ». On conserve alors l'enfant dans son groupe pour les analyses.

Si 1 erreur de dose se produit à tout moment avant la 3^è visite, il s'agit alors d'une violation de protocole. L'enfant est alors exclu des analyses en PP.

5. Hypothèse de non infériorité

L'hypothèse nulle (H_0) affirme que la dose réduite n'est pas non inférieure au traitement standard en termes de vélocité de gain de poids. Cette hypothèse inclut tout résultat où l'IC à 95 % unilatéral ou bilatéral supérieur à la marge de non-infériorité de 0,5 g/kg/j. Tandis que l'hypothèse alternative (H_1) de non-infériorité est acceptée si la différence de vélocité de gain de poids est inférieure à 0,5g/kg/j incluant la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% (20,21).

Si la différence entre les 2 groupes est supérieure à 0,5 g/kg/j, y compris l'IC à 95 % bilatéral, l'intervention peut être considérée comme inférieure.

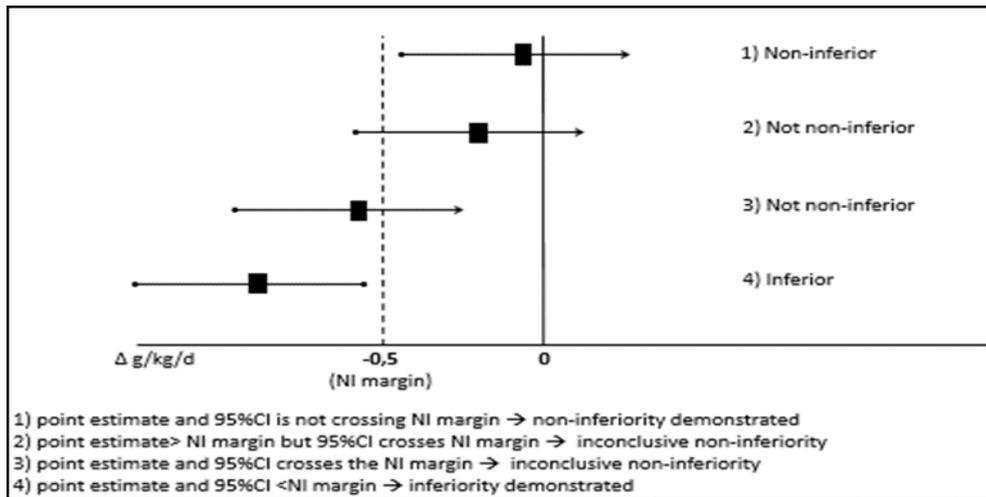


Figure 1 : Résultats possibles de l'hypothèse de non-infériorité

Pour les outcomes secondaires, il faudra d'abord vérifier si la puissance statistique est suffisante avant de lancer les analyses pour tester l'hypothèse de non infériorité.

6. Analyse en intention de traiter versus analyse selon le protocole

Conformément aux recommandations pour les essais de non-infériorité, deux types d'analyses seront effectuées pour le critère de jugement principal qui est la vélocité de gain de poids (21–23) :

- l'analyse en intention de traiter (ITT) incluant tous les enfants randomisés (résultat plus réaliste)
- et l'analyse selon le protocole (PP) ne considérant que ceux ayant bien reçu le traitement.

Il sera fait de même pour la durée du séjour et les indicateurs de performances (taux de guérison, abandon, mortalité, non répondant, référés en UNTI) afin de comprendre les possibles différences tant du point de vue de l'analyse ITT que de celle en PP.

Seront inclus dans l'analyse en ITT tout sujet randomisé dans l'étude et disposant de données sur les variables d'intérêt, indépendamment d'une éventuelle violation du protocole, soit les enfants : guéris (même si 1 seule visite), abandons, décès, référés en UNTI, non répondants (même si vrais guéris non déchargés à temps, ou restés plus que 16 sem ou autre), retraits de consentement (toutes données jusqu'au retrait effectif).

L'analyse PP inclura les enfants ayant été correctement randomisés et qui ont complété le traitement, ceux déclaré guéris, décédés, ayant bien reçu le traitement selon le protocole de recherche et déclarés guéris ou non répondants (ayant dépassé 12 semaines de traitement sans atteindre les critères de sortie) mais exclura les abandons confirmés, perdus de vue, erreurs de randomisation et retraits de consentement (Figure 2).

