

Méthodes d'évaluation en phase IV de l'efficacité de la lutte antivectorielle : l'exemple d'une étude cas-témoin de l'impact des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action après leur déploiement au Bénin

Rogier C¹, Henry MC², Luxemburger C³

1. Unité de recherche en biologie et épidémiologie parasitaires, Equipe 7 «Maladies émergentes et moustiques», Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes, URMITE, UMR6236, Institut de recherche biomédicale des armées, Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Allée du Médecin colonel Jamot, Parc du Pharo, BP60109, 13262 Marseille cedex 07, France.

2. IRD/CREC, Cotonou, Bénin.

3. Epidémiologie, Affaires Scientifiques et Médicales Globales, sanofi pasteur, Lyon, France.

Med Trop 2009 ; 69 : 195-202

RÉSUMÉ • Les mesures de lutte antivectorielle font partie des stratégies intégrées de contrôle du paludisme. Après avoir été évaluées en phase III dans des études pilotes, les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MIILD) sont actuellement distribuées dans de nombreuses régions endémiques. Leur efficacité doit être vérifiée dans leurs conditions réelles d'utilisation. Dans ce contexte, il n'est éthiquement pas acceptable d'utiliser une cohorte d'individus non exposés comme groupe contrôle. Pour surmonter cette limitation, une étude cas-témoin a été menée pour évaluer l'efficacité des MIILD mises en place dans une zone d'endémie du Sud du Bénin contre les accès palustres à *Plasmodium falciparum*. Pendant une période de 4 mois (juillet - octobre 2008), 35 accès palustres simples ont été diagnostiqués (fièvre + densité parasitaire \geq 3000 formes asexuées de *P. falciparum* / μ L) chez des enfants de moins de 5 ans de 6 villages du district sanitaire de Kpomassè Tori Bossito Ouidah. Dans ces 6 villages, 181 enfants ont été tirés au sort et leur parents ont été interrogés à leur domicile (en même temps que les parents des cas). Parmi eux, 115 n'avaient pas été fébriles pendant la période d'étude et ont été considérés comme témoins. La proportion des enfants ayant constamment dormi sous MIILD pendant la période d'étude était de 46% chez les cas et de 71% chez les témoins (OR=0,32, IC95%:0,15-0,71). Les MIILD conféraient donc une protection significative de 68% (IC95% : 29%-85%). L'efficacité des mesures de lutte antivectorielle peut être évaluée après leur distribution dans les communautés par des études cas-témoins. Les limites de cette méthodologie sont discutées.

MOTS-CLÉS • Paludisme. Lutte antivectorielle. Moustiquaire. Evaluation. Efficacité. Etude cas-témoins.

METHODS FOR THE PHASE IV EVALUATION OF MALARIA VECTOR CONTROL INTERVENTIONS : A CASE-CONTROL STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF LONG LASTING IMPREGNATED BED NETS AFTER THEIR DEPLOYMENT IN BENIN

ABSTRACT • Vector-control measures are a component of integrated malaria control strategies. After evaluation in phase III pilot studies, these measures are currently being deployed in many endemic malaria zones. Their effectiveness must be evaluated under actual conditions of use but it is not ethically acceptable to use unexposed individuals for control groups. In an attempt to overcome this problem, a case-control study was undertaken to evaluate the effectiveness of long-lasting insecticide treated mosquito nets (LLITN) against clinical malaria attacks due to *Plasmodium falciparum* in an endemic area of southern Benin. During a 4-month period (July to October 2008), 35 clinically documented cases of uncomplicated malaria (fever + parasite density $>$ 3000/ μ L) were diagnosed in children less than 5 years old from 6 villages in the Tori Bossito medical district. The parents of these children were interviewed at the same time as the parents of 181 children randomly selected from the same 6 villages. A total of 115 of the randomly selected children who had not been feverish during study period were used as controls. The proportion of children having consistently slept under LLITN throughout the study period was 46% in the case group and 71% in the control group (OR=0.32, 95%CI :0.15-0.71). These data show that the LLITN provided a significant level of protection, i.e., 68% (IC95%: 29%-85%). This case-control study shows that vector control measures can be effectively evaluated after deployment in population. The limitations of this methodology are discussed.

KEY WORDS • Malaria. Vector control. Bed-nets. Evaluation. Effectiveness. Case-control study.

Les mesures de lutte antivectorielle comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MIILD) ou les aspersions intradomestiques rémanentes (AID) font partie des stratégies intégrées de contrôle du paludisme. Elles font appel à des pesticides sous différentes formulations qui doivent normalement être évalués de façon indépendante des fournisseurs dans le cadre du WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES) (1). Ce processus implique trois phases d'évaluation et d'essai. L'évaluation des produits techniques ou de leurs formulations pour leur efficacité et leur persistance est effectuée en phase I sur des colonies de moustiques élevés en laboratoire et en phase II sur des populations de moustiques sauvages, sur le terrain, à petite échelle, dans des maisons individuelles ou des cases expérimentales, dans des conditions optimales. L'objectif de

cette deuxième phase est de déterminer les doses d'application efficaces, d'étudier la persistance du produit et de commencer à évaluer les effets nocifs du produit sur les opérateurs et les dormeurs qui servent d'appât aux moustiques. Les études de phase III servent à évaluer l'efficacité « théorique » (efficacy en anglais), parfois l'efficacité « réelle » (effectiveness en anglais), d'un produit ou d'une méthode de lutte antivectorielle contre le paludisme, i.e. son impact épidémiologique, sur une population exposée à sa transmission, dans le cadre d'études pilotes. Les conditions expérimentales en phase III peuvent différer sensiblement des conditions de mise en place des interventions dans le cadre des programmes de lutte. La qualité des interventions peut diminuer en phase de généralisation à cause de l'implication d'équipes plus nombreuses moins bien formées ou moins étroitement supervisées. L'acceptation des interventions par les populations peut être moins bonne car elles ne sont plus spécifiquement sélectionnées pour leur participation à une étude

