

Guide pour l'évaluation en Phase III de la lutte antivectorielle contre le paludisme

Rogier C¹, Henry MC², Rowland M³, Carnevale P⁴, Chandre F⁴, Corbel V⁴, Curtis C[†], Hougard JM⁴

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. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni.

4. UR 016 «Caractérisation et contrôle des populations de vecteurs», Institut de recherche pour le Développement, Montpellier, France & Cotonou, Bénin.

Med Trop 2009 ; 69 : 173-184

RÉSUMÉ • La plupart des nouvelles méthodes de lutte antivectorielle contre le paludisme font appel à des pesticides. Avant de pouvoir être employées, leur efficacité, leur persistance et les résistances croisées sont évaluées sur des colonies de moustiques élevés en laboratoire (phase I) puis sur des populations de moustiques sauvages, sur le terrain, à petite échelle, dans des maisons individuelles ou des cases expérimentales (phase II). Le but des études de phase III est d'évaluer l'efficacité «théorique» (efficacy) ou l'efficacité «réelle» (effectiveness) du produit ou de la méthode de lutte antivectorielle contre le paludisme sur une population habituellement exposée à sa transmission. L'objectif principal des essais de phase III est la mesure de l'impact épidémiologique, par exemple sur l'incidence ou la prévalence du paludisme, chez les humains. Cet article présente des recommandations pour mener les essais de phase III des méthodes de lutte antivectorielle contre le paludisme (e.g. aspersions intradomiciliaires d'insecticides ou moustiquaires imprégnées d'insecticide). Il a été rédigé par les participants à un groupe de travail réuni pour rédiger des recommandations destinées au WHOPES, WHO Pesticide Evaluation Scheme.

MOTS-CLÉS • Paludisme. Lutte anti-vectorielle. Evaluation. Phase III. Insecticide. Moustiquaire. Aspersions intra domiciliaire. Epidémiologie.

GUIDELINES FOR PHASE III EVALUATION OF VECTOR CONTROL METHODS AGAINST MALARIA

ABSTRACT • Most new vector control methods against malaria involve the use of pesticides. Prior to release of these products for general use, their efficacy, persistence, and cross-resistance must be tested on mosquito colonies raised in the laboratory (phase I) then on wild mosquitoes in the field (small-scale), individual dwellings, or experimental huts (phase II). The goal of phase III studies is to evaluate the efficacy and effectiveness of the vector-control product or method against malaria in a population at regular risk for transmission. The main objective of phase III tests is to measure the epidemiologic impact, e.g. on the incidence or prevalence of malaria in humans. This article presents guidelines for carrying out phase III tests of vector-control methods against malaria (e.g. home insecticide spraying or insecticide-impregnated bednet use). It was written by participants in a workgroup formed to define recommendations for the WHOPES (WHO Pesticide Evaluation Scheme).

KEY WORDS • Malaria. Vector control. Evaluation. Phase III. Insecticide. Mosquito net. Indoor residual spraying. Epidemiology.

La plupart des nouvelles méthodes de lutte antivectorielle contre le paludisme font appel à des pesticides. Les nouveaux pesticides ou leurs nouvelles formulations utilisables pour les aspersions intradomiciliaires rémanentes (AID ou IRS, pour Indoor Residual Spraying) et les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII ou ITN pour Insecticide Treated Nets) subissent normalement un processus d'évaluation indépendant 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. Cette phase I inclut également des études de résistance croisée entre différents pesticides. L'évaluation en phase II est exécutée sur des populations de moustiques sauvages, sur le terrain, à petite échelle, dans des maisons individuelles ou des cases expérimentales, dans des conditions expérimentales optimales. Son objectif 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. Cette phase II implique l'OMS, l'industrie et un ou plusieurs établissements de recherche situés dans les pays endémiques. Les produits qui passent avec succès les phases I et II peuvent être évalués en phase III. Le but de la phase III est d'évaluer l'efficacité «théorique» (efficacy en anglais) et l'efficacité «réelle» (effectiveness en anglais) d'un produit ou d'une méthode de lutte antivectorielle contre le paludisme sur une population exposée à sa transmission. L'objectif principal des essais de phase III est la mesure de l'impact épidémiologique (par exemple l'incidence ou la prévalence du paludisme), chez les humains. Les objectifs secondaires sont l'évaluation de paramètres entomologiques associés à la transmission et la surveillance des effets indésirables sur les humains.

• Correspondance : christophe.rogier@wanadoo.fr

Le Dr Chris Curtis est décédé. Il avait participé aux travaux du groupe de travail sur les recommandations pour l'évaluation des pesticides utilisés dans la lutte contre le paludisme réunis pour le WHOPES.

Son expérience et sa contribution dans le domaine de l'entomologie médicale ont été de premier plan et étaient très appréciées.

Objectifs et indicateurs

L'objectif d'un essai de phase III d'une méthode de lutte antivectorielle contre le paludisme est soit (1) de mesurer l'efficacité épidémiologique «théorique» d'une nouvelle intervention de lutte contre les vecteurs dans des conditions optimales de terrain, soit (2) d'évaluer son efficacité «réelle» dans les conditions habituelles d'utilisation, par exemple par un programme national de lutte.

La mesure de l'efficacité «théorique» précède normalement l'évaluation de l'efficacité «réelle». L'approche épidémiologique est explicative pour l'évaluation de l'efficacité «théorique» et pragmatique pour celle de l'efficacité «réelle». Dans le premier cas, il s'agit de démontrer qu'une intervention peut avoir un impact sur le paludisme. Cette démonstration ne doit pas être gênée par les conditions habituellement rencontrées en santé publique où l'acceptabilité de l'intervention et son adaptabilité aux conditions de terrain très diverses peuvent limiter son impact, mais devrait être menée dans des conditions expérimentales optimales. A contrario, le propos d'une étude d'efficacité «réelle» est, par exemple, de montrer si oui ou non un nouvel insecticide adulticide utilisé pour l'aspersion intra domiciliaire (AID) ou pour imprégner les moustiquaires peut être utilisé à large échelle et être intégré à la stratégie de lutte contre le paludisme. L'approche choisie, qu'elle soit explicative ou pragmatique, pour évaluer l'efficacité «théorique» ou l'efficacité «réelle», détermine le type d'étude et la méthode d'évaluation.

Dans le cadre d'une étude d'efficacité «théorique», avec une approche explicative, les conditions locales et épidémiologiques sont choisies pour maximiser les chances de mettre en évidence un effet de la nouvelle intervention ou du produit. Par exemple, la détection des cas de paludisme est active (*i.e.* reposant sur la surveillance de la population, sans attendre que les patients se présentent d'eux-mêmes aux centres de santé). La population d'étude est rigoureusement sélectionnée. Elle n'a pas besoin d'être strictement représentative de l'ensemble des populations auxquelles l'intervention sera destinée... si elle est efficace.

Dans le cadre d'une approche pragmatique, pour évaluer l'efficacité «réelle», il est important que l'étude soit menée dans des conditions les plus représentatives des conditions habituelles dans lesquelles l'intervention sera utilisée. La détection des cas est alors souvent passive (*i.e.* recrutement des patients se présentant dans les centres de santé). Toutefois ce dernier type d'étude peut être complété par une détection active des cas ou des enquêtes transversales en population pour contrôler le maintien de l'efficacité «théorique» de l'intervention. La puissance de l'étude d'efficacité «réelle» peut être limitée par les conditions hétérogènes de l'essai (*e.g.* des variations spatiales dans l'intensité de la transmission).

Le but principal des études d'efficacité «théorique» et d'efficacité «réelle» en phase III devrait être d'évaluer l'impact de l'intervention sur le paludisme maladie, éventuellement sur l'infection. Les objectifs secondaires sont (1) de mesurer l'effet de l'intervention sur les vecteurs anophèles, (2) d'estimer l'acceptabilité par la communauté et (3) d'enregistrer les effets secondaires de l'intervention ou des insecticides.

Les indicateurs primaires d'efficacité (indicateurs d'impact) sur le paludisme sont :

- l'incidence du paludisme non compliqué (accès palustres simples) ;

- la prévalence de l'anémie ;
- l'incidence ou la prévalence de la parasitémie, incluant la densité parasitaire ;
- l'incidence des formes graves de paludisme ;
- la mortalité attribuée au paludisme et la mortalité totale.

