

PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

REDACTEURS	VERIFICATEURS	APPROBATEUR	DESTINATAIRES
Christophe ROGIER	Marie-Claire Henry, Michel Etchepare, Odile Ouwe Missi Oukem, Thomas Kesteman, Georgia Damien, Alain Moren.	Participants au projet PALEVALUT	Epidémiologistes, enquêteurs, superviseurs
Date : 11/8/2013	Date : 31/8/2013	Date : 20/11/2013	

Objet : La procédure définit la méthode d'évaluation par une étude cas-témoins de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme, en conditions réelles de déploiement (effectiveness).

Application :

Le document est élaboré pour le personnel chargé de l'évaluation épidémiologique de l'efficacité sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme des interventions antipaludiques après leur déploiement.

Documents associés : néant

Annexes : 3

Historique des modifications :

Date	Version	Nature de la modification
11/8/2013	1	Création
24/8/2013	2	Modification prenant en compte les remarques des vérificateurs
22/10/2013	3	Finalisation



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

Sommaire :

1	Introduction.....	3
2	Objectifs	3
3	Responsabilités.....	3
4	Matériels	4
4.1	Définitions	4
4.2	Liste des matériels et réactifs.....	5
5	Méthodes	5
5.1	Calcul des effectifs nécessaires	5
5.2	Mise en place de l'étude	6
5.3	Recrutement des cas et des témoins	6
5.4	Données collectées.....	8
5.4.1	Données cliniques et épidémiologiques collectées par questionnaire.....	8
5.4.2	Données biologiques	10
5.5	Analyse des données	10
5.5.1	Définition du critère parasitologique de diagnostic d'accès palustre non compliqué.....	10
5.5.2	Evaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques	11
5.6	Défis et limites de l'évaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques après leur déploiement par étude cas-témoins.....	14
5.6.1	Limitation de l'efficacité intrinsèque des interventions.....	14
5.6.2	Spécificité de la définition des cas	14
5.6.3	Choix des témoins : consultants <i>et/ou</i> en population	15
5.6.4	Evaluation de l'exposition aux interventions antipaludiques	15
5.6.5	Facteurs de confusion	16
6	Références.....	18
7	Annexes	19



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

1 Introduction

Vérifier l'efficacité des interventions antipaludiques sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme (*i.e.* « accès palustres non compliqués », APNC) après leurs déploiements est nécessaire pour i) vérifier que leur mise en œuvre atteint les objectifs attendus, ii) éventuellement permettre de rechercher les facteurs qui pourraient altérer ces efficacités afin de les corriger, iii) identifier des redondances ou des antagonismes dans l'effet de mesures déployées simultanément afin d'améliorer la coordination de leurs mises en œuvre ou d'effectuer un choix entre plusieurs interventions aboutissant au même effet (source d'économie de moyens). La méthodologie proposée ci-dessous est inspirée des méthodes cas-témoins d'évaluation de l'efficacité des vaccinations (1, 2).

2 Objectifs

- 1) Estimer l'efficacité de chaque intervention antipaludique déployée à partir de l'estimation de leurs rapports de cotes (odds-ratio, OR) pour le risque d'accès palustres non compliqués, par une étude cas-témoins non appariée tenant compte de l'effet des autres interventions et des facteurs de confusion potentiels (1).
- 2) Chercher l'existence d'interactions significatives entre interventions antipaludiques.

3 Responsabilités

Epidémiologiste : obtention de la clairance éthique et des autorisations réglementaires ; coordination de la mise en œuvre du protocole, de la formation et de la supervision du personnel responsable de la collecte des données ; rassemblement, vérification et analyse des données collectées ; rédaction du rapport final.

Personnel soignant/enquêteur : accueil et inclusion des patients ; collecte et enregistrement des données sous le format prévu par le protocole ; collecte ou participation (avec le biologiste) à la collecte d'un échantillon de sang pour le diagnostic parasitologique.

Biologiste : collecte d'un échantillon de sang pour le diagnostic parasitologique (si non réalisé par le personnel soignant) ; réalisation des examens biologiques (test de diagnostic rapide ; frottis sanguin et goutte épaisse : confection de l'étalement de sang, coloration, examen microscopique, conservation/stockage de l'étalement de sang examiné) ; enregistrement des



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

résultats des examens sous le format prévu par le protocole en assurant la concordance avec les données cliniques et épidémiologiques collectées par le personnel soignant/enquêteur.