• Correspondance : christophe.rogier@wanadoo.fr

ou parce qu'elles sont moins bien sensibilisées. Les populations d'anophèles vecteurs peuvent être plus résistantes aux insecticides ou avoir des comportements différents que celles des zones où ont été effectuées les études pilotes. Il existe donc de nombreuses raisons pour que l'efficacité des interventions de lutte antivectorielle mises en place en conditions réelles d'utilisation soit moins bonne qu'en phase III. Cela justifie de continuer à évaluer leur efficacité après leur mise en place. Il s'agit des études de phase IV. Dans ce contexte, il n'est a priori éthiquement pas acceptable d'utiliser une cohorte d'individus non exposés comme groupe contrôle. L'évaluation ne peut donc généralement pas être effectuée par comparaison de groupes bénéficiant et ne bénéficiant pas a priori de l'intervention, sauf à la phase initiale de la mise en place si les moyens logistiques disponibles ne permettent pas d'atteindre en une seule fois toute la population cible. Dans ce dernier cas, il est possible de tirer au sort les zones recevant en premier la nouvelle intervention et d'évaluer son efficacité en comparant ces zones à celles qui ne l'ont pas encore reçue (évaluation pendant un déploiement séquentiel). Dans les autres situations et à distance de la mise en place, l'évaluation doit reposer sur d'autres approches éthiquement acceptables.

Des études observationnelles comme les cas-témoins ont été proposées pour évaluer l'efficacité de vaccins après leur distribution, y compris pendant des épidémies (2). Dans la présente étude, l'objectif était d'essayer d'utiliser ces méthodologies pour évaluer l'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MIILD) contre le paludisme clinique dans une zone d'endémie palustre du sud du Bénin où elles avaient été mises en place. La présence dans la zone d'étude d'une équipe de recherche du projet REFS permettait d'assurer un diagnostic parasito-clinique des accès palustres à *P. falciparum* et de connaître les effectifs des populations humaines couvertes dans chaque village par le système de santé.

Matériel et méthodes

La période d'étude était de juillet à octobre 2008 et les interrogatoires ont été effectués le 30 octobre 2008 chez les enfants de moins de 5 ans de six villages du district sanitaire de Kpomassé Tori Bossito Ouidah par les étudiants du « Cours d'évaluation épidémiologique de la lutte antivectorielle contre le Paludisme » organisé à l'Institut Régional de Santé Publique de Ouidah (IRSP) par l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées de Marseille en collaboration avec le Centre de Recherche Entomologique de Cotonou, la Faculté des Sciences de la Santé et l'IRSP. Le nombre d'enfants de moins de 5 ans vivant dans les villages était respectivement 168, 99, 94, 74, 81 et 104, à Ayidohoué (AYI), Hekandji (HEK), Manguevie (MAN), Todo (TOB), Tokoli (TOK) et Wanho (WAN) (total 620).

De juillet à octobre 2008, les accès palustres à *P. falciparum* ont été diagnostiqués chez les enfants de ces villages consultant à la structure sanitaire de référence par l'association de manifestations de fièvre (hyperthermie > 37,5°C, sensation de corps chaud ou histoire de fièvre depuis moins de 24 heures) et d'une densité parasitaire estimée sur goutte épaisse colorée au Giemsa à 3000 formes asexuées de *P. falciparum* par microlitre de sang ou plus (3). Ces enfants étaient les cas.

Les témoins étaient des enfants de moins de 5 ans recrutés par cheminement aléatoire dans les six villages et n'ayant pas été fébriles pendant la période d'étude (juillet - octobre 2008). Parmi

les témoins recrutés en population, un témoin a été apparié avec chaque cas sur la proximité de leur résidence.

Les parents ou tuteurs des enfants cas et témoins ont été interrogés le même jour par la même équipe à l'aide du même questionnaire sur la présence de moustiquaires dans la maisonnée, de son imprégnation par insecticide, sur le lieu ou les conditions de son acquisition (distribution de masse, dispensaire, organisation non gouvernementale, pharmacie, marché), sur le fait que l'enfant ait dormi sous une MIILD la veille de l'enquête et au cours des 4 mois précédents (toujours, souvent, peu souvent, jamais), sur le coucher la veille (juste à la tombée de la nuit, entre la tombée de la nuit et 22h, tard après 22h), sur la pulvérisation d'insecticide sur les murs de la maison et dans la chambre de l'enfant, sur l'utilisation d'insecticide en bombe aérosol la veille et au cours des 4 derniers mois, sur la prise par l'enfant d'un médicament pour prévenir le paludisme au cours des 4 derniers mois et sur la nature de ce médicament (médicament traditionnel ou moderne, molécule antipaludique utilisée).

La formule du calcul du nombre d'individus nécessaires à une étude cas-témoins est la suivante : $n = [pq(1+1/c)(\epsilon_{\alpha} + \epsilon_{2\beta})^2 / (p_0 - p_1)^2]$ où n est le nombre de cas, p la proportion d'individus exposés dans l'ensemble de l'échantillon, i.e. $p = (p_1 + c p_0) / (1 + c)$, $q = 1 - p$, c le nombre de témoins par cas, p_0 la proportion d'exposés parmi les témoins et p_1 la proportion d'exposés parmi les cas. Dans ces conditions, $OR = [p_1(1-p_0)] / [p_0(1-p_1)]$. Avec une correction de continuité n' , le nombre de cas, est calculé par la formule suivante : $n' = (n/4) * [1 + (1 + 4/(n * |p_0 - p_1|))^{0.5}]^2$. Le tableau II donne différents effectifs calculés avec cette formule.

Dans la présente étude, le calcul des effectifs nécessaires a été contraint par le nombre de cas disponibles ($n=35$). Avec une puissance de 80 %, un risque alpha de 5 % pour un test unilatéral, une efficacité attendue des MIILD de 66 % ($OR=0,33$) avec un taux de prévalence des enfants exposés à l'intervention de 50 % chez les cas et de 75 % chez les témoins et 3 témoins par cas, il était nécessaire de disposer de 36 cas et de 108 témoins. Comme on s'attendait à une proportion d'enfants ayant été fébriles au cours des 4 mois d'étude de l'ordre de 40 %, il était nécessaire de tirer au sort environ 180 enfants, soit un taux de sondage d'environ 29 % de la population des enfants de moins de 5 ans des villages participant à l'étude. Le nombre d'enfants à tirer au sort

Tableau I. Analyse des études cas témoins : estimation des odds ratio (OR) et de leurs intervalles de confiance (IC95 %), tests statistiques.