Plusieurs indicateurs primaires d'efficacité peuvent être utilisés dans un essai. Un seul indicateur principal doit être utilisé pour le calcul initial de la taille de l'échantillon. La taille requise de l'échantillon dépend du choix de l'impact minimum de l'intervention considéré comme un succès, *i.e.* comme intéressant. L'indicateur principal utilisé dans les calculs de taille d'échantillon doit être approprié aux conditions épidémiologiques prédominantes. Si un choix provisoire d'un indicateur principal (*e.g.* la mortalité totale) conduit à une taille d'échantillon calculée clairement inacceptable ou ingérable par les moyens disponibles (*e.g.* plusieurs dizaines de milliers d'individus), il est raisonnable de considérer un autre indicateur et de déterminer si son utilisation peut, à son tour, produire des résultats valables (*i.e.* permettant de conclure sur l'intérêt de l'intervention) à partir d'une taille acceptable d'échantillon.

Les essais utilisant comme critères de jugement, l'incidence de la mortalité ou du paludisme compliqué, nécessitent un effectif beaucoup plus grand que les essais qui utilisent d'autres critères de jugement comme le paludisme non compliqué ou la parasitémie. De ce fait, quand l'indicateur principal est l'incidence du paludisme non compliqué ou l'incidence de l'infection, la taille de l'effectif est probablement trop petite pour montrer un impact significatif sur le paludisme compliqué ou la mortalité. Néanmoins, il peut être utile de surveiller les décès ou l'incidence du paludisme compliqué, par exemple avec l'aide des centres locaux de santé. Dans les zones de haute transmission, l'incidence de l'infection (*i.e.* la vitesse de repositivation) peut être mesurée après l'élimination des infections grâce à un traitement antipaludique efficace.

Les indicateurs secondaires complètent les indicateurs primaires et peuvent aider à expliquer des résultats épidémiologiques. Les indicateurs secondaires sont :

- entomologiques : espèce vectorielle, densité des vecteurs, longévité mesurée par le taux de parturité des anophèles femelles, taux d'infection mesuré par dissection des glandes salivaires ou test immuno-enzymatique, et taux d'inoculation entomologique (TIE : Entomological Inoculation Rate, EIR, en anglais) ;
- techniques : couverture et qualité de l'intervention, effet sur la nuisance des insectes ;
- sociaux : acceptabilité de l'intervention par les habitants, par exemple l'odeur, la décoloration des surfaces des murs, la popularité de l'utilisation des moustiquaires imprégnées ;
- sécuritaires : effets secondaires chez les pulvérisateurs, les manipulateurs de moustiquaires imprégnées et la population d'étude.

Phase préparatoire

Le but de la phase préparatoire est de dresser le plan de l'étude et de collecter des données de base pertinentes. Le seul type d'étude généralement acceptable pour une phase III est un essai randomisé contrôlé, c'est à dire une comparaison entre la nouvelle intervention et une intervention de référence (ou pas d'intervention) - appelée intervention ou groupe «contrôle» (*i.e.* témoin), l'un et l'autre attribués à des individus ou des communautés de façon aléatoire - par randomisation. Les situations sociales et écologiques peuvent changer avec le temps et peuvent avoir des impacts majeurs

sur le paludisme. On ne peut donc pas faire reposer un essai de phase III sur une comparaison entre « avant et après » l'intervention. Toutefois il est habituellement admis de disposer d'une année de données de base pendant laquelle les variables épidémiologiques et d'admission sont mesurées à la fois dans les bras témoin et d'intervention afin de confirmer la comparabilité des bras avant la mise en place de l'intervention.

La phase préparatoire inclut (1) la conception du plan d'essai, (2) le choix de la zone d'étude et de la population, (3) l'étude des connaissances, attitudes et pratiques des populations incluses, (4) le choix des indicateurs, (5) le calcul de la taille de l'échantillon et (6) la clairance éthique, *i.e.* l'obtention d'un avis favorable de l'autorité chargée d'examiner l'étude sur le plan éthique.

Plans d'essai

• *Evaluer l'impact au niveau des communautés plutôt que des individus*

Les interventions de lutte antivectorielle ont souvent des effets sur l'ensemble des moustiques agressant une communauté humaine. Ainsi, l'utilisation d'insecticides dans une proportion importante de maisons peut réduire la densité d'anophèles pour l'ensemble d'un village. On parle d'un effet de masse. L'impact antivectoriel de l'intervention dépasse alors les individus appliquant ou bénéficiant directement de cette intervention. Des individus proches, des voisins par exemple, peuvent bénéficier indirectement de l'intervention. En revanche, si l'intervention a un effet répulsif ou déterrante, elle peut éloigner les vecteurs des bénéficiaires directs de l'intervention mais augmenter le contact entre les vecteurs et les individus proches ne bénéficiant pas de l'intervention. Les interventions de lutte antivectorielle ont donc souvent des effets au niveau des groupes plutôt que simplement au niveau des individus.

Pour cette raison, les essais de phase III de lutte antivectorielle contre le paludisme devraient être élaborés comme des essais groupés. Un groupe peut être aussi grand qu'une ville, un village ou un quartier ou aussi petit qu'un ménage selon le modèle de l'étude et de l'intervention. L'unité habituelle d'intervention dans la lutte contre les vecteurs est le village ou la communauté parce que l'effet de l'intervention intéresse la communauté entière et la population de moustiques qui lui est attachée, même si tous les ménages n'acceptent pas ou n'utilisent pas l'intervention. L'effet habituel des insecticides est de réduire la longévité, la densité et le taux d'infection des vecteurs. Il s'applique généralement à l'ensemble des moustiques de la communauté. Il faut s'assurer de l'absence de contamination de l'effet de l'intervention du groupe bénéficiaire de l'intervention sur le groupe témoin. Ceci peut être réalisé en sélectionnant des communautés avec et sans la nouvelle intervention situées à des distances supérieures à la distance moyenne de vol des anophèles (entre 500 mètres et quelques kilomètres selon les espèces d'anophèles et les écosystèmes).

Dans les essais randomisés basés sur la communauté, l'unité idéale de transmission consisterait en une population isolée d'humains partageant une population de vecteurs de manière exclusive. En pratique, cette situation existe rarement et le schéma de l'étude doit impérativement chercher à minimiser les déplacements éventuels des humains et des vecteurs entre les zones d'intervention et les zones témoins.

Des interventions comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) bénéficient non seulement aux communautés dans leur ensemble mais aussi aux ménages en particulier car les MII fournissent une protection personnelle directe à leurs utilisateurs,

quelle que soit la façon dont se protègent les voisins contre le paludisme (2). Ainsi, les essais de mesure de protection individuelle tels que les répulsifs, les moustiquaires imprégnées ou les couvertures imprégnées sont habituellement menés au niveau du ménage plutôt qu'au niveau de l'individu parce que si la substance active est un répulsif ou un produit toxique par contact, on s'attend à ce que les membres de la famille non utilisateurs bénéficient aussi d'une certaine protection (3). Dans de tels essais, les ménages sont randomisés pour faire partie du groupe intervention ou du groupe témoin comme dans un essai communautaire. Si le nombre de ménages recevant l'intervention est trop grand, il y a un risque de réduire ou d'augmenter le nombre de moustiques dans le groupe témoin. Cependant cet effet de masse est négligeable quand la proportion de ménages attribués au groupe d'intervention est faible, par exemple inférieure à 15% (2, 4, 5). Les essais randomisés basés sur les ménages sont en particulier appropriés aux communautés qui sont trop peu nombreuses pour être randomisées (par exemple les camps de réfugiés ou les villes) (6).

Les communautés ou ménages doivent être répartis dans les bras intervention ou témoin de manière aléatoire dans le but de minimiser l'effet de facteurs de confusion non identifiés et de permettre une démonstration de l'effet de l'intervention sans ambiguïté en terme de causalité. Étant donné l'hétérogénéité du risque palustre entre les communautés, il peut être souhaitable de stratifier les communautés de la zone d'étude selon des indicateurs primaires mesurés parmi les données de base (par exemple l'incidence du paludisme clinique) et selon d'autres caractéristiques (par exemple la taille de la communauté, la situation géographique, le taux d'inoculation entomologique, etc.). Les communautés sont alors réparties entre le bras intervention et le bras témoin de manière aléatoire à l'intérieur de chaque strate.