4 Matériels

4.1 Définitions

Fièvre : température corporelle supérieure ou égale à 37,5°C au niveau axillaire, OU/ET histoire d'un syndrome fébrile au cours des 48 heures précédant l'examen comprenant au moins un des symptômes suivants : sensation de corps chaud, sueurs, frissons, perte d'appétit chez les nourrissons

Cas fébrile « consultant » : personne se présentant dans la structure sanitaire participant au protocole pour une consultation ET ayant sa résidence habituelle dans la zone d'étude ET étant atteint d'une fièvre.

Cas fébrile « en population » : personne recrutée en population ET ayant sa résidence habituelle dans la zone d'étude ET étant atteint d'une fièvre.

Cas en accès palustre non compliqué : personne se présentant dans la structure sanitaire participant au protocole pour une consultation ET ayant sa résidence habituelle dans la zone d'étude ET étant atteint d'une fièvre ET ayant une parasitémie à *Plasmodium* supérieure à un seuil défini selon la zone d'étude, la période de référence et l'âge du patient (3), sans signe de gravité ou de complication .

Témoin « consultant » : personne se présentant dans la structure sanitaire participant au protocole pour une consultation ET ayant sa résidence habituelle dans la zone d'étude ET n'étant pas atteint d'une fièvre (après vérification de la température axillaire) ET n'ayant pas d'antécédent de fièvre dans les dernières 48 heures.

Témoin « en population » : personne ayant sa résidence habituelle dans la zone d'étude ET n'étant pas atteint d'une fièvre ni au moment de son recrutement pour l'étude, ni pendant la période de référence de l'étude.

Zone d'étude : zone la plus proche de la structure sanitaire participant au protocole d'où provient la majorité (> 50%) des consultants. Cette zone doit être suffisamment restreinte et définie sur une base géographique (pour que l'on puisse déterminer sans ambiguïté par interrogatoire si les personnes interrogées vivent habituellement dans la zone d'étude) et bio-écologique afin que les cas et les témoins viennent d'une zone *a priori* épidémiologiquement



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

homogène en termes de risque de transmission. Dans une zone d'étude, l'habitat est le plus souvent agrégé en différents sites (*e.g.* hameaux, villages, quartiers) plus ou moins distincts les uns des autres.

Période de référence : période de temps pendant laquelle les cas et les témoins sont recrutés. Cette période doit être suffisamment courte pour empêcher des discordances de risque d'infection et de mémorisation d'exposition aux interventions antipaludiques des individus vivant dans la zone d'étude (*i.e.* différence entre les cas et les témoins). Elle est fixée en durée et pendant une période de l'année pour permettre le recrutement du nombre de cas nécessaire, en tenant compte de la saisonnalité éventuelle de l'incidence du paludisme clinique.

Résidence habituelle : lieu de résidence pour plus de 50% des nuits au cours des 6 mois précédant l'interrogatoire.

Accès palustre non compliqué : association d'une fièvre et d'une parasitémie à *Plasmodium* supérieure à un seuil défini selon la zone d'étude, la période de référence et l'âge du patient, sans signe de gravité ou de complication.

4.2 Liste des matériels et réactifs

Questionnaires et formulaires de collecte de données cliniques, épidémiologiques et biologiques.

Test de diagnostic rapide des infections plasmodiales de bonne qualité selon les scores établis par le programme OMS/FIND/CDC/ TDR (4, 5) : voir POS BIO PREL et EVAL-TDR.

Matériel et réactifs pour la confection et la coloration des étalements de sang : voir POS BIO PREL et MICROSCOPIE.

Matériel nécessaire à l'examen microscopique et l'estimation des densités parasitaires : voir POS BIO PREL et MICROSCOPIE.

5 Méthodes

5.1 Calcul des effectifs nécessaires

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.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

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 1 en annexe donne différents effectifs calculés avec cette formule.