1a : Cas & témoins non appariés	Cas	Témoins
Avec intervention	a	b
Sans intervention	c	d
$OR = ad / bc$ $IC95\% = OR * \exp[\pm 1,96(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)^{0.5}]$ Test du Chi-carré de Mantel-Haenszel ($Chi2_{MH}$) $Chi2_{MH} = [(a*d) - (b*c)]^2 * (T-1) / [(a+b)*(c+d)*(a+c)*(b+d)]$ à 1 d.d.l. avec $T=a+b+c+d$ Significatif avec $p < 0,05$ si $Chi2_{MH} > 3,84$		
1b : Cas & témoins appariés	Témoins avec intervention	Témoins sans intervention
Cas avec intervention	l	p
Cas sans intervention	k	q
$OR = p/k$ $IC95\% = \exp[\pm 1,96((p+k)/(p*k))^{0.5}]$ Test du Chi-carré de Mac Nemar ($Chi2_{McN}$) Si $p+k > 9$: $Chi2_{McN} = (p-k)^2 / (p+k)$ à 1 degré de liberté Si $p+k < 10$: $Chi2_{McN}$ (avec correction de Yates) = $(p-k -1)^2 / (p+k)$ à 1 d.d.l. Significatif avec $p < 0,05$ si $Chi2_{McN} > 3,84$		

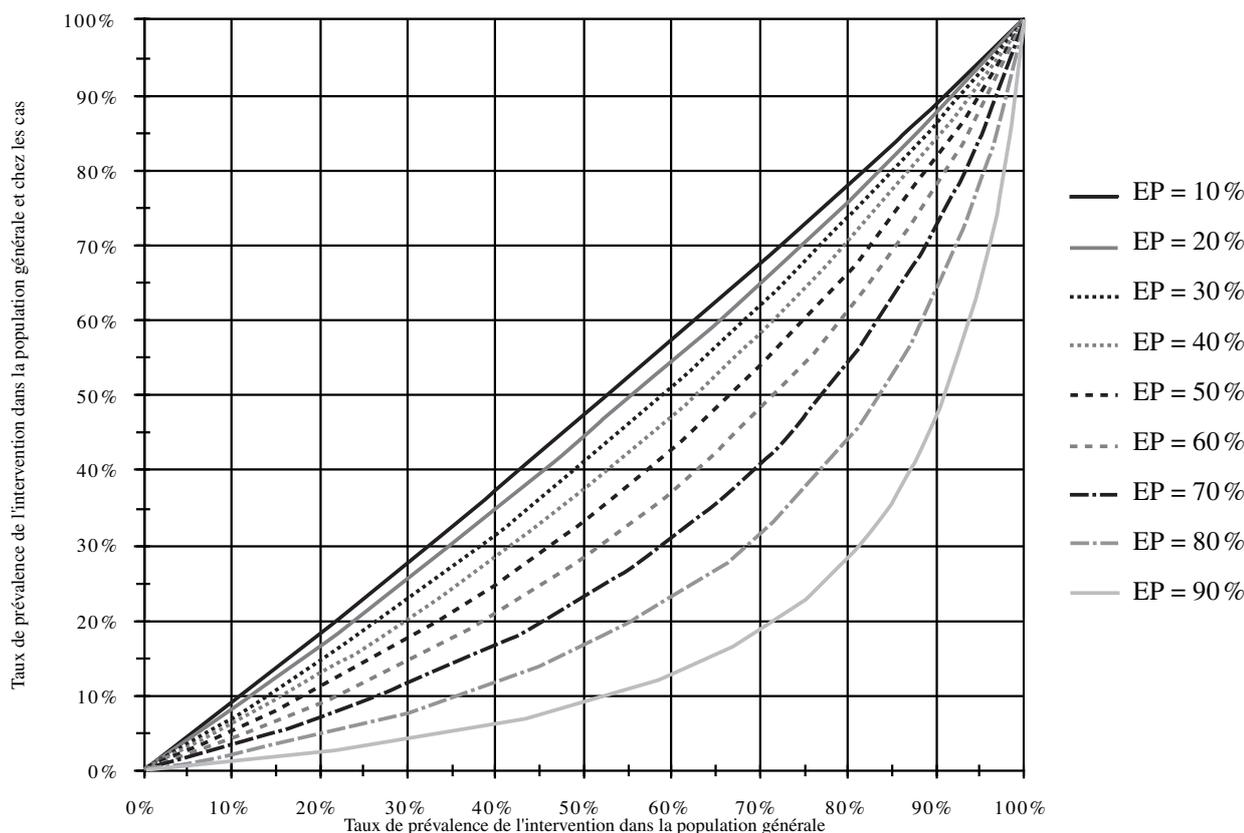


Figure 1. Taux de prévalence de l'intervention dans la population générale et chez les cas, selon son efficacité protectrice (EP), inspirée de (2).

dans chaque village a été déterminé en appliquant le même taux de sondage (29 %) aux effectifs de chaque village, soit respectivement 49, 29, 27, 21, 23 et 30 à AYI, HEK, MAN, TOB, TOK et WAN (total = 180).

Les données ont été saisies et vérifiées sur tableur Excel puis analysées à l'aide du logiciel STATA V9.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Les comparaisons de proportions ont initialement été testées par le test exact de Fisher. La force d'association entre le statut clinique (*i.e.* le fait d'être cas, variable dépendante) et les variables explicatives a été estimée par le rapport de cotes (odds-ratio, OR) et son intervalle de confiance par la méthode semi-exacte (Tableau Ia) considérant que les observations effectuées chez les cas et les témoins d'un même village étaient indépendantes.