Les schémas d'essai avec paires appariées représentent un cas spécial dans lequel les communautés sont stratifiées par paires (par exemple, la première et la seconde communauté forment la paire la plus impaludée, la troisième et la quatrième une paire moins impaludée, etc.) et ensuite à l'intérieur de chaque paire, une des deux communautés est choisie au hasard pour l'intervention et l'autre pour être témoin. La méthode des paires appariées a souvent été utilisée mais elle a des limites importantes : 1) la difficulté de trouver des couples de communautés pour chaque variable d'appariement, 2) la perte d'information liée à l'appariement, 3) la perte de puissance si une communauté sort de l'étude (les deux communautés de la paire sont alors perdues pour l'analyse) et 4) la difficulté d'estimer la corrélation intracommunautaire (7). Généralement, la méthode d'échantillonnage stratifié avec plus de deux communautés par strate est préférable à la méthode des paires appariées.

Les essais randomisés groupés avec moins de 5 communautés par bras sont déconseillés parce que les tests paramétriques peuvent ne pas être exacts avec de si petits nombres et les tests non paramétriques requièrent au moins 4 communautés par bras pour avoir une signification statistique (8). Le nombre d'individus surveillés devrait idéalement être égal dans chaque communauté et dépend du nombre de communautés dans chaque bras, de la puissance désirée de l'étude pour détecter un impact minimum, et des ressources disponibles.

Les méthodes d'évaluation des indicateurs d'impact et l'intervalle entre les évaluations doivent être identiques quel que soit le bras de l'étude. Les interventions doivent être réalisées à des périodes optimales pour détecter un effet (par exemple durant la période du pic de transmission, d'infection ou de morbidité).

Sélection des populations d'étude

La sélection des populations d'étude dépend de l'objectif de l'essai : évaluer l'efficacité « théorique » ou l'efficacité « réelle » de l'intervention. Dans une étude d'efficacité « théorique », il est souhaitable de maximiser les chances de montrer un impact de la nouvelle intervention. De ce fait il est préférable de choisir une population à haut risque palustre, bonne observante des interventions, stable et accessible. Dans une étude d'efficacité « réelle », la population d'étude doit plutôt être représentative des populations ou groupes à risque (e.g. les femmes enceintes ou les nourrissons) auxquels est destinée la nouvelle intervention, sans être particulièrement sélectionnées sur leur observance, leur stabilité ou leur accessibilité.

Les facteurs à prendre en compte dans la sélection des populations d'étude sont donc généralement les suivants.

- L'endémicité : dans les études d'efficacité « théorique », les enfants âgés de 0,5 à 4 ans devraient être sélectionnés dans les régions holo ou hyper endémiques, les enfants de 0 à 9 ans dans les zones de méso endémie et tous les groupes d'âge dans les zones hypo endémiques ou à paludisme épidémique. Dans les études d'efficacité « réelle », des représentants de tous âges devraient être sélectionnés, quel que soit le niveau d'endémicité.

- La stabilité de la population : de hauts taux de migration (supérieurs à 10 % par an) pourraient être acceptables dans une étude d'efficacité « réelle » mais pourraient faire obstacle à une évaluation précise de l'intervention dans une étude d'efficacité « théorique », à moins que la taille de l'effectif ne soit augmentée de la même marge.

- L'accessibilité : dans les études d'efficacité « théorique », les groupes d'étude doivent être toujours accessibles. Ceci est moins crucial dans les études d'efficacité « réelle » pourvu que l'accès aux populations soit possible durant les enquêtes.

- L'observance : dans les études d'efficacité « théorique », il est souhaitable de sélectionner des populations d'étude connues pour leur coopération et leur compliance aux études et interventions et d'utiliser tous les moyens raisonnables pour obtenir leur participation et leur compliance afin de maximiser les chances de montrer un impact. L'observance peut cependant être considérée comme un facteur de confusion. Du moment qu'elle est mesurée de manière précise, elle peut être contrôlée durant l'analyse. Dans les essais d'efficacité « réelle », le niveau d'observance est un résultat important parce que les individus peuvent ne pas tous adhérer à l'intervention dans les conditions réelles. L'observance devrait alors ne pas être traitée comme un facteur de confusion dans l'analyse mais comme un résultat.

Les études sur la connaissance, les attitudes et les pratiques

Les enquêtes CAP (Connaissances, Attitudes et Pratiques) peuvent aider à découvrir quelles sont les perceptions des communautés à propos du paludisme ou des méthodes de lutte contre le vecteur et à identifier les facteurs associés à leur acceptabilité. Une enquête CAP est menée à l'aide de questionnaires appropriés qui sont soumis à des habitants adultes sélectionnés aléatoirement. L'étude CAP est aussi une occasion de collecter des données de base sur le comportement, l'accès aux soins de santé, les habitudes vestimentaires, les préférences pour les moustiquaires, etc. Il est important d'éviter les questions hypothétiques qui demandent comment l'interviewé se conduirait face à une nouvelle intervention car celui-ci peut ne pas donner une réponse exacte à ce genre de question et

les réponses ne pas refléter comment les personnes se conduiront quand l'intervention sera introduite.

Choix des indicateurs

Les indicateurs doivent être choisis pour permettre de : 1) évaluer le niveau de risque palustre avant l'intervention, 2) surveiller la mise en œuvre de l'essai, 3) évaluer la comparabilité des bras de l'étude et 4) évaluer l'efficacité « théorique » ou « réelle » de l'intervention.

• Indicateurs de risque palustre

L'évaluation du risque palustre initial est nécessaire pour montrer que les bras de l'étude étaient comparables avant la mise en place de l'intervention et, éventuellement, pour stratifier les communautés. Les indicateurs peuvent prendre en compte les aspects cliniques (incidence du paludisme non compliqué et du paludisme compliqué, mortalité), parasitologiques (prévalence ou incidence de la parasitémie, densité parasitaire moyenne), entomologiques (espèces vectrices, taux d'inoculation entomologique), géographiques (distance entre les communautés, environnement des villages) et sociodémographiques (taille des communautés, nombre et type des habitations, taux de migration, activités humaines et comportements affectant le contact homme-vecteur, accessibilité des soins de santé).

• Indicateurs de mise en œuvre de l'essai

Le suivi de l'intervention nécessite des indicateurs clés de couverture (dans la population entière ou dans certains groupes comme les enfants ou les femmes enceintes) et de qualité (état de la moustiquaire, qualité du traitement insecticide de la moustiquaire ou qualité de l'aspersion intra domiciliaire) de l'intervention.

• Indicateurs de comparabilité

Les bras témoin et intervention doivent rester comparables tout au long de la période d'étude. L'évaluation de cette comparabilité est donc importante. Elle repose sur 1) le maintien des services de santé tels que l'accès aux soins et aux médicaments anti-paludiques, la couverture et la qualité des services de santé et l'accessibilité à d'autres formes de lutte contre le paludisme et 2) la mise en place d'interventions confondantes qui peuvent interférer ou perturber l'intervention de lutte antivectorielle; leur existence devrait être identifiée et si possible empêchée jusqu'à la fin de l'étude. Ces facteurs devraient rester constants et identiques dans les bras témoin et intervention afin de ne pas introduire de biais dans l'estimation de l'efficacité. Le maintien de ces facteurs devrait être vérifié à l'aide d'enquêtes effectuées dans la population, auprès des professionnels de la santé ou des chefs des communautés.

• Indicateurs d'efficacité « théorique » et « réelle »

L'évaluation de l'efficacité « théorique » ou « réelle » de l'intervention doit reposer sur des procédures standardisées (9) telles qu'elles sont recommandées par les guides de « Bonnes Pratiques Cliniques », comme celles proposées par le Medical Research Council (10), l'OMS (11), les communautés européennes (12, 13) ou l'agence européenne des médicaments (14). Les variables permettant d'évaluer l'efficacité sont cliniques, parasitologiques et entomologiques. L'observance est aussi un indicateur important qui doit être évalué, à la fois dans les études d'efficacité « théorique » et d'efficacité « réelle ». Les indicateurs sont listés ci-dessous.

- Les variables cliniques : 1) l'incidence du paludisme non compliqué, 2) la prévalence de l'anémie, 3) la concentration moyenne de l'hémoglobine sanguine, 4) l'incidence du paludisme compliqué, 5) la mortalité attribuée au paludisme et 6) la mortalité globale.