5.2 Mise en place de l'étude

- 1) Choix des zones d'étude et période de référence (en tenant compte du niveau d'endémicité et de la saisonnalité de la transmission et, éventuellement de l'utilisation des mesures de lutte).
- 2) Obtention préalable aux recrutements de la clairance éthique et des autorisations réglementaires.
- 3) Préparation du recrutement des participants (sensibilisation et obtention du soutien des autorités sanitaires, administratives et sociales locales ; formation du personnel soignant, des enquêteurs et des biologistes : formation théorique et pratique, entraînement et évaluation des compétences acquises ; mise en place des matériels nécessaires)

5.3 Recrutement des cas et des témoins

Les cas et les témoins « consultant » sont recrutés dans les structures sanitaires participantes parmi les personnes se présentant pour consulter pour fièvre (cas) ou pour une raison indépendante de la fièvre (témoins « consultant », e.g. traumatisme, douleur d'origine apparemment non infectieuse, accompagnant de malade non fébrile...), ou en population par tirage au sort dans la zone d'étude (cas et témoins « en population ») pendant la même période de référence (POS **EfficacInfection**).

Tous les cas potentiels se présentant dans la structure sanitaire ou tirés au sort en population pendant la période de référence sont sollicités jusqu'à atteindre l'effectif attendu.

Trois témoins « consultant » par cas sont recrutés après tirage au sort parmi les personnes se présentant dans la structure sanitaire et étant potentiellement témoins « consultant ». Les témoins « consultant » sont recrutés au fur et à mesure du recrutement des cas, sans appariement mais en s'assurant que le nombre de témoins « consultant » recrutés est conforme (3 pour 1 cas) avec un décalage temporel inférieur à 2 semaines. Chaque consultant pouvant être potentiellement recruté comme témoin est enregistré et se voit attribué un numéro. Un numéro est ensuite tiré au sort. Si le numéro du consultant est supérieur au numéro tiré au sort, alors le consultant se voit proposer d'être recruté comme témoin. En cas de refus, le consultant potentiellement témoin immédiatement suivant est retenu pour être recruté. Si le numéro tiré



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

au sort est inférieur au numéro du consultant, alors le consultant n'est pas recruté. Le numéro attribué à chaque consultant et la distribution de ceux qui sont tirés au sort doivent être choisis pour que les témoins « consultant » soient représentatifs de la population des consultants « non cas ». Par exemple, on peut choisir de donner le chiffre 3 à chaque consultant et de tirer au dé un chiffre entre 1 et 6. La moitié des consultants potentiellement témoins seront ainsi retenus pour être recrutés.

Au minimum trois témoins « en population » par cas sont recrutés pendant la période de référence après tirage au sort parmi les personnes ayant leur résidence habituelle dans la zone d'étude. Le recrutement en population peut être organisé au milieu de la période de référence ou être réalisée en plusieurs fois pendant cette période afin de minimiser le décalage temporel entre le recrutement des cas et celui des témoins « en population ». Le nombre minimum de témoins « en population » à recruter est estimé en fonction du nombre de cas dont le recrutement peut être attendu pendant la période de référence.

Les cas et les témoins « en population » peuvent être recrutés dans le cadre de l'étude transversale du taux de prévalence des infections plasmodiales et d'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte contre ces infections (POS **EfficacInfection**).

Le tirage au sort devra permettre d'obtenir un échantillon représentatif de témoins issus des populations d'origine des cas recrutés dans la structure sanitaire de la zone d'étude et éviter qu'une même personne soit tirée plusieurs fois au sort comme témoin. Une base de sondage préexistante peut être utilisée ou un recensement préalable rapide peut être envisagé s'il est logistiquement réalisable. Dans le cas contraire, un sondage à plusieurs niveaux et proportionnel aux effectifs des sous-populations devra être envisagé. En pratique, on réalisera un premier tirage au sort à l'échelle la plus petite où les effectifs d'habitants sont connus puis utilisera un cheminement aléatoire au sein de la communauté tirée au sort pour atteindre les personnes qui seront recrutées comme témoins.

Aucune rémunération des cas et des témoins n'est prévue pour la participation à l'étude. Une consultation foraine peut être organisée pour accompagner l'étude en population, sous réserve d'acceptation par les autorités locales. Le diagnostic et le traitement antipaludique des individus infectés est gratuit pour les cas et les témoins.