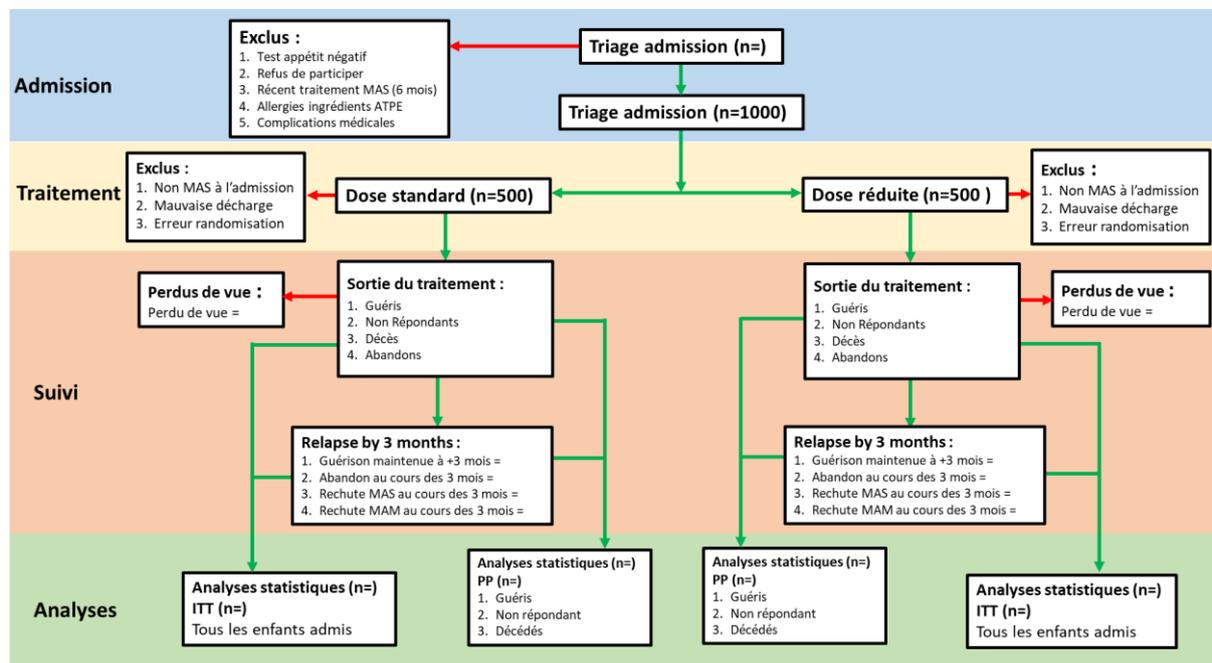
Selon les résultats préliminaires de l'enquête qualitative menée en marge de cette étude, le partage de l'ATPE est fréquent dans les fratries même si les proche-soignants prennent à cœur de respecter les instructions des infirmières, ceci du fait de la forte insécurité alimentaire dans les deux zones de santé. Nous postulons donc que les enfants MAS consomment environ 50% de la quantité d'ATPE qui est leur distribuée. Ceci sera notre hypothèse de départ pour les analyses principales.

Des analyses de sensibilité seront conduites :

- Sur l'outcome principal afin de vérifier si on obtient un résultat robuste ou pas, selon que l'hypothèse de consommation de l'ATPE soit basse (25% de la dose prescrite est consommée) ou élevée (75% de la dose prescrite est consommée) ;
- Définition de la guérison : pour voir si les mesures anthropométriques s'améliorent si les enfants sont déchargés après deux semaines consécutives ;
- Sans les filles MAM mais qui ont été classées MAS à cause de l'utilisation de la table unisexe ;
- En excluant les enfants de l'UNTA Dubaï dont la qualité de données n'est pas bonne.

7. Flux des participants à l'étude

A l'admission, pour chaque participant, les critères d'inclusion sont vérifiés : $PT < -3$ Z-score et/ou $PB < 115$ mm et/ou œdèmes bilatéraux (+, ++). Le flux de ces enfants éligibles sera indiqué suivant les différentes phases : admission, prise en charge, suivi et analyse. Les enfants qui ne répondent pas aux critères établis seront exclus des analyses finales. Y compris ceux qui ont déjà été randomisés mais dont les mesures, après vérification s'avèrent erronées. Même après sortie du traitement, les enfants déclarés guéris ont bénéficié d'un suivi anthropométrique et médical pour évaluer le taux de rechute jusque 3 mois après une sortie guéri du traitement.



*Référés en UNTI = Echec du traitement, il s'agit des enfants qui ont présenté les signes de danger

Figure 2 : Flux de patients dans l'essai EFRAMAS

8. Statistiques descriptives

Les statistiques descriptives permettront de décrire les caractéristiques des participants dans les deux groupes inclus dans l'analyse en intention de traiter.

Pour les variables continues, nous inspecterons visuellement les courbes en cloche pour évaluer si elles sont normalement distribuées au sein des groupes d'intervention, avec une transformation logarithmique des variables avec une distribution log normale. Les caractéristiques de la population (tableau 1) seront rapportées par groupe d'intervention sous forme de proportions, moyennes (ET), moyenne géométrique (ET géométrique) et médiane (25e et 75e centiles) selon le cas, avec la taille de groupe correspondante.