- Les variables parasitologiques : 1) l'incidence de la parasitémie, 2) la prévalence et la densité parasitaire et 3) le taux de prévalence et le titre des anticorps contre les antigènes plasmodiaux. Ces variables sont considérées comme des variables de substitution (proxy en anglais) des variables cliniques et sont plus souvent estimées dans les populations que dans les centres de santé.

- Les variables entomologiques : 1) la densité vectorielle, 2) la longévité du vecteur (taux de parturité), 3) le taux d'infection (indice sporozoïtique mesuré par dissection, indice circum-sporozoïtique mesuré par méthode immuno-enzymatique, *i.e.* ELISA), 4) le taux d'inoculation entomologique (nombre de piqûres infectées par personne par nuit) et 5) la sensibilité aux insecticides. Cette dernière variable devrait être déterminée à l'aide de la dose diagnostique recommandée par l'OMS pour l'insecticide concerné. Quand la résistance à l'insecticide est évidente, les mécanismes de résistance devraient être identifiés par des analyses biochimiques ou des tests moléculaires pour confirmer les résultats des bio essais et pour fournir davantage d'information sur le statut de la résistance et sa dynamique durant la période de l'essai. Il est très important de déterminer si la résistance détectée au laboratoire affecte les performances de l'insecticide dans les conditions naturelles de terrain.

- L'observance : cette évaluation peut être directe ou indirecte. En ce qui concerne les moustiquaires imprégnées d'insecticide qui requièrent une participation active des utilisateurs, on peut effectuer des vérifications ponctuelles de leur utilisation, identifier si elles sont trouées, mises en place, lavées à quel rythme et utilisées correctement. Toutes ces informations constituent des indicateurs d'observance et d'utilisation. En ce qui concerne l'aspersion intra domiciliaire d'insecticide (laquelle requiert simplement une acceptation « passive »), le lavage des murs ou le refus de faire entrer les personnes qui pulvérisent sont des indicateurs de non observance.

A la fin de l'essai, une seconde enquête CAP peut estimer le niveau d'acceptabilité, la couverture de

Encadré 1

Thèmes à explorer pour une étude sur l'acceptabilité des moustiquaires

D'après le « Réseau de socio-anthropologie appliquée à la prévention du paludisme (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire) » (Léa Paré/Toé)

1. Les caractéristiques physiques de la moustiquaire

- Couleur
- Maillage (très large, large, serré)
- Forme (rectangulaire, circulaire ..)
- Taille
- Qualité (opaque, transparent...)
- Odeur de l'insecticide
- Sensation cutanée

2. L'utilisation pratique de la moustiquaire

- Processus de fixation (facile, difficile..)
- Cordons d'attache
- Qualité des rebords

3. L'efficacité perçue de la moustiquaire

- Efficacité contre les piqûres des moustiques
- Efficacité contre les bruits des moustiques
- Efficacité contre le paludisme
- Efficacité contre la maladie

4. Les facteurs limitant l'acceptabilité de la moustiquaire (inconvenients)

- Référence aux caractéristiques physiques de la moustiquaire
- Référence aux caractéristiques perçues

Encadré 2

Indicateurs de résultat et d'impact sur le paludisme de programmes de lutte anti-vectorielle

d'après le "Guide de suivi et d'évaluation du VIH/SIDA, tuberculose et paludisme", OMS/Banque Mondiale/UNICEF, janvier 2006.

Domaine d'actions	Indicateurs de résultat	Indicateurs d'effet / d'impact
Moustiquaires imprégnées (MI) ou moustiquaires imprégnées à longue durée d'action (MILD)	MI (dont kits de retraitement) ou MILD distribuées à la population (nombre) (PALUDISME- IP 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Foyers possédant au moins une MI ou une MILD (%) (paludisme-IP 2) • Enfants de moins de 5 ans ayant dormi sous une MI ou une MILD la nuit précédente (%) (Paludisme-IP 3)
Prévention du paludisme pendant la grossesse	MI (dont kits de retraitement) ou MILD distribuées aux femmes enceintes (nombre)	Femmes enceintes ayant dormi sous une MI la nuit précédente (%) (Paludisme-IP 4).
Contrôle des vecteurs autres que MI ou MILD	<ul style="list-style-type: none"> • Zones géographiques spécifiques (districts, régions, etc.) où des mesures de LAV sont en place* (nombre) (Paludisme-IP 8) • Volumes d'insecticide utilisés pour les pulvérisations d'insecticide rémanent par habitation pulvérisée 	Habitations situées dans des zones à risque de transmission du paludisme ayant bénéficié d'une pulvérisation d'insecticide au cours des 12 derniers mois, par rapport aux habitations ciblées (%) (Paludisme-IP 6)
Suivi de la résistance aux insecticides	Sites sentinelles fonctionnels pour le suivi de la résistance aux insecticides (nombre)	

l'intervention, et les effets secondaires bénéfiques ou nocifs éventuels. Une analyse par un anthropologue médical peut permettre une meilleure compréhension des résultats de l'essai et contribuer à améliorer l'application/utilisation de l'intervention. Les encadrés présentent les thèmes qui doivent être développés lors de l'enquête sur l'acceptabilité des moustiquaires ainsi que les indicateurs de base à utiliser dans les études de couverture. Un exemple de questionnaire utilisable pour des enquêtes CAP est présenté en annexe. Une estimation du niveau d'observance de l'intervention est essentielle. Dans une étude d'efficacité « théorique », le maximum doit être fait pour augmenter le taux d'observance dans le but de maximiser l'impact de l'intervention. Le taux d'observance peut être considéré comme un facteur de confusion à évaluer et à contrôler dans l'analyse. Dans une étude d'efficacité « réelle », l'observance devrait être considérée comme un composant de l'efficacité « réelle » et devrait être mesurée comme telle.

Calcul de la taille de l'échantillon

Le calcul de l'effectif doit être basé sur la variable principale choisie pour estimer l'efficacité « théorique » de l'intervention. Les formules utilisées pour calculer la taille du groupe dans les essais randomisés basés sur la communauté sont différentes de celles utilisées pour les essais randomisés basés sur l'individu (7, 15). Il est généralement conseillé 1) de recruter si possible au moins 5 communautés par bras pour faciliter l'analyse et pour pouvoir produire des conclusions significatives, 2) de prévoir un taux de perdus de vue élevé (20 % ou plus) et 3) de réduire si possible le nombre de communautés en faisant une analyse stratifiée entre les communautés. Les exemples de formules à utiliser en fonction du choix du principal critère de jugement sont donnés par Hayes et Bennett (15).

Considérations éthiques

Le respect des bonnes pratiques éthiques est fondamental dans la conception d'une recherche impliquant les humains. Dans chaque pays un comité d'éthique doit examiner le protocole du projet, le formulaire de consentement éclairé et la fiche d'information sur l'essai destinés aux communautés. A défaut, un comité d'éthique ad hoc doit être mis sur pied (16).

Dans tous les cas, les règles éthiques suivantes doivent être respectées :

- Une recherche scientifique doit avoir une valeur scientifique pour être éthique. La conception et le suivi de la recherche doivent pouvoir répondre clairement aux questions posées par le projet.

- Les bénéfices de la recherche doivent être distribués de manière équitable parmi les communautés et les individus. La nouvelle intervention, si elle est meilleure que l'intervention de référence, doit être fournie aux communautés témoins à la fin de l'étude.

- L'avis d'un comité de village ou d'un autre mécanisme de représentation des intérêts de la communauté est requis. Les représentants de la communauté doivent donner un consentement communautaire en plus des consentements individuels.

- Les participants doivent être informés dans un langage clair et compréhensible en langue locale sur les objectifs, le protocole d'étude, les avantages et les inconvénients de l'étude. Les participants doivent savoir qu'ils disposent d'une liberté totale pour participer ou refuser de participer. Chaque participant doit recevoir une fiche d'information visée par le comité d'éthique. Chaque participant adulte est tenu de signer le consentement éclairé en présence d'un témoin. Les tuteurs ou les parents doivent aussi être informés et donner leur consentement quand leur enfant participe à l'étude.

- La confidentialité de toutes les informations doit être maintenue.

- Aucune coercition ne doit être utilisée pour inclure des individus dans l'étude.