Critères d'inclusion :

- Avoir sa résidence habituelle dans la zone d'étude
- Se présenter dans la structure sanitaire ou être recruté en population pendant la période de référence.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

- Correspondre à la définition des cas ou des témoins
- Acceptation de participer à l'étude (répondre aux questions et prise de sang au bout du doigt pour test diagnostique) par l'intéressé ou son tuteur après explication du protocole et de la possibilité de refuser de participer

Critères d'exclusion :

- Mauvaise compréhension des questions introduisant un doute sur la validité des réponses.
- Signes cliniques, symptômes ou données anamnestiques suggérant une maladie infectieuse pouvant être à l'origine directe ou indirecte de fièvre autre que le paludisme.
- Signes de gravité ou de complication du paludisme (critères OMS : coma, détresse respiratoire, anémie grave, ictère, choc, convulsions, hémorragies,...).
- Retrait de l'acceptation de participation.

Les cas et les témoins sont interrogés selon le questionnaire et un prélèvement de sang capillaire est effectué pour le diagnostic parasitologique (test de diagnostic rapide et étalement de sang épais i.e. goutte épaisse).

Les cas et les témoins trouvés positifs pour une infection plasmodiale reçoivent gratuitement le traitement antipaludique recommandé au niveau national.

Le résultat du test rapide et de la lecture microscopique (présence/absence d'infection plasmodiale, densités des stades sexués et asexués par espèce plasmodiale) est inscrit sur le formulaire ad-hoc en assurant la concordance avec les données cliniques et épidémiologiques individuelles (identifiant unique)

5.4 Données collectées

5.4.1 Données cliniques et épidémiologiques collectées par questionnaire

Données cliniques et épidémiologiques collectées chez les cas et les témoins
Date de recrutement
Lieu de résidence habituelle (conclusion sur le statut dans ou hors de la zone d'étude)
Age, sexe
Température corporelle (axillaire ou autre à définir et standardiser)
Symptômes définissant le syndrome fébrile (sensation de corps chaud, sueurs, frissons) et date de leur dernière survenue (datant de moins 48 heures, survenue pendant la période de référence).
Signes et symptômes de gravité ou de complication du paludisme (critères OMS)
Exposition aux interventions antipaludiques : <i>présence/absence, estimation de la fréquence</i>



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

<p><i>d'exposition (à l'aide d'une échelle ; e.g. rarement, parfois, souvent, toujours) pendant la période de référence (ou avant, e.g. au cours des 3 mois précédant l'étude), date de la dernière exposition.</i></p> <p><u>Utilisation de moustiquaire</u> au sujet de la moustiquaire habituellement utilisée <i>i.e.</i> dans >50% des utilisations de moustiquaire pendant la période de référence : type d'imprégnation d'insecticide, ancienneté de la moustiquaire, ancienneté de l'imprégnation, état physique <i>i.e.</i> présence et importance des trous, heure habituelle du coucher.</p> <p><u>Aspersion intradomiciliaire d'insecticide</u> au sujet de la dernière aspersion dans la résidence habituelle au cours des 3 mois, 6 mois ou/et 12 mois précédant l'étude : date de la pulvérisation, nombre de pièces traitées. Fait de dormi dans une pièce traitée.</p> <p><u>Intervention anti-larvaire</u> dans un rayon de 500 mètres autour de la résidence habituelle au cours des 3 mois, 6 mois ou/et 12 mois précédant l'étude.</p> <p><u>Autres moyens de lutte contre les vecteurs utilisés</u> : bombes aérosols, serpentins, pulvérisation privée d'insecticides au cours des 3 mois précédent l'étude</p> <p><u>Traitement préventif intermittent (TPI) et traitement chimioprophylactique</u> : molécule utilisée (SP, CQ, AQ, QN, ASAQ, AL,...), date de la dernière prise, nombre de prises au cours des 3 derniers mois, contexte de la prise <i>e.g.</i> TPI grossesse, TPI nourrisson ou TPI enfant, chimioprophylaxie autre et prophylaxie traditionnelle (<i>e.g.</i> tisane chez les femmes enceintes)</p> <p><u>Information, éducation, communication (IEC) au sujet du paludisme</u> : indice de connaissance au sujet du paludisme, de son traitement et de sa prévention, nombre d'exposition à un message sur le paludisme au cours des 3 mois, 6 mois ou/et 12 mois précédant l'étude par type de medium (affiche, émission radio, émission TV, dépliant, article de presse, spectacle vivant...).</p>
Etat gestationnel au moment de l'interrogatoire, date présumée de conception si femme enceinte
Accouchement au cours des 3 derniers mois : date
Caractéristiques de l'habitat (nombre de pièces habitées, étanchéité aux moustiques <i>i.e.</i> espace au niveau des portes, des fenêtres et de la jonction murs-toiture/plafond laissant passer la lumière du jour ; matériaux constituant les murs, le sol et la toiture)
Indicateurs de possession pour l'évaluation du niveau socio-économique du ménage (personnes ayant habituellement partagé la même cuisine au cours des 6 derniers mois, <i>i.e.</i> pendant plus de 50% des jours)
Niveau de scolarisation du chef de famille (sans, primaire, secondaire ou supérieur ; sait lire facilement, difficilement, pas du tout ; sait écrire facilement, difficilement pas du tout)
Niveau de scolarisation de la personne interrogée (sans, primaire, secondaire ou supérieur ; sait lire facilement, difficilement pas du tout ; sait écrire facilement, difficilement, pas du tout)
Autres facteurs de confusion potentiels : date du dernier traitement antipaludique ; séjour récent (< 1 mois) dans un autre endroit.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