Tableau 2 : Description des caractéristiques de base des enfants et leurs familles dans les 2 groupes

Variable	Type	Unités/catégories
Âge	continu	Mois
Sexe	binaire	% Masculin Feminin
Poids	continu	Kg
Taille	continu	cm
PB	continu	mm
Présence d'oedèmes bilatéraux	binaire	Oui, non
Critères d'admission	ordinal	% PTZ<-3 et PB>= 115mm, % PB < 115 mm et PTZ >=-3, % PTZ<-3 et PB < 115 mm, % oedèmes, dont 3 sous catégories (% oedèmes et PTZ<-3, % oedèmes et PB<115 mm, % oedèmes et PTZ<-3 et PB<115 mm)
PTZ	continu	Z-score
TAZ	continu	Z-score
PAZ	continu	Z-score
Maladies / suivi IRA d'après les proche-soignants	ordinal	%fièvre, %IRA, %palu (TDR positif), %diarrhée*, %perte de poids, % manque d'appétit, % vomissements, % toux, %autres (problèmes dermatologiques, autres pathologies VIH, TB, rougeole)
Traitement médical donné par les IT	ordinal	Amoxicilline 7j Y/N, albendazole Y/N, antimalarique Y/N ou bien un score (pour compter qui a eu les 3 traitements, ou 2 ou 1)
Âge maternel	continu	années
Éducation maternelle	binaire	% sans éducation formelle
Groupe culturel	ordinal	Détailler les grandes catégories
Proportion d'enfants encore allaités à l'admission	continu	%
Profession du.de la chef.fe de famille	ordinal	Détailler les principales professions déclarées
Proportion de ménages n'ayant pas eu accès à l'eau au cours du mois précédant (Q83)	ordinal	Classer selon réponses en 3 catégories (<5j dans le mois ; entre 5 et 15j dans le mois ; plus de 15j dans le mois)
Score HFIAS	ordinal	% sécurité alimentaire ; % insécurité alimentaire légère ; % insécurité alimentaire modérée ; % insécurité alimentaire sévère
Centre de santé urbain ou rural	binaire	Urbain, rural

Âge : entre 6 et 59 mois à l'admission

PB c'est le Périmètre brachial : inférieur à 115mm s'il est utilisé comme critère d'admission

PTZ, indice poids taille

TAZ : indice taille âge

PAZ : indice poids âge

IRA : Insuffisance Respiratoire Aiguë

Traitement médical : traitement médical systématique que tous les enfants admis en UNTA reçoivent. Il comprend un déparasitage systématique, une supplémentation en vitamine A et la vaccination le cas échéant.

Éducation maternelle : niveau d'étude de la mère de l'enfant admis en UNTA

HFIAS (Household Food Insecurity Access Scale) : Mesure de l'Accès alimentaire des Ménages

9. Aspects généraux dans l'analyse des effets de l'intervention

Lorsque cela sera possible les effets seront évalués. Les valeurs P et intervalle de confiance à 95%, lorsqu'elles sont rapportées, seront bilatérales, sauf indication contraire.

Les variables de résultats par groupes d'intervention seront décrites sous forme de proportions, de moyennes (écart-type), de moyennes géométriques (écart-type géométrique) et de médianes (25e et 75e centiles) selon le cas, avec les tailles de groupe correspondantes.

Les effets de l'intervention seront évalués sous forme de différences absolues (proportions et moyennes) ou de différences relatives dans les moyennes géométriques (variables avec des distributions log-normales) entre les groupes. Pour faciliter l'interprétation, les Rapports de Cote (Odds Ratio) résultant de ces analyses seront convertis en différences de proportions.

Pour permettre l'extrapolation des résultats à d'autres contextes, nous envisagerons également de signaler les effets relatifs pour les résultats binaires (c'est-à-dire les rapports de proportion). Les résultats qui ne sont pas normalement distribués, même après transformation logarithmique, seront comparés à l'aide de tests non paramétriques (par exemple, le test U de Mann-Whitney).

10. Vitesse de gain de poids

C'est le poids mesuré à chaque visite hebdomadaire qui sera utilisé pour calculer la vitesse de gain de poids.

La différence de vitesse de gain de poids entre les deux groupes sera analysée à la fois

- pour la durée totale du traitement (admission à la décharge) et
- pour la durée comprise entre la semaine 3 de traitement et la sortie (en éliminant les 2 premières semaines de traitement identiques entre les 2 groupes).