- Les résultats de l'étude doivent être communiqués aux communautés et aux responsables locaux, régionaux et nationaux de la santé.

En ce qui concerne les interventions appliquées à la communauté entière (par exemple l'aspersion intra domiciliaire d'insecticide), la communauté doit décider collectivement tandis que les individus doivent avoir l'option de refuser l'intervention au niveau du ménage. Les bénéfices et les risques doivent être considérés au niveau communautaire.

Phase opérationnelle

La mise en oeuvre des études à long terme qui impliquent un grand nombre d'habitants, de chercheurs et de techniciens, nécessite une préparation, une organisation et un suivi, depuis l'élaboration du projet jusqu'à sa finalisation. La constitution d'un groupe de travail multi disciplinaire situé dans le pays d'étude et capable de se rencontrer à tout moment est nécessaire. La création d'un comité d'évaluation composé d'experts indépendants capables de se rencontrer au moins une fois par an est recommandée.

Phase préparatoire

Le groupe de travail doit s'assurer de la faisabilité du protocole d'étude et que sa mise en oeuvre est réaliste et suffisamment flexible pour permettre des ajustements quand des événements inattendus se produisent. Les équipes techniques sont désignées et formées. Tous les aspects administratifs et logistiques (autorisations administratives, véhicules, équipement de terrain, matériel de laboratoire, etc.) sont planifiés. Les principales activités durant la phase de préparation sont : 1) faire ou mettre à jour le recensement des communautés, 2) randomiser les communautés et/ou les individus de la cohorte, et 3) collecter les données de base. Toutes les ressources humaines, techniques et matérielles doivent être sécurisées. Le protocole d'étude doit être finalisé durant ou préférentiellement avant la phase de préparation. Les formulaires et les procédures de l'essai et d'analyse des données doivent être testés et validés préalablement à leur mise en oeuvre. Les mécanismes de coordination avec les structures régionales et nationales de santé doivent être établis ainsi que les arrangements pour collaborer avec les autorités locales et les communautés. Une information loyale et complète doit être fournie aux autorités et aux communautés. Il faut obtenir l'accord du comité national d'éthique. Il est souhaitable qu'une enquête CAP soit menée avant de collecter les données cliniques, parasitologiques et entomologiques de base.

Phase d'intervention

• La mise en oeuvre de l'intervention

La durée minimale recommandée de la phase d'intervention est habituellement de un an. L'intervention est mise en place en tenant compte des données de base. Une année entière de données de base peut être nécessaire pour s'assurer que les deux bras sont équivalents et pour obtenir suffisamment de données. Toutefois la période de recueil des données de base et la phase d'intervention peuvent parfois être raccourcies et limitées à la période de plus haute transmission et de plus haute incidence du paludisme, par exemple dans les zones où la transmission est strictement saisonnière et où l'incidence du paludisme n'est observée que quelques mois par an.

L'aspersion intra domiciliaire d'insecticide exige des techniciens entraînés capables d'assurer une application correcte et sans danger de la formulation de l'insecticide, comme cela est spécifié dans les recommandations de l'OMS (17) dans lesquelles toutes les questions opérationnelles sont décrites. Selon les recommandations OMS de Najera et Zaïm (18), l'aspersion doit être 1) totale (tous les domiciles sont traités), 2) complète (couvrant toutes les surfaces susceptibles d'être traitées), 3) suffisante (assurant l'application uniforme de la dose d'insecticide à toutes les surfaces qui peuvent être traitées) et 4) répétée si la durée de l'essai est supérieure à la durée de rémanence de l'insecticide. Toutes les maisons dans les villages traités doivent être recensées et enregistrées dans la base de données de l'essai. Des chambres à coucher doivent être sélectionnées de manière aléatoire pour effectuer in situ au début et à la fin de la période d'intervention des bio essais en utilisant les cônes en plastique de l'OMS pour déterminer la bio disponibilité et la persistance de l'efficacité de l'insecticide.

En ce qui concerne les moustiquaires imprégnées, le traitement des moustiquaires, s'il est nécessaire, est mené par des techniciens bien entraînés, selon les recommandations de l'OMS (19). Pour les kits d'imprégnation personnelle, des manuels sont fournis par la firme industrielle. Pour les moustiquaires imprégnées d'insecticide à

longue durée d'action (MILD), il n'y a pas de recommandation particulière étant donné qu'elles sont imprégnées industriellement et définitivement au stade de la fabrication. Chaque moustiquaire est marquée et recensée. Un nombre significatif de moustiquaires doit être sélectionné au hasard pour effectuer des bio essais au début et à la fin de l'intervention. Le fait que la moustiquaire reste intacte ou soit déchirée est important et doit être soigneusement enregistré en cours et en fin de suivi afin de pouvoir interpréter les données d'efficacité.

• *Evaluation de l'intervention*

Les évaluations épidémiologiques et entomologiques menées durant la phase préparatoire continuent durant la phase d'intervention en utilisant les mêmes indicateurs et les mêmes méthodes sous la supervision étroite du groupe de travail.

- Les données cliniques, parasitologiques et entomologiques sont régulièrement rapportées et entrées dans la base de données informatisée de l'essai.

- Les échantillons parasitologiques et entomologiques (échantillons de sang, gouttes épaisses, glandes salivaires des moustiquaires) sont conservés soigneusement dans des conditions optimales pour être examinés au laboratoire.

- Le niveau de résistance des vecteurs est estimé par des bio essais au début et à la fin de l'intervention. Si c'est possible, des moustiquaires sont conservés à part pour identifier les mécanismes de résistance et leur fréquence allélique.

- Les données de base sur l'acceptabilité et la sécurité sont enregistrées à partir d'un échantillon aléatoire de ménages appartenant à chaque bras, au début de l'intervention puis régulièrement, par exemple tous les 6 mois. À l'aide d'un questionnaire pré testé, les habitants sont questionnés pour évaluer les effets secondaires perçus, nocifs ou bénéfiques. Pour les moustiquaires imprégnées d'insecticide, ils sont aussi questionnés sur les habitudes d'utilisation des moustiquaires (heure d'entrée dans la moustiquaire et heure de sortie; levers nocturnes), la méthode et le nombre de lavages, et l'état de la moustiquaire (taille et nombre de trous). Ces interrogatoires doivent, autant que possible, être complétés d'examen directs des moustiquaires et de l'observation, tôt le matin, de leur mise en place et de leur utilisation.

• *Supervision de l'intervention et contrôle de qualité*

Une supervision étroite des diverses activités est nécessaire, selon un calendrier régulier mais aussi par des contrôles inopinés effectués par les superviseurs du projet. La supervision repose sur des indicateurs sélectionnés et détermine si les activités sont en accord avec le programme. Le contrôle de qualité assure que chaque collecte est faite correctement, identifie les points qui ont besoin d'attention et anticipe les problèmes possibles ou les échecs. Dans ce cas, on a besoin de connaître les raisons possibles d'échec, de sortie de l'étude ou des pertes de vue des participants.

Phase post intervention

La raison d'être de la phase post intervention est éthique. Elle consiste à fournir la nouvelle intervention antivectorielle aux communautés non traitées selon les mêmes conditions qu'aux communautés du bras intervention. Les moustiquaires imprégnées d'insecticide peuvent être remplacées par de nouvelles dans les villages traités si beaucoup de moustiquaires sont endommagées ou perdues. Il faut aussi respecter les recommandations incluses dans la fiche d'information concernant le partage des résultats avec les participants et les autorités.

Observations sur l'innocuité de l'insecticide et de l'intervention et sur leur acceptabilité pour les utilisateurs

Innocuité

La sécurité est la première priorité quand on entreprend des mesures de contrôle vectoriel (17, 19, 20). L'application d'insecticide est un risque à 4 niveaux et pour l'éviter, des mesures doivent être prises et évaluées à chacun de ces niveaux. Il faut prendre en compte : 1) la sécurité de la population concernée, 2) la sécurité des applicateurs et des manipulateurs de l'insecticide utilisé, 3) la sécurité dans le stockage et le transport et 4) la sécurité de l'environnement. Un protocole général pour l'évaluation de la sécurité et l'estimation de l'exposition des travailleurs à certains groupes de pesticides a été élaboré (21).