5.4.2 Données biologiques

Test de diagnostic rapide : présence/absence d'infection plasmodiale par espèce : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, autres *Plasmodium*.

Examen microscopique :

- Présence/absence d'infection plasmodiale par espèce : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*
- Densité parasitaire stades sanguins asexués et sexués par espèce : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*

5.5 Analyse des données

5.5.1 Définition du critère parasitologique de diagnostic d'accès palustre non compliqué

Plusieurs seuils de parasitémies pourront être utilisés pour la définition parasitologique de l'accès palustre non compliqué.

- 1) **Densité parasitaire des stades sanguins asexués supérieur à 0** (*i.e.* positivité de la recherche de *Plasmodium*, quel que soit l'espèce plasmodiale). Ce critère parasitologique est le plus sensible mais le moins spécifique pour définir parasitologiquement un accès palustre. Il a l'avantage de pouvoir être commun à tous les sites d'étude et à toutes les classes d'âge mais aboutit à une sur-estimation du nombre d'accès palustre (6) et est responsable de diagnostics faussement positifs dans des proportions variables selon l'endémicité et l'âge des patients. Il devra cependant être utilisé dans tous les sites d'étude pour assurer la comparabilité inter-sites et inter-études.
- 2) **Densité parasitaire des stades sanguins asexués de *P. falciparum* supérieur à un seuil** définit selon l'âge et la force d'association entre la densité parasitaire et la survenue de fièvre selon la méthode décrite ci-dessous.
 - a. Pour chaque site ou groupe de site de zones d'endémie comparable (hypoendémie, mésoendémie, hyper et holoendémie), présentation tabulaire (exemple Tableau 2 en annexe) des nombres d'individus avec une densité parasitaire asexuée à *P. falciparum* supérieure *versus* égale à 0, et supérieure ou égale *versus* inférieure aux seuils à 500/ μ L, 1000/ μ L, 2500/ μ L, 5000/ μ L, 10.000/ μ L et 20.000/ μ L, par classe d'âge (< 2 ans, 2-5 ans, 6-9 ans, 10-14 ans, 15-19 ans, 20-29 ans, 30-39 ans, \geq 40 ans) et par statut clinique, *i.e.* cas fébriles *versus* témoins, avec calcul, chez les cas et les témoins, des taux de prévalence



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

des classes de densité parasitaire avec intervalle de confiance à 95%, estimation du rapport de cotes (OR) et de son intervalle de confiance à 95% et test statistique de la différence de l'OR par rapport à 1 (hypothèse d'absence d'association entre classe de densité parasitaire, *i.e.* supérieure ou inférieure au seuil, et statut clinique cas vs. témoin dans la classe d'âge considérée).

- b. Si des classes d'âge adjacentes ont des distributions de densités parasitaires similaires et non significativement différentes chez les cas et chez les témoins, ces classes d'âge doivent être fusionnées pour augmenter la précision de l'estimation des OR.
- c. Pour chaque classe d'âge, choix du seuil de densité parasitaire associé à l'OR le plus élevé comme seuil pour la définition parasitologique de l'accès palustre non compliqué.