Pour tenir compte de l'interdépendance éventuelle des données obtenues dans chacun des villages (*i.e.* «effet village»), des modèles de régression logistique uni et multi-variés ont été ajustés par la méthode des équations d'estimations généralisées (GEE) en considérant une matrice de corrélation «échangeable» entre observations effectuées dans un même village, *i.e.* une corrélation constante intra-village (4, 5). Cette méthode permet une estimation robuste des intervalles de confiance des OR et des tests d'inférence. Toutes les variables associées au statut clinique des enfants (cas ou témoins) avec une valeur du niveau de signification inférieur à 0,25 ont été incluses dans un modèle initial et conservées dans le modèle si leur degré de signification était inférieur à 0,05 (seuil de significativité) en analyse multivariée.

Les ORs ont aussi été estimés par analyse appariée en utilisant des paires constituées de chaque cas et du témoin qui habitait le plus près de sa résidence (Tableau Ib).

L'efficacité protectrice et son intervalle de confiance sont normalement calculés à partir du risque relatif (RR) par la formule $EP = 1 - RR$. Le RR peut être estimé à partir de l'OR et du taux de prévalence de la maladie dans la population générale (TxPr) par la formule : $RR = OR / [(1 - TxPr) + OR * TxPr]$. Ainsi, lorsque $TxPr < 5\%$, l'OR est une approximation acceptable du RR. L'OR étant estimé dans les études cas-témoins appariées et non appariées, l'efficacité protectrice et son intervalle de confiance ont été calculés à partir des OR par la formule $EP = 1 - OR$.

Au cours d'études de dépistage systématique (screening studies), il est aussi possible d'estimer par calcul ou graphiquement (Fig. 1) l'efficacité protectrice EP à partir du taux de prévalence de la population exposée à l'intervention (*i.e.* taux de couverture, TxCv) et la proportion de cas exposée à intervention (TxCvCas)(6). Dans la présente étude la formule suivante a été utilisée :

$$EP = (TxCv - TxCvCas) / [TxCv (1 - TxCvCas)].$$

Les travaux de recherche effectués dans les villages de l'étude ont été autorisés par le comité national provisoire d'éthique pour la recherche en santé du Bénin. Les parents ou tuteurs des enfants participants ont donné leur accord informé pour participer à cette étude.

Résultats

Population étudiée

De juillet à octobre 2008, 35 cas de paludisme ont été diagnostiqués chez les enfants de moins de 5 ans des six villages participant à l'étude. Les parents de tous les cas ont été interrogés (le même

Tableau II. Nombres de cas nécessaires pour les études cas témoins en fonction de la proportion d'exposés parmi les témoins (p_0) et parmi les cas (p_1), de l'odds ratio (OR), de la puissance de l'analyse et du nombre de témoins par cas.

P_0	P_1	OR	Puissance (1- β) à 80% ($\epsilon_{2\beta}=0,84$) Risque α unilatéral à 5% ($\epsilon^\alpha = 1,645$)				Puissance (1- β) à 90% ($\epsilon_{2\beta}=1,28$) Risque α unilatéral à 5% ($\epsilon^\alpha = 1,645$)			
			Nombre de témoins par cas				Nombre de témoins par cas			
			1	2	3	4	1	2	3	4
60,0%	23,1%	0,20	27	22	20	19	36	29	26	25
60,0%	31,0%	0,30	43	34	31	29	57	45	41	38
60,0%	37,5%	0,40	70	54	49	46	93	72	65	61
60,0%	42,9%	0,50	116	90	80	76	157	120	107	101
60,0%	47,4%	0,60	208	159	142	134	283	214	191	179
60,0%	51,2%	0,70	418	317	283	266	571	431	384	360
70,0%	31,8%	0,20	26	20	18	17	34	27	24	22
70,0%	41,2%	0,30	43	33	30	28	58	44	39	36
70,0%	48,3%	0,40	72	55	49	46	97	73	64	60
70,0%	53,8%	0,50	124	93	83	78	167	125	110	103
70,0%	58,3%	0,60	226	169	150	141	306	228	202	189
70,0%	62,0%	0,70	461	345	307	287	629	469	415	388
75,0%	37,5%	0,20	27	20	18	17	35	26	23	22
75,0%	47,4%	0,30	45	34	30	28	60	45	39	37
75,0%	54,5%	0,40	77	57	51	47	103	76	67	62
75,0%	60,0%	0,50	134	99	88	82	180	133	117	109
75,0%	64,3%	0,60	246	183	162	151	334	247	217	203
75,0%	67,7%	0,70	507	377	334	312	692	512	452	422
80,0%	44,4%	0,20	28	21	19	17	37	27	24	22
80,0%	54,5%	0,30	50	37	32	30	66	48	42	39
80,0%	61,5%	0,40	86	63	55	51	115	83	73	67
80,0%	66,7%	0,50	151	111	97	91	203	148	129	120
80,0%	70,6%	0,60	281	207	182	170	381	279	245	227
80,0%	73,7%	0,70	583	431	381	355	795	586	516	480
90,0%	64,3%	0,20	40	28	24	22	53	37	31	28
90,0%	73,0%	0,30	76	53	46	42	101	70	59	54
90,0%	78,3%	0,40	136	97	84	77	183	128	110	100
90,0%	81,8%	0,50	247	177	154	142	334	237	204	188
90,0%	84,4%	0,60	471	341	298	276	640	460	399	369
90,0%	86,3%	0,70	997	729	639	594	1361	990	865	803

Pour une Puissance (1- β) à 80%, un risque α unilatéral à 5% (seuil de significativité), une efficacité protectrice de 60% (OR=0,40), une proportion de témoins exposés à l'intervention de 75% et 3 témoins par cas, il est nécessaire de recruter 51 cas et 153 témoins (204 individus au total).

Le test est a priori unilatéral car il s'agit d'évaluer une intervention préventive qui n'est pas susceptible d'augmenter l'incidence des cas.

jour que ceux des témoins). Au total 181 enfants âgés de moins de 5 ans habitant les six villages de l'étude (respectivement 17, 11, 3, 8, 17 et 10 à AYI, HEK, MAN, TOB, TOK et WAN) ont été choisis aléatoirement et leurs parents ont été interrogés au cours de la période d'étude. 116 (64%) de ces enfants avaient dormi toutes les nuits sous une MIILD, 66 (36%) avaient eu de la fièvre, dont 27 (15%) avaient consulté dans une structure sanitaire et 56 (31%) avaient pris un traitement moderne. Au final, 115 enfants n'ayant pas été fébriles pendant la période d'étude ont été considérés comme témoins.