Un essai à large échelle doit être supervisé par un toxicologue médical qualifié qui doit déterminer quels sont les facteurs à surveiller. L'aspersion intra domiciliaire est associée à une exposition relativement élevée des personnes qui pulvérisent et à une exposition inévitable, bien que beaucoup plus faible, des habitants. De ce fait beaucoup de vérifications sur la sécurité doivent être menées pendant les aspersions intra domiciliaires. En supposant qu'ils ont observé les instructions de sécurité minimum et les mesures de protection requises par l'OMS, les pulvérisateurs et les autres manipulateurs d'insecticide ou de moustiquaires traitées doivent être régulièrement interrogés sur des effets toxiques perçus. Des individus sélectionnés aléatoirement parmi ceux qui dorment dans les villages avec intervention doivent aussi être interrogés et une attention spéciale doit être portée aux plaintes spontanées. On doit aussi surveiller soigneusement les nourrissons et les jeunes enfants car ils peuvent mâcher ou sucer les moustiquaires, ou leurs doigts peuvent être contaminés par des résidus d'insecticide provenant des murs de la maison ou du sol. Chez ceux qui ont accidentellement ingéré des insecticides concentrés, les symptômes peuvent être différents selon le groupe chimique d'appartenance de l'insecticide.

Acceptabilité

L'acceptabilité varie selon les bénéfices qu'en retire la population, le degré d'inconvénient causé, l'investissement en temps et en argent et le fait que les gens s'attendent ou pas à acheter leur propre moustiquaire et l'insecticide pour la traiter. Les risques et les inconvénients perçus peuvent conduire à des refus plus ou moins fréquents de bénéficier de l'intervention. Les données de base sur l'acceptabilité sont récoltées dans un échantillon randomisé de ménages du bras intervention au début de l'intervention puis régulièrement, par exemple tous les 6 mois. À l'aide de questionnaires pré testés, les ménages sont interrogés pour évaluer les effets secondaires perçus, qu'ils soient nocifs ou bénéfiques, et les façons d'utiliser les moustiquaires, comme cela a été précisé précédemment.

Alors que la participation et donc l'acceptation quotidienne de l'utilisateur est requise pour l'utilisation effective de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, l'aspersion intra domiciliaire n'exige généralement que l'accord initial du chef de famille pour l'aspersion qui est effectuée par une équipe externe. L'aspersion intra domiciliaire nécessite cependant une coopération minimum des membres du ménage pour préparer les maisons pour l'aspersion et ensuite pour conserver le résidu d'insecticide en réfrénant leur envie de ré enduire les murs. Les bénéfices perçus ou l'acceptabilité de

la lutte chimique peuvent changer avec le temps si les gens oublient la nuisance des insectes dans le passé. Les facteurs qui peuvent limiter l'acceptabilité incluent les résidus visibles de l'insecticide sur les murs, une odeur déplaisante ou une irritation cutanée ou nasale provoquée par les produits insecticides (de l'AID ou de la MII) ou le manque d'air dû aux MII sous les climats chauds et humides.

Le coût de l'intervention ne rentre généralement pas en ligne de compte car l'insecticide et son application sont habituellement gratuits dans les essais de phase III.

Contrôle de qualité de l'intervention

L'analyse du résidu chimique

Des échantillons de MII doivent être soumis à des tests chimiques (chromatographie en phase gazeuse ou liquide) au début et à la fin de l'essai pour déterminer la dose appliquée et l'effet des lavages ou de l'usure. Bien que le nombre de moustiquaires à échantillonner dépende de la taille de l'effectif, un minimum de 30 convient pour mesurer la variabilité de la teneur en insecticide dans les moustiquaires utilisées dans les conditions de terrain. Cinq pièces de 10 cm x 10 cm sont coupées au milieu de chaque pan et du toit, étiquetées et gardées dans une feuille d'aluminium pour le transport vers un Centre Collaborateur de l'OMS pour des tests chimiques. Les échantillons sont rassemblés pour déterminer la concentration moyenne en insecticide de chaque moustiquaire (exprimée en mg par mètre carré ou en mg par gramme de moustiquaire). Les propriétaires de ces moustiquaires testées reçoivent une nouvelle moustiquaire.

Les bio essais

Les mêmes MII testées chimiquement doivent être soumises à des bio essais. Les résultats exprimés en taux de «knockdown» et de mortalité fournissent une information complémentaire à l'analyse chimique sur la biodisponibilité de l'insecticide et permettent d'évaluer dans quelle mesure les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action et les MII traitées de manière conventionnelle résistent aux lavages. Les bio essais devraient aussi être effectués sur les murs traités par l'AID en utilisant les cônes OMS attachés aux murs. Les moustiques testés peuvent être élevés au laboratoire ou capturés dans les villages ou encore collectés dans un village non traité à condition que l'on vérifie lors des tests que les moustiques testés sont totalement sensibles à l'insecticide utilisé.

Evaluation épidémiologique et entomologique en post intervention

Un essai de phase III peut s'étendre sur 2 ans (phase préparatoire, phase d'intervention) et continuer pendant encore un an pendant la phase post intervention. Cette période de 3 ans est une occasion d'obtenir des informations sur une période prolongée. La première année peut fournir une information entomologique et épidémiologique sur la transmission. La deuxième année fournit l'occasion d'évaluer l'efficacité de l'intervention et la troisième année permet d'évaluer sur une période prolongée l'acceptabilité de l'intervention par les usagers, leur observance et d'obtenir des données additionnelles sur la résistance au lavage et l'efficacité à long terme

des MILD (moustiquaire à longue durée d'action). Pour répondre à la définition des MILD que donne l'OMS, les moustiquaires doivent rester effectives pendant au moins 3 ans (22) et par conséquent une année supplémentaire d'essai est conseillée.

Analyse des données et interprétation des résultats

Une double saisie indépendante des données de présence, démographiques, cliniques et parasitologiques est effectuée dans une base de données pour l'analyse.

Le plan d'analyse doit être intégré dans sa totalité au protocole de l'essai. Le conseil d'un expert statisticien est essentiel. La variable dépendante («à expliquer») correspond à l'indicateur primaire d'efficacité (indicateurs d'impact) qui a été retenu.

Il peut s'agir de variables continues (taux d'hémoglobine, densité parasitaire), binaires (présence d'une parasitémie, présence d'accès palustre non compliqué ou grave, décès toutes causes ou décès attribués au paludisme) ou de dénombrement (nombre d'accès palustres pendant une période donnée). La nature des variables détermine à la fois les formules de calcul des effectifs nécessaires (cf. supra), les méthodes d'analyse et la formule du calcul de l'efficacité.

Pour estimer les variables cliniques, le diagnostic d'accès palustres, c'est à dire l'attribution de manifestations cliniques au paludisme, peut poser des problèmes en zone d'endémie (23). Quand un état pathologique compatible avec un accès palustre est détecté, la parasitémie plasmodiale détectable sur frottis sanguin ou goutte épaisse doit être analysée. Dans les zones d'hypo endémicité, la plupart des cas de paludisme clinique sont associés avec une parasitémie patente et de la fièvre, alors que le taux de prévalence des infections plasmodiales est faible dans l'ensemble de la population. Le diagnostic est alors relativement facile à porter sur l'association des manifestations cliniques avec la présence d'une parasitémie plasmodiale. Dans les zones de plus haute endémicité, le taux de prévalence des infections plasmodiales est plus élevé et le diagnostic des accès palustres doit reposer sur la densité parasitaire. Il est alors utile de disposer de nombreuses estimations des densités parasitaires en période asymptomatique. L'association entre densité parasitaire et survenue d'épisodes cliniques peut alors être testée en utilisant un modèle de régression logistique prenant en compte le statut clinique (épisode pathologique *versus* état asymptomatique) comme variable dépendante et la densité parasitaire comme variable indépendante. Pour chaque épisode pathologique fébrile, la probabilité que celui-ci soit dû au paludisme peut alors être estimée par la fraction attribuable calculée à partir des odds ratios associés à la densité parasitaire et estimés dans le modèle logistique selon la méthode proposée par Armstrong-Schellenberg *et al.* (23, 24). Les signes cliniques considérés pour définir un accès palustre simple sont une température corporelle élevée (*e.g.* température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), la transpiration, les frissons, les maux de tête, les nausées et les vomissements (25) ou une histoire de fièvre durant les 48 heures précédant la détection (26). Pour un individu ou un groupe d'individus, pendant une période de suivi donnée, le nombre d'accès palustres peut alors être estimé soit par la somme des probabilités que les épisodes pathologiques soient dus au paludisme (somme des estimations des fractions attribuables), soit par le nombre d'épisodes cliniques associés à une densité parasitaire caractérisant une probabilité élevée d'attribution de l'épisode clinique au paludisme (par exemple gouttes épaisses avec densités parasitaires supérieures ou égales à 1 000,

5000 ou 10000 formes asexuées par microlitre de sang). Le taux d'incidence du paludisme clinique est alors calculé par le ratio du nombre d'épisodes pathologiques attribués au paludisme divisé par le nombre de personne-années de suivi. Une personne suivie pendant un an et deux individus suivis chacun pendant 6 mois, contribuent, dans les deux cas, pour une personne-année de suivi.