5.5.2 Evaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques

- a) Présentation tabulaire des données collectées chez les cas d'accès palustre non compliqué (selon les deux définitions, *i.e.* fièvre avec infection plasmodiale sans distinction de seuil de densité parasitaire ni d'espèce plasmodiale et fièvre avec densité parasitaire asexuée à *P. falciparum* supérieure ou égale au seuil dépendant de l'âge) et chez les témoins (témoins consultants et témoins en population présentés séparément) : effectifs ; taux de prévalence ou moyenne et intervalle de confiance à 95% pour les variables qualitatives et les variables continues à distribution symétrique, médiane et intervalle interquartile 25-75% pour les variables continues asymétriques ; test statistique comparant les distributions entre les cas et les témoins d'une part et entre types de témoins d'autre part.
- b) Si il existe une de différence statistique d'exposition aux interventions entre les 2 types de témoins (*i.e.* « consultant » et « en population »), les analyses suivantes sont effectuées séparément pour les témoins « consultants » et pour les témoins « en population ». Sinon, une analyse peut être effectuée en fusionnant les deux types de témoins.
- c) Si il existe une de différence statistique d'exposition aux interventions entre les 2 types de cas (*i.e.* « consultant » et « en population »), les analyses suivantes sont effectuées séparément pour les cas « consultants » et pour les cas « en population ». Sinon, une analyse peut être effectuée en fusionnant les deux types de cas.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

- d) Estimation des rapports de cotes (OR) relatifs à l'exposition aux interventions antipaludiques par régression logistique avec le statut cas-témoin comme variable dépendante et prise en compte :
- du regroupement des données par site d'étude (par modèle ajusté par la méthode des équations d'estimations généralisées (GEE) (7, 8) en considérant une matrice de corrélation «échangeable» entre observations effectuées dans un même site, i.e. une corrélation constante intra-site, si plus de 10 sites d'étude, sites d'étude inclus comme co-variables si < 10 sites d'étude) : co-variable forcée dans le modèle.
 - de l'âge (en classes, e.g. < 2 ans, 2-3 ans, 4-5 ans, 6-9 ans, 10-14 ans, 15-19 ans, 20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, >= 50 ans) : co-variable forcée dans le modèle.
 - du niveau d'endémicité du paludisme des sites d'étude (en classes) ou du faciès d'intervention antipaludique
 - de l'état gestationnel et de post-partum
 - du niveau socio-économique (possessions du ménage)
 - du niveau d'éducation du chef de ménage
 - du niveau d'éducation de la personne interrogée
 - de l'exposition aux interventions antipaludiques utilisées dans la zone d'étude pendant la période de référence sous forme binaire (exposition optimale *versus* exposition absente ou non optimale : référence) ou sous forme ordinale (exposition optimale, exposition sub-optimale, exposition absente : référence) : co-variables forcées dans le modèle. Si la définition de l'exposition permanente ou parfaite à l'intervention et de l'absence d'exposition ne posent pas de problème, la définition d'une exposition « optimale » ou « sub-optimale » est sujette à discussion. Les seuils de niveau d'exposition utilisés pour cette définition devront soit avoir été validés par des études antérieures ayant fait l'objet de publications, soit avoir été choisis sur la base d'une expertise, idéalement par consensus d'un groupe d'expert. La méthode Delphi pourra être utilisée pour obtenir une convergence de l'avis des experts. En dernier recours, le niveau d'exposition devra être estimé comme une variable continue ou une variable ordinale et une analyse statistique visera *a posteriori* (i.e. après la collecte des données) à identifier quel est le niveau d'exposition qui permet d'avoir un meilleur ajustement de la variable dépendante.
- e) Recherche d'interactions entre i) les variables indépendantes relatives aux interventions antipaludiques, ii) entre ces variables et l'âge et iii) entre ces variables et l'endémicité/faciès d'intervention.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

- f) Les variables forcées, celles dont l'OR a une p-value inférieure à 0,25 pour son test de différence par rapport à 1 en analyse univariable et les termes d'interaction significatifs au seuil $p < 0,05$ sont inclus dans le modèle multivariable initial.
- g) Seules les variables forcées, les facteurs de confusion potentiels dont la présence dans le modèle module significativement l'estimation des OR des interventions antipaludiques (analyse de sensibilité, voir ci-dessous) et les variables ayant un OR significativement différent de 1 au seuil $p < 0,05$ sont conservées dans le modèle final, les autres sont éliminées pas à pas. Les variables avec une valeur d'OR élevée (*e.g.* $OR > 4$ ou $OR < 0,25$) peuvent cependant être conservées, même si non significatif au seuil 0,05, si elles correspondent à un facteur de risque ou de confusion connu ou plausible.
- h) Les estimations des OR significativement inférieurs à 1 pour les interventions antipaludiques et leurs intervalles de confiance à 95% sont utilisés pour estimer les efficacités protectrices (E_{Pe}) ajustées (*i.e.* tenant compte des autres facteurs considérés comme « égaux » par ailleurs) de ces interventions chez les individus qui y ont été exposés et leurs intervalles de confiance à 95% selon la formule :