Les formules suivantes seront utilisées :

a. Vitesse de gain de poids totale :

$$\frac{\left(\frac{\text{Poids à la décharge} - \text{Poids à l'admission (g)}}{\text{Poids à l'admission (kg)}} \right)}{\text{Durée de séjour (jours)}}$$

b. Vitesse de gain de poids à partir du changement de dosage soit à partir de la 2^e visite ou en cas de donnée manquante en 2^e visite, à partir de la 3^e visite :

$$\frac{\left(\frac{\text{Poids à la décharge} - \text{Poids à la 3^e semaine de visite (g)}}{\text{Poids à l'admission (kg)}} \right)}{\text{Durée de séjour} - 21 \text{ (jours)}}$$

Tableau 3 : Analyse statistique pour la vélocité de gain de poids

Point final	Analyse primaire	Analyse supplémentaire
Vélocité totale de gain de poids de l'admission à la sortie	Non-infériorité : <ul style="list-style-type: none"> Modèle linéaire à effets mixtes des données transformées en log* (voir ci-dessous) Test unilatéral ($\alpha=0,05$) ITT et PP 	(voir ci-dessous)
	Différence entre contrôle et intervention : <ul style="list-style-type: none"> Modèle linéaire à effets mixtes sur les données transformées en log* Test bilatéral ($\alpha=0,05$) ITT et PP Séparément pour les enfants guéris uniquement <u>Effets fixes:</u> <ul style="list-style-type: none"> Intervention <u>Effets aléatoires :</u> <ul style="list-style-type: none"> centre de santé, équipe de recherche identifiant du participant <u>Facteurs potentiels de confusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> poids à l'admission, PB d'admission, score PTZ d'admission, durée du traitement 	Test d'interaction (seulement ITT): <ul style="list-style-type: none"> Test T sur des sous groupes d'enfants <u>Modificateurs d'effets potentiels</u> <ul style="list-style-type: none"> sexe catégorie d'âge à l'admission (<12mois/≥12mois), critères d'admission (PB, PTZ, PTZ et PB), présence d'œdèmes bilatéraux épisode de morbidité au cours du traitement mois d'admission Si interaction : analyse de sous-groupe par âge, sexe, dose Modèle non ajusté
Vélocité de gain de poids après les 2 ou 3 premières semaines	Comme ci-dessus	Comme ci-dessus

*Les données sur le gain de poids devraient être faussées vers la droite

11. Durée de séjour

La durée du séjour sera calculée en jours écoulés entre l'admission au programme de nutrition et la sortie pour tous les enfants en ITT et PP.

Une analyse distincte sera effectuée pour les autres catégories de sortie : référence en UNTI, abandon et perdus de vue. Par exemple, la durée peut être plus courte pour les références et les abandons avec comme conséquence la réduction de la durée globale dans l'analyse ITT donnant ainsi un faux résultat positif.

Tableau 4 : Suggestion d'analyse statistique pour la durée de séjour

Point final	Analyse primaire	Analyse supplémentaire
Durée du séjour	Différence entre contrôle et intervention : <ul style="list-style-type: none"> Modèle linéaire à effets mixtes sur les données transformées en log* essai bilatéral à la fois ITT et PP (car informera la différence possible dans WGV) Séparément pour récupérer, référé et en défaut <u>Effets fixes:</u> <ul style="list-style-type: none"> Intervention <u>Effets aléatoires :</u> <ul style="list-style-type: none"> site d'étude, équipe de recherche, identifiant du participant <u>Facteurs potentiels de confusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> poids à l'admission, MUAC d'admission, score WHZ d'admission, mois d'admission, 	Test d'interaction (seulement ITT): <ul style="list-style-type: none"> T-test (si normalement distribué, sinon Man Whitney ?) <u>Modificateurs d'effets potentiels</u> <ul style="list-style-type: none"> sexe catégorie d'âge à l'admission (<12mois/≥12mois), critères d'admission (PB, PTZ, PTZ et PB), retard de croissance à l'admission distance au CdS (<30min/≥30min), présence d'œdèmes bilatéraux épisode de morbidité au cours du traitement Visites manquées au cours du traitement → Si interaction : analyse en sous-groupe Modèle non ajusté

*Les données devraient être faussées vers la droite

12. Résultats programmatiques

Les performances du traitement de la sous- nutrition seront calculées ainsi :

Le dénominateur sera le nombre total d'enfants admis c-à-d l'ensemble des enfants enrôlés dans l'étude, et quel que soit leur mode de sortie - soit guéri, abandon, décès, non répondant, référé en UNTI, perdus de vue. Bien sûr le nombre total d'enfant enrôlés et le nombre total de sorties doivent être égaux.