Etant donné la saisonnalité de la transmission du paludisme et l'acquisition d'une immunité antipalustre avec l'âge dans la plupart des zones d'endémie, la période de suivi et l'âge doivent souvent être contrôlés dans l'analyse statistique de l'impact de l'intervention antivectorielle sur le paludisme.

Dans les analyses conventionnelles, lorsque les individus sont l'unité de randomisation et l'unité statistique, le test t ou la régression linéaire permettent de tester les variables continues (avec ou sans transformation préalable pour remplir les conditions d'emploi de ces tests), le test du chi-2 ou la régression logistique permettent de tester les variables binaires, la méthode de Kaplan-Meier ou le modèle de Cox permettent de tester les données de survie mais aussi les délais jusqu'à la survenue d'événements comme l'infection plasmodiale ou un accès palustre, enfin la régression de Poisson ou la régression binomiale négative permettent de tester les variables de dénombrement.

Cependant, l'unité de randomisation étant la communauté ou le ménage, les méthodes statistiques adéquates doivent tenir compte de l'interdépendance des observations faites chez les individus d'une même communauté, c'est à dire l'effet groupe (7, 8, 15, 27-29).

Une première méthode consiste à utiliser des modèles de régression tenant compte de l'effet groupe, soit par les systèmes d'équations d'estimations généralisées (GEE pour generalized estimating equations) (30), soit par des modèles mixtes (à effets fixes et à effets aléatoires) (31), ou d'autres méthodes permettant aussi de prendre en compte l'interdépendance des observations faites chez un même individu au cours du temps ou l'interdépendance des observations faites chez des individus appartenant à la même communauté, *i.e.* la même unité d'échantillonnage (32-34). Les modèles de régression peuvent donc comporter plusieurs niveaux : l'observation, l'individu et le groupe d'individu, les deux derniers niveaux - *i.e.* l'individu et le groupe - pouvant être contrôlés par deux effets aléatoires inclus dans les modèles. Cette approche permet d'analyser tous les niveaux de variation du poids du paludisme mais sa validité repose sur des hypothèses qui sont rarement vérifiables. Lorsqu'elles sont violées, les conclusions tirées des tests statistiques peuvent être invalides, *e.g.* conclure par erreur à une efficacité significative de l'intervention.

Une autre méthode consiste à résumer (*e.g.* par l'estimation d'une moyenne standardisée sur des facteurs comme l'âge ou la période) la mesure d'impact au niveau de l'unité d'échantillonnage (*i.e.* la communauté, le ménage) puis de comparer ce paramètre résumé entre les unités d'échantillonnage avec intervention *versus* les unités témoins (27). Dans cette approche, l'agrégation des observations chez les individus ou les groupes est absorbée dans la variable résumée analysée, au prix d'une perte de puissance mais assurant aussi une plus grande robustesse aux résultats. Pour que cette approche soit applicable, il est nécessaire que le nombre de communautés incluses dans l'étude soit le plus élevé possible. Les implications logistiques de cette approche augmentent le coût de l'étude. Cette approche a été utilisée à de nombreuses reprises (27, 35-38). En pratique elle se décompose en quatre étapes : 1) ajustement d'un modèle de régression de Poisson avec le nombre d'infections plasmodiales, d'accès palustres, de

cas graves, de décès totaux ou de décès par paludisme comme variable dépendante, le nombre de personne-années de suivi comme variable d'exposition, et incluant les facteurs de confusion potentiels (*e.g.* âge, période-saison,...) comme variables indépendantes mais en excluant le facteur intervention du modèle; 2) estimation du nombre attendu de cas (infections, accès palustres, paludismes graves, décès par paludisme ou totaux) selon les facteurs de confusion potentiels dans chaque communauté (*i.e.* en utilisant les fonctions de prédiction des commandes disponibles dans la plupart des logiciels d'analyse par régression); 3) calcul pour chaque communauté du ratio du nombre observé de cas divisé par le nombre attendu de cas (le logarithme de ce ratio peut aussi être calculé) et enfin 4) comparaison des ratios entre les groupes de communautés (*i.e.* avec ou sans l'intervention testée) en utilisant un test t (pour série appariée si les communautés sont appariées) ou un test non-paramétrique.

Il est enfin possible d'envisager une approche intermédiaire, par exemple, en calculant l'incidence du paludisme clinique pour chaque communauté, chaque période (*i.e.* saison de transmission) et chaque groupe d'âge. On dispose alors de plusieurs estimations de l'incidence du paludisme clinique pour chaque communauté (une par combinaison de période x classe d'âge). L'effet de l'intervention peut alors être testé dans un modèle de régression de Poisson à effet aléatoire ou en GEE (*i.e.* pour l'effet groupe) qui prend en compte le schéma d'étude (communauté avec intervention *versus* communauté témoin), la période, la classe d'âge, avec le nombre estimé d'accès palustres comme variable dépendante et le nombre cumulé de jours de suivi comme variable d'exposition. Un test d'ajustement doit être utilisé pour vérifier l'adéquation du modèle (39).

L'efficacité protectrice est calculée par : $EP = (1 - \text{risque relatif ajusté}) \times 100$ ou $EP = (1 - \text{odds ratio ajusté}) \times 100$ (40). L'intervalle de confiance de l'efficacité clinique protectrice est calculé à partir du ratio du taux d'incidence ajusté.

Les données entomologiques donnent une information complémentaire sur l'impact de l'intervention sur la transmission palustre, basée sur la densité agressive des vecteurs, le taux de paritité, le taux d'infection sporozoïtique et le taux d'inoculation entomologique. Une analyse de l'ensemble de ces indicateurs peut fournir des indications utiles sur l'efficacité de l'intervention tandis qu'une analyse par période (après chaque enquête entomologique) indique l'efficacité de l'intervention dans différentes conditions de transmission. Les variations entomologiques naturelles observées dans les communautés sans intervention pendant les années 1 et 2 peuvent être prises en compte dans l'analyse.

La relation de ces indicateurs d'efficacité avec ceux liés à l'acceptabilité et à la sécurité doit permettre de répondre au but final de l'étude qui est de déterminer si oui ou non la nouvelle intervention ou le nouvel insecticide peut être recommandé pour une utilisation à large échelle.

Conclusion

L'évaluation en phase III de l'efficacité de nouvelles méthodes de lutte antivectorielle fait essentiellement appel à des essais contrôlés randomisés par groupes. Il s'agit d'études où l'on compare des communautés humaines exposées ou non à une nouvelle intervention, les communautés non exposées bénéficiant normalement des interventions de référence à la fin de l'essai. L'évaluation de l'efficacité «théorique», dans des conditions optimales sélectionnées se distingue de l'évaluation de l'efficacité

«réelle», dans des conditions représentatives de celles dans lesquelles l'intervention devra être déployée. Ces différences sont méthodologiques et concernent les populations sélectionnées, le recrutement (actif ou passif des cas), les critères d'évaluation et le type d'analyse, en intention de traiter ou per protocole.