$$E_{Pe} = 1 - OR$$

L'OR est considéré comme une approximation du risque relatif car la prévalence des APNC dans la population est considérée comme faible, *i.e.* inférieure à 5%. EP représente la proportion d'APNC évités par l'exposition à l'intervention antipaludique telle qu'elle est dans la population.

- i) La proportion d'APNC évités dans la population générale (E_{Pp}) par chaque intervention peut être estimée par $E_{Pp} = P * (1 - OR)$ où P est le taux de prévalence d'exposition à l'intervention dans l'échantillon de témoins considéré comme une estimation du taux de prévalence d'exposition à l'intervention dans la population générale. Il s'agit d'une estimation ajustée (*i.e.* tenant compte des autres facteurs considérés comme « égaux » par ailleurs).
- j) Le nombre d'APNC évités dans la population générale (APNC_{ev}) par chaque intervention peut être estimé par $APNC_{ev} = APNC_{es} * E_{Pp} / (1 - E_{Pp})$ où APNC_{es} est le nombre estimé d'accès palustre non compliqué dans la population générale. APNC_{es} peut être estimé à partir des données de statistiques sanitaires ou de données d'incidence observées dans des sites sentinelles.
- k) Dans le cas particulier où la population n'est pas homogène en termes de couverture par les méthodes de lutte, le nombre d'APNC évités dans la population générale (APNC_{ev}) par chaque intervention peut être estimé par la formule suivante :



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

$$APNC_{ev} = \sum_{i=1}^n \left(\frac{APNC_{es_i} * P_i * (1 - OR)}{1 - (P_i * (1 - OR))} \right)$$

Où P_i et $APNC_{es_i}$ sont, respectivement, le taux de prévalence d'exposition à l'intervention et le nombre estimé d'accès palustre non compliqué dans chacune des n sous-populations.

5.6 Défis et limites de l'évaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques après leur déploiement par étude cas-témoins

5.6.1 Limitation de l'efficacité intrinsèque des interventions

Si les vecteurs du paludisme sont localement résistants aux insecticides utilisés pour imprégner les moustiquaires ou pour asperger les murs d'une part, ou si les plasmodiums sont localement résistants aux antipaludiques utilisés pour le traitement préventif ou la chimioprophylaxie, l'efficacité des interventions pourra être altérée dans certaines zones plus que dans d'autres. L'estimation d'une efficacité moyenne sur plusieurs zones hétérogènes en termes de sensibilité des vecteurs et des parasites peut ainsi manquer de pertinence ou ne pas détecter des défauts localisés d'efficacité.

5.6.2 Spécificité de la définition des cas

L'utilisation d'une définition peu spécifique des cas entraîne une sous-estimation de l'efficacité des interventions. Pour cette raison, la définition des cas doit obligatoirement comporter un critère parasitologique et, de préférence pour en assurer une meilleure spécificité, devrait utiliser la densité parasitaire. Les différentes définitions des APNC ont des avantages et des inconvénients.

La prise en charge thérapeutique par antipaludiques des infections plasmodiales associées à des manifestations cliniques repose actuellement sur le diagnostic de l'infection plasmodiale par test de diagnostic rapide (TDR) sans estimation de la densité parasitaire. Le poids clinique du paludisme est donc généralement estimé par les systèmes de santé sur la base de ce critère diagnostique (*i.e.* fièvre + infection plasmodiale, quelle que soit la densité parasitaire). Définir les accès palustres par l'association d'une fièvre avec simplement une infection plasmodiale patente (*e.g.* détectée par un TDR) entraîne une surestimation du nombre de fièvre attribuables au paludisme (excès de faux positifs), même en zone de faible endémie ou transmission (6), manque de spécificité et risque de **sous-estimer l'efficacité protectrice des interventions antipaludiques**, d'autant plus que les infections plasmodiales asymptomatiques sont plus fréquentes, c'est-à-dire plus **dans les zones de forte endémie** (*i.e.* transmission) que dans les



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

zones de plus faible endémie et plus **chez les individus les plus âgés** (*i.e.* les plus immuns) que chez les plus jeunes. Cela peut introduire une distorsion dans l'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte selon l'endémicité et l'âge des individus.