- 1) Taux de Guérison selon les enfants enrôlés dans l'étude

Taux de guérison = nb de guéris/ nb total d'enfants admis

2) Taux de Guérison = $\frac{\text{nombre guéris}}{\text{nombre total d'enfants sortis}} = \frac{\text{nombre guéris}}{\text{nombre total d'enfants admis}}$

- a. Guérison selon OMS
- b. Guérison selon SPHERE
- c. Selon 1 seule visite et non 2 visites consécutives
- d. Guérison selon PB seul
- e. Guérison maintenue à +3m
- f. Guérison par rapport aux différentes catégories de sortie

3) Taux de Décès = $\frac{\text{nombre décès}}{\text{nombre total d'enfants sortis}} = \frac{\text{nombre décès}}{\text{nombre total d'enfants admis}}$

- a. Décès par rapport aux différentes catégories de sortie

4) Taux d'Abandon = $\frac{\text{nb abandons}}{\text{nombre total d'enfants sortis}}$

- a. Absent à 2 visites consécutives non confirmé par une visite à domicile,
- b. Absent à 2 visites consécutives et confirmé par une visite à domicile
- c. Abandon par rapport aux différentes catégories de sortie

5) Taux de Non-répondant = $\frac{\text{nb non répondant}}{\text{nombre total d'enfants sortis}}$

- a. Non répondant par rapport aux différentes catégories de sortie

6) Taux de Référence en UNTI = $\frac{\text{nb des référés}}{\text{nombre total d'enfants sortis}}$

- a. Pour cause médicale
- b. Pour poids stagnants ou perte de poids

7) Proportion de Perdus de vue == $\frac{\text{nb perdus de vue}}{\text{nombre total d'enfants admis}} \frac{\text{nb perdus de vue}}{\text{nombre total d'enfants sortis}}$

- a. Perdu de vue par rapport aux différentes catégories de sortie

Pour être déclaré **guéri**, chaque participant doit remplir les critères de guérison suivant sa catégorie d'admission : Un indice P-T $\geq -1,5$ z-score ou PB ≥ 125 mm, ou les deux, et absence d'œdèmes dans tous les cas, et ce lors de deux visites consécutives ou lors d'une seule visite consécutive.

Les catégories de Z score à la sortie seront calculées sur base des données d'admission et de sortie avec WHO anthro. Ainsi il sera possible d'obtenir le pourcentage de « guérison stricte » (indices recalculés a posteriori) et le pourcentage de « guérison dans la pratique courante » (déclarés comme tels par les ITs alors qu'ils ne l'étaient pas).

Les enfants qui ne récupèrent pas après 12 semaines de traitement sont déclarés non-répondants au traitement. Ceux-ci incluent les enfants qui ne répondent aux critères de récupération que pour la 1ère fois lors de la 12^{ème} visite.

Les échecs incluent les abandons confirmés, ce sont les enfants ayant manqué 2 visites consécutives, retrouvés vivants par les RECO et qui confirment avoir abandonné le traitement.

Lors de la visite médicale hebdomadaire, le motif de l'absence est demandé et les réponses classées en :

- 1) Raisons liées au traitement (Refus de continuer le traitement, rechute, référé, grève du personnel, jour de fête, autre)
- 2) Raisons liées à la capacité à venir aux visites (Accompagnant a voyagé, Accompagnant malade, UNTA inaccessible,)

Les perdus de vue sont les enfants ayant manqué 2 visites consécutives pour qui aucun contact n'a réussi à confirmer l'enfant si la vie. Dans une analyse de sensibilité sur les résultats programmatiques, les perdus de vue seront placés en premier avec les abandons, puis avec les malades pour voir si cela influence les différences potentielles entre les 2 groupes.

Tableau 5 : Analyse statistique suggérée pour les résultats programmatiques

Point final	Analyse primaire	Analyse supplémentaire
Résultats programmatiques : - guérison, - référencement, - abandon, - perdu de vue, - non-réponse, - décès	<u>Différence entre contrôle et intervention</u> <ul style="list-style-type: none"> • Modèle de régression logistique à effets mixtes • essai bilatéral • ITT • Séparément pour chaque résultat <u>Effets fixes:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention <u>Effets aléatoires :</u> <ul style="list-style-type: none"> - site d'étude, - équipe de recherche, - identifiant du participant <u>Facteurs potentiels de confusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> - poids à l'admission, - MUAC d'admission, - score WHZ d'admission, - durée de traitement 	<u>Test d'interaction (récupération uniquement) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Chi carré <u>Modificateurs d'effets potentiels :</u> <ul style="list-style-type: none"> - sexe, - catégorie d'âge à l'admission (<12mois/≥12mois), - critères d'admission (PB, PTZ, PTZ&PB), - indice de richesse (<moyenne/≥moyenne) - score HFIAS faible ou >= acceptable (2 catégories) - mois d'admission = août - présence d'œdèmes bilatéraux - épisode de morbidité au cours du traitement - Visites manquées au cours du traitement Si interaction : analyse en sous-groupe <u>Modèle non ajusté</u>
Raison du défaut - lié au traitement - liés aux capacités - lié à l'étude	<u>Différence entre contrôle et intervention</u> <ul style="list-style-type: none"> • Chi carré 	

13. Événements indésirables graves et maladies

Les événements indésirables graves (EIG) sont définis comme des complications médicales nécessitant l'hospitalisation des patients. En pratique, ils ne conduisent pas toujours au transfert des participants à l'UNTI.