Les nombres d'enfants cas et témoins sont présentés par village et en fonction des données d'interrogatoire dans le tableau III. La proportion d'enfants avec une MII présente dans le ménage était de 97% chez les cas comme chez les témoins.

Facteurs associés au statut clinique

En analyse univariée et en analyse multivariée, seule l'utilisation permanente («toujours») d'une MIILD pendant la période d'étude de 4 mois était significativement plus fréquente chez les témoins (71%, 82/115) que chez les cas (46%, 16/35), avec un OR=0,32 (IC95% : 0,15-0,71, p=0,005) estimé par régression logistique (GEE).

En considérant comme indépendantes les observations effectuées chez les enfants d'un même village, l'OR estimé par la

formule du tableau I était OR=0,34 (IC95% : 0,16-0,74; Chi-2 de Mantel-Haenszel = 7,70, p=0,005).

Les cas et les témoins ne différaient pas significativement (test exact de Fisher ou régression logistique par GEE) pour la présence de moustiquaires dans les ménages, les heures de coucher, la pulvérisation d'insecticide intra domiciliaire, l'utilisation d'insecticide en bombe aérosol, l'utilisation de médicaments en prophylaxie antipaludique, qu'ils soient traditionnels ou modernes.

Parmi les 35 paires de cas et de témoins appariés sur leur lieu d'habitation, il y avait 14 et 6 paires concordantes avec et sans utilisation permanente de MIILD pendant la période d'étude, 2 paires discordantes avec témoin sans et cas avec utilisation permanente de MIILD et 13 paires discordantes avec témoin avec et cas sans utilisation permanente de MIILD. L'OR était de 0,154 (IC95% 0,035-0,68; Chi-2 de Mac Nemar = 8,06; p=0,004; formule du tableau Ib).

Estimation de l'efficacité protectrice

Sur les 360 enfants de la zone d'étude, 35 ont été identifiés comme des cas. La proportion de cas confirmés était donc de 35/620 = 5,6%. En considérant un taux de prévalence des cas de 5,6% parmi ces enfants, les RR calculés à partir des OR étaient respectivement RR=0,335 (IC95% : 0,15-0,72) et RR=0,352 (IC95% : 0,16-0,75) avec le modèle logistique (GEE) ou la formule du

tableau I. L'efficacité protectrice des MILD était donc estimée à 66 % (IC95 % : 28 %-85 %) et à 65 % (IC95 % : 25 %-84 %) à partir de l'OR estimé en GEE par le modèle logistique et en ne tenant pas compte de l'agrégation des données (formule du tableau I). En ne tenant pas compte de la proportion des cas parmi les enfants et en considérant que les OR étaient des approximations acceptables des RR, les efficacités protectrices auraient été respectivement estimées à 68 % et 66 % à partir des OR du modèle logistique (GEE) et de la formule du tableau I.

Si on avait fait l'hypothèse que tous les enfants ayant eu une fièvre pendant la période d'étude avaient eu un accès palustre, la proportion de cas aurait été de 36,5 % (66/181). Les estimations des RR tenant compte de cette proportion de cas auraient été respectivement RR=0,43 (IC95 % : 0,21-0,79) et RR=0,45 (IC95 % : 0,22-0,82) avec le modèle logistique (GEE) ou la formule du tableau I, et les efficacités protectrices auraient été estimées respectivement à EP=57 % (IC95 % : 20 %-79 %) et EP=55 % (IC95 % : 18 %-78 %).

En utilisant l'estimation de l'OR par analyse appariée, l'efficacité protectrice aurait été estimée respectivement à 85 % (IC95 % : 32 %-96 %) et à 84 % (IC95 % : 31 %-96 %), sans et avec prise en compte de la proportion de cas dans la population des enfants.

Avec $TxCvCas = 46\%$ (16/35) et $TxCv = 64\%$ (116/181) de taux de couverture d'une utilisation permanente des MILD au cours des 4 mois d'étude estimés respectivement chez les cas et l'ensemble des enfants recrutés en population, l'efficacité protectrice pouvait être directement estimée à EP=53 % ($EP = (TxCv - TxCvCas) / [TxCv (1 - TxCvCas)]$).

Discussion

Evaluation de l'efficacité des interventions antivectorielles : intérêt et limites des approches expérimentales

L'efficacité d'une intervention doit d'abord être évaluée dans le cadre d'essais randomisés dans des conditions optimales (efficacy) où les cas de paludisme sont parfaitement identifiés sur la base de critères parasitologiques et cliniques, de préférence recherchés activement en population ou passivement dans des structures sanitaires, et où les groupes exposés et non exposés à l'intervention (constitués par randomisation) ne diffèrent que par la méthode de lutte testée. En particulier, les groupes ont la même exposition au paludisme. En ce qui concerne la lutte antivectorielle, les mesures ayant un impact sur les populations d'anophèles peuvent avoir un effet sur l'ensemble des individus d'une zone, qu'ils appliquent ou pas la mesure de lutte. Il s'agit d'un effet de groupe. Le schéma d'étude doit donc tenir compte de cet effet et la randomisation doit être effectuée au niveau des groupes de personnes, plutôt qu'à celui des individus, en s'assurant que la distance entre les groupes permet d'éviter une «contamination» de l'effet de l'intervention des groupes exposés aux groupes non-exposés. Le taux d'incidence du paludisme est mesuré dans les groupes exposés et non exposés, le risque relatif et la fraction attribuable associés à l'intervention peuvent être directement calculés. Ce type d'étude (*i.e.* essai contrôlé randomisé) a une validité interne très forte et contrôle tout biais de confusion. Il a par contre une validité externe limitée car la population d'étude et les conditions de mise en œuvre de l'intervention ne sont pas représentatives de la population générale et des conditions de mise en œuvre dans le cadre de programmes de santé publique. Il est par ailleurs très coûteux et nécessite des personnels hautement qualifiés.