Références

- 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/WHOPES/IC/96.1.
- Rowland M, Bouma M, Ducornez D, Durrani N, Rozendaal J, Schapira A, Sondorp E. Pyrethroid-impregnated bed nets for personal protection against malaria for Afghan refugees. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90 : 357-61.
- Hewitt S, Rowland M, Muhammad N, Kamal M, Kemp E. Pyrethroid-sprayed tents for malaria control: an entomological evaluation in Pakistan. *Med Vet Entomol* 1995; 9 : 344-52.
- Rowland M, Downey G, Rab A, Freeman T, Mohammad N, Rehman H, Durrani N, Reyburn H, Curtis C, Lines J, Fayaz M. DEET mosquito repellent provides personal protection against malaria: a household randomized trial in an Afghan refugee camp in Pakistan. *Trop Med Int Health* 2004; 9 : 335-42.
- Rowland M, Durrani N, Hewitt S, Mohammed N, Bouma M, Carneiro I, Rozendaal J, Schapira A. Permethrin-treated chaddars and top-sheets: appropriate technology for protection against malaria in Afghanistan and other complex emergencies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93 : 465-72.
- Reyburn H, Ashford R, Mohsen M, Hewitt S, Rowland M. A randomized controlled trial of insecticide-treated bednets and chaddars or top sheets, and residual spraying of interior rooms for the prevention of cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 : 361-6.
- Ukoumunne OC, Gulliford MC, Chinn S, Sterne JA, Burney PG, Donner A. Methods in health service research. Evaluation of health interventions at area and organisation level. *BMJ* 1999; 319 : 376-9.
- Anonymous. Cluster randomised trials: methodological and ethical considerations. Medical Research Council (www.mrc.ac.uk); 2002.
- Karbwang J, Pattou C. Standard operating procedures for clinical investigators. TDR/TDP/SOP/99.1. World Health Organization ed, Geneva, 1999.
- Anonymous. MRC guidelines for good clinical practice in clinical trial.: Medical Research Council (www.mrc.ac.uk). 1998.
- WHO. Handbook for good clinical research practice (GCP): guidance for implementation. World Health Organization ed, Geneva, 2005.
- La commission des communautés européennes. DIRECTIVE 2005/28/CE du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments. In: Journal officiel de l'Union européenne; 2005. p. L 91/13 - 19.
- Le parlement européen et le conseil de l'union européenne. DIRECTIVE 2001/20/EC du 4 Avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. In: Journal officiel des Communautés européennes; 2001. p. L 121/34-44.
- EMA. ICH Topic E 6 (R1). Note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95). In: European Medicines Agency; 2002. p. 1-59.
- Hayes RJ, Bennett S. Simple sample size calculation for cluster-randomized trials. *Int J Epidemiol* 1999; 28 : 319-26.
- OMS. Lignes Directrices Opérationnelles pour les Comités d'Éthique chargés de l'évaluation de la Recherche Biomédicale. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2000. TDR/PRD/ETHICS/2000.1.
- WHO. Manual for Indoor Residual Spraying. Application of residual sprays for vector control. Geneva: WHO Pesticide Evaluation Scheme, Division of Control of Tropical Diseases, World Health Organization; 2003. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2003.3.
- Najera JA, Zaim M. Malaria Vector Control: Insecticides for Indoor Residual Spraying. Geneva: WHO Pesticide Evaluation Scheme, Division of Control of Tropical Diseases, World Health Organization; 2001. WHO/CDS/WHOPES/2001.3.
- WHO. Instructions for treatment and use of insecticide-treated mosquito nets.: World Health Organization; 2002. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2002.4 & WHO/CDS/RBM/2002.41.
- Najera JA, Zaim M. Malaria vector control: Decision making criteria and procedures for judicious use of insecticides. Geneva: WHO Pesticide Evaluation Scheme, Communicable Disease Control. Prevention and Eradication, World Health Organization; 2002. WHO/CDS/WHOPES/2002.5, rev. 1.
- WHO. Field surveys of exposure to pesticides. Standard protocols. Geneva: World Health Organization; 1982. WHO/VBC/82.1.
- WHO. Guidelines for laboratory and field testing of Long-Lasting Insecticidal Treated Nets. Geneva: WHO Pesticide Evaluation Scheme, World Health Organization; 2005. WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.11.
- Rogier C, Henry MC, Spiegel A. Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie: bases théoriques et implications pratiques. *Med Trop* 2001; 61 : 27-46.
- Schellenberg JR, Smith T, Alonso PL, Hayes RJ. What is clinical malaria? Finding case definitions for field research in highly endemic areas. *Parasitol Today* 1994; 10 : 439-42.
- Rogier C, Ly AB, Tall A, Cisse B, Trape JF. Plasmodium falciparum clinical malaria in Dielmo, a holoendemic area in Senegal: no influence of acquired immunity on initial symptomatology and severity of malaria attacks. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60 : 410-20.
- Smith T, Hurt N, Teuscher T, Tanner M. Is fever a good sign for clinical malaria in surveys of endemic communities? *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52 : 306-10.
- Bennett S, Parpia T, Hayes R, Cousens S. Methods for the analysis of incidence rates in cluster randomized trials. *Int J Epidemiol* 2002; 31 : 839-46.
- Bennett S, Woods T, Liyanage WM, Smith DL. A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries. *World Health Stat Q* 1991; 44 : 98-106.
- Hayes RJ, Alexander ND, Bennett S, Cousens SN. Design and analysis issues in cluster-randomized trials of interventions against infectious diseases. *Stat Methods Med Res* 2000; 9 : 95-116.
- Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988; 44 : 1049-60.
- Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; 42 : 121-30.
- Phillips-Howard PA, Nahlen BL, Kolczak MS, Hightower AW, ter Kuile FO, Alaii JA, Gimnig JE, Arudo J, Vulule JM, Odhacha A, Kachur SP, Schoute E, Rosen DH, Sexton JD, Oloo AJ, Hawley WA. Efficacy of permethrin-treated bed nets in the prevention of mortality in young children in an area of high perennial malaria transmission in western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68 Suppl 4 : 23-9.
- Phillips-Howard PA, ter Kuile FO, Nahlen BL, Alaii JA, Gimnig JE, Kolczak MS, Terlouw DJ, Kariuki SK, Shi YP, Kachur SP, Hightower AW, Vulule JM, Hawley WA. The efficacy of permethrin-treated bed nets on child mortality and morbidity in western Kenya II. Study design and methods. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68 Suppl 4 : 10-5.
- Phillips-Howard PA, Nahlen BL, Alaii JA, ter Kuile FO, Gimnig JE, Terlouw DJ, Kachur SP, Hightower AW, Lal AA, Schoute E, Oloo AJ, Hawley WA. The efficacy of permethrin-treated bed nets on child mortality and morbidity in western Kenya I. Development of infrastructure and description of study site. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68 Suppl 4 : 3-9.
- Binka FN, Kubaje A, Adjuik M, Williams LA, Lengeler C, Maude GH, Armah GE, Kajihara B, Adiamah JH, Smith PG. Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: a randomized controlled trial. *Trop Med Int Health* 1996; 1 : 147-54.
- Habluetzel A, Cuzin N, Diallo DA, Nebie I, Belem S, Cousens SN, Esposito F. Insecticide-treated curtains reduce the prevalence and intensity of malaria infection in Burkina Faso. *Trop Med Int Health* 1999; 4 : 557-64.
- Magris M, Rubio-Palis Y, Alexander N, Ruiz B, Galvan N, Frias D, Blanco M, Lines J. Community-randomized trial of lambda-cyhalothrin-treated hammock nets for malaria control in Yanomami communities in the Amazon region of Venezuela. *Trop Med Int Health* 2007; 12 : 392-403.
- Nevill CG, Some ES, Mung'ala VO, Mutemi W, New L, Marsh K, Lengeler C, Snow RW. Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Trop Med Int Health* 1996; 1 : 139-46.
- Henry MC, Assi SB, Rogier C, Dossou-Yovo J, Chandre F, Guillet P, Carnevale P. Protective efficacy of lambda-cyhalothrin treated nets in Anopheles gambiae pyrethroid resistance areas of Cote d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73 : 859-64.
- Lengeler C, Armstrong-Schellenberg J, D'Alessandro U, Binka F, Cattani J. Relative versus absolute risk of dying reduction after using insecticide-treated nets for malaria control in Africa. *Trop Med Int Health* 1998; 3 : 286-90.

Rogier Christophe, Henry M.C., Rowland M., Carnevale
Pierre, Chandre Fabrice, Corbel Vincent, Curtis C., Hougard
Jean-Marc (2009)

Guide pour l'évaluation en Phase 3 de la lutte antivectorielle
contre le paludisme

Médecine Tropicale, 69 (2), 173-184

ISSN 0025-682X