Les EIG n'entraînant pas toujours le référencement en UNTI, et n'ayant pas été systématiquement enregistrés comme tels, il nous faut identifier « a posteriori » s'ils ont eu lieu, par l'analyse des données, même lorsque les enfants n'ont pas été référés à l'UNTI. Nous effectuerons l'identification des EIG à chaque visite hebdomadaire de la manière suivante :

- Pour l'apparition d'au moins un signe sérieux de complications médicales (fièvre, diarrhée, toux et vomissements) : une variable EIG par visite hebdomadaire a été créée et recodé tout signe sérieux en EIG_s1, EIG_s2, EIG_s3, etc afin d'évaluer comment ont évolué les signes cliniques évocateurs par rapport à ceux de la visite précédente.
- Pour l'augmentation/développement d'œdèmes nutritionnels : une variable oedema a été créée et recodée en + (léger), ++ (modéré) ou +++ (généralisé) en fonction de l'apparition des œdèmes ou une augmentation de leur intensité par rapport à la visite précédente
- Pour la perte de poids pendant 2 pesées consécutives : à chaque visite, nous vérifierons l'existence d'un gain de poids négatif entre t-1 et t, ainsi qu'entre t-2 et t-1, et ainsi de suite jusqu'à 12 visites complètes ;
- Pour la perte de poids de plus de 5% du poids corporel : à chaque visite nous vérifierons la présence d'une baisse du gain de poids de plus de 5% entre t-1 et t, puis entre t-2 et t-1, et ainsi de suite jusqu'à 12 visites complètes ;
- Pour poids stagnant pendant 3 pesées consécutives : à chaque visite nous vérifierons si (poids à t – poids à t-1) + (poids à t-1 – poids à t-2) < 100 grammes et pas de maladie

Les EIG seront en outre classés en :

- 1) **Complications médicales** : il s'agit de la diarrhée, vomissements, fièvre, toux ainsi que l'apparition d'œdèmes ou l'aggravation d'œdèmes. Pour chaque EIG, la fréquence a été précisée ;
- 2) **Perte de poids** définie comme une perte de poids $\geq 5\%$ sur 2 semaines sans maladie apparente expliquant cela (selon la catégorie de référence initiale 6)
- 3) **Poids stagnant** défini comme pas plus de 100 g de gain de poids sur 2 semaines sans maladie apparente expliquant cela.

Le type de symptômes ainsi que le nombre estimé de jours pendant lesquels l'enfant a présenté les symptômes sont enregistrés tel que rapporté par l'accompagnant à chaque visite hebdomadaire. Ainsi, la fréquence (à combien de visites une maladie a-t-elle été signalée au cours de la semaine écoulée) et le nombre total de jours de maladie pendant le traitement peuvent-ils être estimés et comparés. Seules les maladies signalées après l'admission à partir de la première visite de traitement seront prises en compte.

Tableau 6 : Analyse statistique suggérée pour les événements indésirables graves et les maladies

Point final	Analyse primaire	Analyse supplémentaire
Événements indésirables graves (impliquant ou non le référencement vers l'hôpital suite à détection de complications médicales)	<u>Différence entre contrôle et intervention</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Test du chi carré ● essai bilatéral ● ITT ● Séparément pour chaque catégorie principale de référencement (complication médicale, perte de poids et poids stagnant) ● Si différence du nombre total → séparément pour chaque catégorie 	<u>Tester l'interaction :</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Chi carré <u>Modificateurs d'effets potentiels :</u> <ul style="list-style-type: none"> - sexe - catégorie d'âge à l'admission (<12mois/≥12mois), - critères d'admission (PB, PTZ, PB & PTZ), - retard de croissance à l'admission - présence d'œdèmes bilatéraux - épisode de morbidité au cours du traitement - mois d'admission - Visites manquées au cours du traitement - score HFIAS faible ou \geq acceptable (2 catégories)
Fréquence des maladies (nombre de visites pour lesquelles une maladie est	<u>Différence entre contrôle et intervention</u>	Si différence constatée : analyse par maladie