Conditions d'évaluation épidémiologique de l'efficacité des interventions antivectorielles

En dehors de l'approche expérimentale qui implique des populations et des conditions d'intervention non représentatives, les études observationnelles peuvent être plus représentatives et avoir une validité externe élevée mais ne peuvent jamais contrôler les biais comme le font les essais randomisés. En particulier, elles ne permettent pas d'être assuré que le niveau de transmission du paludisme soit identique chez les individus avec et sans l'intervention : elles ont donc une validité interne plus faible. Elles sont utilisées en phase IV, *i.e.* après la mise en place des interventions en population générale, pour évaluer leur efficacité dans les conditions réelles (effectiveness).

La qualité de l'évaluation de l'efficacité protectrice au cours d'études épidémiologiques observationnelles dépend de quatre facteurs majeurs (2) :

- *Une définition unique et spécifique des cas*

La définition des cas doit être uniforme sur l'ensemble de l'étude et être la plus spécifique possible. La spécificité importe en effet plus que la sensibilité pour assurer une bonne puissance à l'analyse statistique car le classement par erreur d'autres maladies parmi les cas diminue rapidement l'estimation de l'efficacité protectrice (7). Pour le paludisme clinique, la définition doit être clinique et parasitologique c'est à dire avec une densité parasitaire supérieure à un seuil adapté à l'immunité (*i.e.* l'âge) des individus et à l'endémicité locale du paludisme.

- *Détection et recrutement des cas indépendants de l'intervention*

La détection des cas *i.e.* les efforts de recherche des cas et la facilité d'accès au diagnostic, doit être égale parmi les individus exposés et les individus non exposés à l'intervention. Si les cas sont recrutés passivement, dans une structure sanitaire, et que les individus qui sont exposés à l'intervention sont aussi ceux qui sont le plus fréquemment vus en consultation, l'estimation de l'efficacité protectrice peut alors être sous-évaluée (7). Inversement, si l'intervention limite la gravité et donc la détectabilité des manifestations cliniques sans en diminuer le nombre ou si on porte plus facilement le diagnostic chez ceux qui sont connus pour ne pas bénéficier de l'intervention, alors son efficacité peut être surévaluée. Les effets de ce type de biais sont difficiles à prévoir. De ce point de vue la recherche active des cas en population, *i.e.* par le porte à porte, permet de les limiter.

- *Mesure exacte et précise de l'exposition à l'intervention.*

L'exposition à l'intervention doit être déterminée avec exactitude. Il faut, de préférence, vérifier *de visu* les déclarations des individus sur la disponibilité et l'utilisation des mesures de protection évaluées. Si la période d'étude est courte et récente, les biais de mémorisation peuvent être limités, si elle est plus longue et plus ancienne, les biais de mémorisation peuvent être importants. Plus le niveau d'exposition à l'intervention est mesuré précisément et avec exactitude, meilleure est l'évaluation de son efficacité. Cette mesure doit être identique chez les cas et chez les témoins. Pour cela, il faut utiliser un questionnaire standardisé et validé et il est préférable que l'enquêteur ne connaisse pas le statut (cas ou témoin) de l'individu lorsqu'il collecte les informations sur l'intervention. L'interrogatoire surévalue généralement le taux de couverture de l'intervention tandis que l'observation directe la sous-évalue. L'examen des moustiquaires dans l'intimité des chambres peut poser des problèmes d'acceptabilité.

• *Exposition égale à la transmission et à la maladie*

Les individus ayant reçu et ceux n'ayant pas reçu l'intervention doivent avoir, «en moyenne», une même exposition au paludisme. Etant donné l'hétérogénéité spatio-temporelle de la transmission du paludisme et de l'accès aux antipaludiques (facteurs de confusion potentiels), l'égalité d'exposition au paludisme ne peut être individuelle. Si les individus les plus exposés au paludisme sont aussi ceux qui ont le plus de chance d'être exposés à l'intervention, l'efficacité protectrice est alors sous-évaluée.

Les facteurs de confusion sont des facteurs associés de façon indépendante au critère d'évaluation (*e.g.* accès palustres) et à l'intervention. Ce peut être le cas, par exemple, de l'accès aux soins et aux traitements antipaludiques : ceux qui ont le plus de facilités pour se traiter sont moins atteints par le paludisme et peuvent aussi être ceux qui manifestent spontanément le plus d'intérêt pour les mesures de prévention comme celle qui est étudiée. Les facteurs de confusion sont strictement contrôlés dans les essais randomisés car ils sont également répartis dans les groupes avec et sans intervention. Ce n'est pas le cas dans les études épidémiologiques observationnelles. S'ils ne sont pas pris en compte, les facteurs de confusion peuvent entraîner une sous- ou une surévaluation de l'efficacité protectrice, dans un sens et d'une ampleur difficile à prédire.

Etude de cohorte observationnelle : intérêts et limites

L'évaluation de l'intervention peut être menée dans des études de cohortes. Il s'agit de suivre des individus exposés et des individus non exposés à l'intervention et de comparer les taux d'incidence du paludisme dans les deux groupes. Ce schéma d'étude n'est envisageable que si le taux de couverture de l'intervention n'est pas trop élevé et l'exposition au paludisme identique chez les individus avec et sans intervention. Comme dans les essais randomisés, ce type d'étude permet d'estimer les taux d'incidence du paludisme avec et sans intervention, le risque relatif et la fraction attribuable. Contrairement aux essais randomisés, l'intervention n'est pas attribuée activement. En conséquence, lorsque l'exposition à l'intervention dépend de facteurs associés au paludisme, l'estimation de son efficacité peut être biaisée (biais de confusion). Par ailleurs, l'étude peut être longue et coûteuse si le taux d'incidence du paludisme est trop faible. Ce schéma d'étude pose un problème éthique dans la mesure où les individus connus pour ne pas être exposés à une intervention protectrice continuent de ne pas en bénéficier en connaissance de cause.