Point final	Analyse primaire	Analyse supplémentaire
signalée au cours de la semaine écoulée)	<ul style="list-style-type: none"> • Test U de Man Whitney (car les données devraient être non normales, mais peut-être log-normales → test t ?) • essai bilatéral • ITT 	
Nombre de jours de maladie au cours du traitement (*nombre total)	<p>Différence entre contrôle et intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test U de Man Whitney (car les données devraient être non normales, mais peut-être log-normales → test t ?) • essai bilatéral • ITT 	Si différence constatée : analyse par maladie Il s'agira de définir le poids de chaque maladie (en nb de jours/sur total nb jours toutes maladies) et identifier les maladies les plus "pesantes" sur le traitement MAS comparé dans les deux bars de l'étude

*Nombre total : c'est la somme de nombre de jour pendant lequel l'enfant a fait la diarrhée, la fièvre, la toux et les vomissements

14. Taux de rechute

Le taux de rechute sera calculé parmi les enfants sortis guéris du traitement MAS initial au bout d'un suivi de 3 mois. Quatre points finaux possibles sont définis pour ces enfants :

- 1) Pas de rechute : guérison maintenue à +3 mois
- 2) Abandon au cours des 3 mois de suivi
- 3) A rechuté comme MAS à tout moment au cours de la période de suivi de 3 mois
- 4) A rechuté comme MAM à tout moment au cours de la période de 3 mois

La rechute MAS est définie comme un enfant présentant un $PTZ < -3$, et/ou un $PB < 115$ mm ou n'importe quel degré d'œdème bilatéral dans les trois mois après avoir été traité pour MAS et déclaré guéri.

La rechute MAM est définie comme présentant un $-3 \leq PTZ < -2$, et/ou un $115 \leq PB < 125$ mm et sans critères de MAS ($PTZ < -3$ et/ou $PB < 115$ mm et/ou œdèmes bilatéraux) dans les trois mois après avoir été traité pour malnutrition et déclaré guéri.

Tableau 7 : Analyse statistique suggérée pour le taux de rechute

Point final	Analyse primaire	Analyse supplémentaire
Rechute comme MAS	<p>Différence entre contrôle et intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyses de survie • essai bilatéral • ITT 	<p>Tester l'interaction :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test du chi carré (ou peut-être test exact de Fisher car très peu d'observations..) <p>Modificateurs d'effets potentiels :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sexe, - catégorie d'âge à l'admission (<12mois/>12mois), - critères d'admission (PB, PTZ, PTZ&PB), - présence d'œdèmes bilatéraux - épisode de morbidité au cours du traitement - Visites manquées au cours du traitement - score HFIAS faible ou \geq acceptable (2 catégories)

15. Durée de fonte des œdèmes

La durée de la fonte des œdèmes sera calculée en jours écoulés entre l'admission au programme de nutrition et la date de disparition complète des œdèmes des membres inférieurs pour les enfants admis avec œdèmes. La fonte des œdèmes doit commencer au 14^{ème} jour après le début du traitement et les œdèmes doivent disparaître complètement au 21^{ème} jour sinon c'est un échec du traitement.

Ne sont inclus que les cas des œdèmes bilatéraux détectés à l'admission. Les œdèmes développés au cours de la prise en charge sont considérés comme des complications médicales et les participants

correspondants sont référés en UNTI. Ces derniers cas ne sont pas pris en compte dans le calcul de la durée de fonte des œdèmes.

Tableau 8 : Suggestion d'analyse statistique pour la durée de la fonte d'œdèmes

Point final	Analyse primaire	Analyse supplémentaire
Durée du séjour	<p><u>Différence entre contrôle et intervention :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Modèle linéaire à effets mixtes sur les données transformées en log* ● essai bilatéral ● à la fois ITT et PP (car informera la différence possible dans WGV) ● Séparément pour récupérer, référé et en défaut <p><u>Effets fixes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention <p><u>Effets aléatoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - site d'étude, - équipe de recherche, - identifiant du participant <p><u>Facteurs potentiels de confusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poids à l'admission, - MUAC d'admission, - score WHZ d'admission, - , durée de traitement 	<p><u>Test d'interaction (seulement ITT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● T-test (si normalement distribué, sinon Man Whitney ?) <p><u>Modificateurs d'effets potentiels</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sexe - catégorie d'âge à l'admission (<12mois/≥12mois), - critères d'admission (PB, PTZ, PTZ&PB), - score HFIAS faible ou ≥ acceptable (2 catégories) - épisode de morbidité au cours du traitement - Visites manquées au cours du traitement - mois d'admission <p>→ Si interaction : analyse en sous-groupe</p> <p><u>Modèle non ajusté</u></p>

*Les données devraient être faussées vers la droite

Toutes les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel pour sera Stata version 17.0 (Stata Inc., USA).