Etude cas-témoins : organisation, intérêts et limites

Les études cas-témoins permettent d'évaluer l'efficacité des interventions «dans le monde réel» en impliquant généralement des effectifs moins importants que les études de cohorte et en tentant de contrôler les facteurs de confusion et d'éviter les biais. La définition des cas doit être la plus spécifique possible. Les cas peuvent être recrutés dans le cadre d'un ou plusieurs réseaux de sites sentinelles, dans l'ensemble des structures sanitaires couvrant la zone d'étude ou en population. Si plusieurs structures de recrutement sont impliquées, la définition des cas doit y être identique. Des différences pourraient biaiser l'estimation de l'efficacité. Les témoins doivent être recrutés dans la population qui a fourni les cas (*i.e.* ils auraient dû pouvoir être recrutés comme cas s'ils l'avaient été) : dans les mêmes structures sanitaires que les cas, en population générale (dans les mêmes sites), éventuellement dans les mêmes familles.

Lorsqu'il est difficile de choisir entre plusieurs sortes de témoins, il est possible d'en utiliser plusieurs : leur comparaison aux cas apportent alors des informations différentes et complémentaires.

Généralement un à quatre témoins sont recrutés pour chaque cas. Le gain en puissance d'analyse devient cependant négligeable au delà de quatre témoins par cas.

Les témoins peuvent être appariés aux cas pour contrôler des facteurs de confusion comme l'âge, le lieu de résidence ou l'accès aux médicaments antipaludiques. L'appariement sur plus de trois facteurs est cependant laborieux et difficile.

L'exposition à l'intervention et à des facteurs de confusion éventuels doit être évaluée de la même manière chez les cas et chez les témoins. Cela peut être réalisé rapidement, à faible coût, y compris en population générale et en période de crise ou d'épidémie.

Les études cas-témoins sont particulièrement adaptées lorsque le taux d'incidence du paludisme est faible. Les facteurs de confusion qui ne sont pas contrôlés par appariement peuvent l'être au moment de l'analyse statistique (par analyse multivariée). Les études cas-témoins sont exposées à des biais multiples comme les biais de sélection (lorsque les cas et les témoins ne sont pas issus des mêmes populations) ou de mémorisation (lorsque le souvenir de l'exposition à l'intervention diffère entre cas et témoins).

Si le taux d'attaque du paludisme est inférieur à 5 %, le rapport de cote (odds-ratio) est une approximation du risque relatif. Les études cas-témoins ne permettent cependant pas d'estimer les taux d'incidence ou taux d'attaque.

Etude par criblage cas - populations (screening studies)

Ces études sont généralement prospectives et consistent à évaluer l'efficacité sur la base des taux de couverture de l'intervention dans la population générale et chez les cas mais elles ne nécessitent pas de les recruter tous. Elles sont simples, rapides et nécessitent peu de ressources. Elles utilisent des données nécessaires au suivi des programmes (taux de couverture). Cependant, leur validité repose sur la précision et l'exactitude des estimations des taux de couverture et elles permettent difficilement de prendre en compte les facteurs de confusion ou les biais de sélection. Si ces biais restent constants, elles gardent un certain intérêt pour des évaluations répétées et systématiques. Il faut cependant garder à l'esprit que leur validité pour évaluer l'efficacité est médiocre lorsque les taux de couverture sont très bas ou très élevés (6).

L'exemple de l'évaluation des MIILD à Tori Bossito au Bénin

Dans la présente étude, l'efficacité protectrice des MIILD a été estimée par l'analyse cas-témoins non appariée à 66 %, un niveau supérieur (pas significativement) aux estimations de l'efficacité protectrice rapportée par Lengeler (8) dans sa méta-analyse de l'efficacité des MII, *i.e.* respectivement 50 % et 62 % dans les zones de paludisme stable et instable. Ce niveau élevé de protection est cohérent avec le niveau de couverture très élevé (97 %) de présence de MII dans les maisonnettes obtenu grâce à une démarche active des promoteurs de l'étude.

Le nombre peu élevé de cas inclus ($n=35$) limitait la puissance de l'étude. Le recrutement de légèrement plus de 3 témoins par cas ($115/35 = 3,3$) permettait cependant d'atteindre une puissance de 80 % pour mettre en évidence une efficacité protectrice de 66 %. On pouvait initialement considérer cette hypothèse comme optimiste. Les résultats montrent qu'elle était réaliste.

Tableau III. Données d'interrogatoire obtenues chez les cas et les témoins.

Villages	Cas								Témoins							
	Ayi	Helk	Man	Tob	Tok	Wan	Total	%	Ayi	Helk	Man	Tob	Tok	Wan	Total	%
Total	3	6	7	4	8	7	35	100%	28	15	24	12	10	26	115	100%
Avec une moustiquaire dans le ménage	3	6	7	4	8	7	35	100%	28	15	24	11	9	26	113	98%
Origine de la moustiquaire																
Distribution de masse	2	6	7	4	7	7	33	94%	13	15	22	11	9	25	95	83%
Dispensaire	0	0	0	0	0	0	0	0%	8	0	2	0	0	0	10	9%
ONG	1	0	0	0	0	0	1	3%	6	0	0	0	0	0	6	5%
Pharmacie	0	0	0	0	0	0	0	0%	0	0	0	0	0	1	1	1%
Marché	0	0	0	0	1	0	1	3%	1	0	0	0	0	0	1	1%
Inconnue	0	0	0	0	0	0	0	0%	0	0	0	1	1	0	2	2%
Avec moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII)	3	6	7	4	7	7	34	97%	27	15	24	11	9	26	112	97%
Enfant ayant dormi sous la MII la nuit précédente	1	6	7	4	2	7	27	77%	22	15	23	11	6	26	103	90%
Heure du coucher la veille																
Juste à la tombée de la nuit	1	2	0	0	1	2	6	17%	4	6	1	0	1	6	18	16%
Entre la tombée de la nuit et 22H	0	4	6	3	0	4	17	49%	10	8	15	8	3	16	60	52%
Tard après 22H	0	0	1	1	1	1	4	11%	8	1	7	3	2	4	25	22%
Inconnue	2	0	0	0	6	0	8	23%	6	0	1	1	4	0	10	9%
Utilisation de la MIILD au cours des 4 derniers mois																
Toujours	1	4	3	1	1	6	16	46%	13	14	23	8	5	19	82	71%
Souvent	0	2	1	3	4	1	11	31%	8	1	0	3	0	6	18	16%
Peu souvent	2	0	3	0	2	0	7	20%	5	0	1	0	3	1	10	9%
Jamais	0	0	0	0	1	0	1	3%	2	0	0	1	2	0	5	4%
Pulvérisation d'insecticides dans la maison	3	0	7	0	8	0	18	51%	26	1	23	0	8	0	58	50%
Pulvérisation d'insecticides dans la chambre de l'enfant	3	0	7	0	8	0	18	51%	26	0	23	0	8	0	57	50%
Utilisation d'une bombe insecticide aérosol la veille	0	0	1	0	1	0	2	6%	0	0	0	1	0	0	1	1%
Utilisation d'une bombe insecticide aérosol au cours des 4 derniers mois																
Toujours	0	0	0	0	1	0	1	3%	0	0	0	0	1	0	1	1%
Souvent	1	0	1	0	2	0	4	11%	2	0	1	0	0	0	3	3%
Peu souvent	1	0	0	0	0	0	1	3%	6	0	0	1	0	0	7	6%
Jamais	1	6	6	4	5	7	29	83%	20	15	23	11	9	26	104	90%
Prise d'un médicament pour prévenir le paludisme au cours des 4 derniers mois																
Médicament traditionnel	2	3	1	4	2	3	15	43%	22	6	11	10	2	11	62	54%
Médicament moderne	0	0	2	0	2	1	5	14%	0	3	2	0	0	1	6	5%
Médicaments traditionnel et moderne	0	0	0	0	1	0	1	3%	1	0	0	0	2	0	3	3%