16. Références bibliographiques

1. Unicef. Selon les estimations, 10,4 millions d'enfants en République démocratique du Congo, dans le nord-est du Nigéria, au Sahel central, au Soudan du Sud et au Yémen souffriront de malnutrition aiguë en 2021 [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.unicef.org/drcongo/communiqués-presse/enfants-malnutrition-aigüe-2021>
2. Headey D. Impacts of COVID-19 on childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *The Lancet*. 2020;396:3.
3. SOS Enfants. L'émaciation sévère : Une urgence passée sous silence qui menace la survie des enfants [Internet]. Unicef; 2022 mai [cité 24 juin 2022] p. 20. Disponible sur: <https://www.unicef.org/media/122336/file/UNICEF-CA-2022-Wasting-FR.pdf>
4. Fore HH, Dongyu Q, Beasley DM, Ghebreyesus TA. Child malnutrition and COVID-19: the time to act is now. *Lancet*. 2020;396(10250):517-8.
5. Garza C, Onis M. Rationale for developing a new international growth reference. *Food and Nutrition Bulletin*. 2004;25(1).
6. WHO. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A Joint Statement. Genève: WHO; 2009.
7. Ministère de la Santé / RDC. Protocole National Prise en charge de la Malnutrition Aigüe. Kinshasa, République Démocratique du Congo: Ministère de la Santé / RDC; 2016 p. 227.
8. Schoonees A, Lombard MJ, Musekiwa A, Nel E, Volmink J. Ready-to-use therapeutic food (RUTF) for home-based nutritional rehabilitation of severe acute malnutrition in children from six months to five years of age. *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 15 mai 2019 [cité 19 juin 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009000.pub3>
9. Collins S, Sadler K. Outpatient care for severely malnourished children in emergency relief programmes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 7 déc 2002;360(9348):1824-30.
10. Tadesse E, Berhane Y, Hjern A, Olsson P, Ekström EC. Perceptions of usage and unintended consequences of provision of ready-to-use therapeutic food for management of severe acute child malnutrition. A qualitative study in Southern Ethiopia. *Health Policy Plan*. déc 2015;30(10):1334-41.
11. James PT, Van den Briel N, Rozet A, Israël A, Fenn B, Navarro-Colorado C. Low-dose RUTF protocol and improved service delivery lead to good programme outcomes in the treatment of uncomplicated SAM: a programme report from Myanmar. *Matern Child Nutr*. oct 2015;11(4):859-69.
12. Bailey J, Opondo C, Lelijveld N, Marron B, Onyo P, Musyoki EN, et al. A simplified, combined protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6–59 months (ComPAS trial): A cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *Tumwine JK*, éditeur. *PLoS Med*. 9 juill 2020;17(7):e1003192.
13. Kangas ST, Salpéteur C, Nikiéma V, Talley L, Ritz C, Friis H, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: A randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *Persson LÅ*, éditeur. *PLoS Med*. 27 août 2019;16(8):e1002887.
14. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6–59 months in

- the Democratic Republic of the Congo (OptiMA-DRC): a non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Global Health*. avr 2022;10(4):e510-20.
15. Maust A, Koroma AS, Abla C, Molokwu N, Ryan KN, Singh L, et al. Severe and Moderate Acute Malnutrition Can Be Successfully Managed with an Integrated Protocol in Sierra Leone. *The Journal of Nutrition*. 1 nov 2015;145(11):2604-9.
 16. James PT, Van den Briel N, Rozet A, Israël A, Fenn B, Navarro-Colorado C. Low-dose RUTF protocol and improved service delivery lead to good programme outcomes in the treatment of uncomplicated SAM: a programme report from Myanmar. *Matern Child Nutr*. oct 2015;11(4):859-69.
 17. Kangas ST, Kaestel P, Salpéteur C, Nikièma V, Talley L, Briend A, et al. Body composition during outpatient treatment of severe acute malnutrition: Results from a randomised trial testing different doses of ready-to-use therapeutic foods. *Clinical Nutrition*. nov 2020;39(11):3426-33.
 18. en-net | Urgent: Weight for Height Z-scores: Unisex Z-score table used in West African countries vs. calculated Z score values [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.en-net.org/question/1826.aspx>
 19. Harvard Catalyst. DATA AND SAFETY MONITORING GUIDANCE [Internet]. Harvard Clinical and Translational Science Center; 2020 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: https://catalyst.harvard.edu/wp-content/uploads/regulatory/DSMB-P_Guidance.pdf
 20. Wiens BL. Choosing an equivalence limit for noninferiority or equivalence studies. *Control Clin Trials*. févr 2002;23(1):2-14.
 21. E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials. 2006;30.
 22. Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials. *JAMA*. 8 mars 2006;295(10):1147.
 23. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *Journal of Hepatology*. 2007;8.

Documents de référence de l'essai clinique et liens vers ces documents

- Protocole
- Questionnaires
- Guide des Pratiques Standards (GPS) EFRAMAS
- Plan de Gestion des données EFRAMAS
- Fichiers Stata de syntaxe (do files)