La définition parasito-clinique des accès palustres utilisée dans la présente étude était spécifique et permettait ainsi de préserver la puissance de l'analyse. En effet, l'utilisation d'une définition moins spécifique des cas (par exemple fièvre + présence de *P. falciparum* détectée par la goutte épaisse, sans seuil de densité parasitaire) aurait diminué sensiblement la puissance de l'étude (9).

La prise en compte de la proportion de cas dans la population à 5,6% ne modifiait pas sensiblement les estimations d'efficacité protectrice. Dans une hypothèse de proportion maximale de cas dans la population générale des enfants à 36,5%, les efficacités protectrices restaient de l'ordre de 57%, comparables à celles qui ont été publiées.

Les estimations des OR et de leurs intervalles de confiance par les modèles logistiques prenant en compte la corrélation des données étaient peu différentes de celles obtenues par la méthode standard exposée dans le tableau I. Cela suggère que l'utilisation de cette dernière pourrait être suffisante dans les régions où il existe peu de différences entre les sites, *i.e.* sites homogènes en termes d'endémicité et d'impact des mesures de prévention.

L'analyse des 35 paires de cas et de témoins a permis, sur 70 individus, de démontrer l'efficacité protectrice significative des MIILD lorsque elles étaient utilisées en permanence et a estimé l'efficacité protectrice à 84% (IC95% : 31%-96%), non significativement différente des efficacités protectrices publiées.

Les intervalles de confiance des différentes estimations sont larges en raison de la faiblesse des effectifs. Les interrogatoires concernant les 216 personnes investiguées ont impliqué environ une quinzaine de personne-journées de travail. Il s'agissait, pour l'essentiel, des étudiants d'un cours d'évaluation épidémiologique de la lutte antivectorielle en exercice d'application d'une journée sur le terrain. Les résultats obtenus montrent que ce type d'évaluation, par une approche cas-témoins est réalisable rapidement avec peu de moyens. Elle implique des enquêteurs formés à la randomisation des personnes interrogées (par cheminements aléatoires) et l'administration de questionnaires, ainsi que des personnels et des structures capables d'effectuer un diagnostic parasito-clinique des accès palustres pendant la période d'étude et d'identifier les cas.

D'une façon encore plus simple, il est possible d'estimer l'efficacité protectrice au cours d'études par dépistage cas-populations (screening studies) où seuls les taux de couverture de l'intervention chez les cas et dans la population générale sont estimés (6). Dans notre cas, l'estimation de l'efficacité était non significativement inférieure à celle des autres méthodes d'estimation. Dans ce type d'approche, il faut prendre soin de stratifier les estimations selon les possibles facteurs de confusion comme l'âge ou les zones sous peine de sous-évaluer l'efficacité protectrice.

Conclusion

Alors que les interventions de lutte antivectorielle sont maintenant largement déployées en zone d'endémie, il est nécessaire d'évaluer et de surveiller leur efficacité dans les conditions réelles d'application en santé publique (effectiveness). A ce stade, il n'est éthiquement plus possible d'utiliser une approche expérimentale et de comparer l'incidence du paludisme chez des personnes exposées et

d'autres non exposées à l'intervention. Les approches observationnelles et en particulier les études cas témoins permettent, rapidement et à coût modéré, d'effectuer ces évaluations. Elles sont soumises à de nombreux biais et imposent d'être organisées soigneusement pour les limiter, sans pouvoir jamais les écarter entièrement. L'étude présentée ici montre comment il est possible, en interrogeant les cas et les témoins en population (à domicile) et en identifiant les cas sur des bases parasitologiques et cliniques dans des structures de santé (recrutement passif), d'effectuer cette évaluation. Ce type d'étude est facilement transposable à de nombreuses régions d'endémie palustre aux ressources et aux capacités d'investigation limitées.

Références

1. WHO. Report of the WHO informal consultation on the evaluation and testing of insecticides. Geneva: WHO Pesticide Evaluation Scheme, Division of Control of Tropical Diseases, World Health Organization; 1996. CTD/WHOPE/IC/96.1.
2. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ* 1985 ; 63 : 1055-68.
3. Rogier C, Henry MC, Spiegel A. Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie: bases théoriques et implications pratiques. *Med Trop (Mars)* 2001;61(1):27-46.
4. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986 ; 42 : 121-30.
5. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988 ; 44 : 1049-60.
6. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993 ; 22 : 742-6.
7. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev* 1988 ; 10 : 212-41.
8. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 : CD000363.
9. Radhakrishna S, Nair NG, Jayabal P. Implications of misdiagnosis in field trials of vaccines. *Indian J Med Res* 1984 ; 80 : 711-20.



Moustiquaire imprégnée d'insecticide recommandée par l'OMS pour se protéger des piqûres des moustiques vecteurs du paludisme ©OMS/TDR/Crump