L'utilisation de la densité parasitaire pour définir les APNC d'une façon appropriée à chaque niveau d'endémicité et d'âge, implique son estimation, le plus souvent par la microscopie, et donc un coût plus élevé et une source de variabilité inter-études à cause des différences potentielles de lecture des étalements de sang. Cette définition évite de sous-estimer l'efficacité des interventions et les distorsions de cette estimation selon l'endémicité du paludisme et l'âge des individus. En revanche, elle ne rend pas compte du poids du paludisme tel qu'il est habituellement (sur-)estimé par les systèmes de santé.

5.6.3 Choix des témoins : consultants *et/ou* en population

Des individus seront recrutés en population pour d'autres études (*e.g.* évaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques sur les infections plasmodiales, études des comportements relatifs à la santé,...). Ces individus peuvent être utilisés comme témoins « en population » pour les cas recrutés dans la structure sanitaire drainant les malades de la zone d'étude. Il peut cependant arriver que les témoins consultants soient plus exposés aux interventions que les témoins en population, le fait de venir consulter témoignant d'un plus grand intérêt pour la santé et d'un meilleur accès aux soins *et/ou* aux mesures préventives que les individus ne consultant pas. Dans ce cas, l'utilisation de témoins en population peut amener à sous-estimer l'efficacité des interventions. D'un autre point de vue, il peut être délicat de demander à un personnel de santé déjà surchargé de passer du temps à recruter des témoins et il est possible que ce personnel n'interroge pas de la même manière les cas et les témoins. Lorsque cela est possible, il est approprié d'utiliser les deux sources de témoins, consultants et en population, et de les comparer afin d'assurer la validité de l'estimation de l'efficacité des interventions.

5.6.4 Evaluation de l'exposition aux interventions antipaludiques

L'évaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques dépend de façon cruciale de l'estimation de l'exposition des individus étudiés à ces interventions.

Si le niveau d'exposition à une intervention est mal estimé, indépendamment du statut clinique, cela entraîne une sous-estimation de son efficacité. Si la mauvaise estimation du niveau d'exposition dépend du statut clinique, cela peut entraîner une sous-estimation ou une surestimation de son efficacité.

L'évaluation du niveau d'exposition doit donc être la plus précise et la moins biaisée possible, *i.e.* la donnée doit être collectée de la même manière chez les cas et chez les témoins, par



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

questionnaire, de préférence sans que l'individu ait encore connaissance de son statut infectieux (avant divulgation du test de diagnostic rapide). Une vérification plus approfondie de l'exposition chez les témoins en population, *e.g.* par l'examen des lits et la recherche de moustiquaires imprégnées, qui ne pourrait pas être effectuée chez les cas, pourrait introduire un biais même si elle assurerait une évaluation plus précise et exacte de l'exposition.

L'évaluation de l'exposition doit aussi tenir compte de son ancienneté qui doit être équivalente chez les cas et les témoins, doit être limitée pour éviter d'éventuels biais de mémorisation et doit tenir compte de l'histoire naturelle des infections plasmodiales aboutissant à des manifestations cliniques. Les manifestations cliniques attribuables au paludisme surviennent généralement dans le mois suivant la piqûre infectante. Une intervention anti-larvaire peut mettre environ un mois pour avoir un effet sur la transmission (*i.e.* piqûres infectantes), une intervention empêchant directement la transmission (*e.g.* par moustiquaires) peut mettre entre 2 et 3 semaines pour avoir un effet sur l'incidence de la morbidité attribuable au paludisme, une intervention empêchant indirectement la transmission en réduisant la durée de survie des vecteurs (*e.g.* par aspersion intradomiciliaire) peut mettre entre 2 et 5 semaines pour avoir un effet sur l'incidence de la morbidité attribuable au paludisme selon son impact sur les densités vectorielles, un traitement antipaludique par un médicament peut avoir un effet individuel sur l'incidence de la morbidité palustre pendant 2 à 6 semaines selon la vitesse d'élimination du médicament, et un effet collectif plus long selon son taux de couverture dans la population servant de réservoir plasmodial.

L'évaluation de l'exposition aux interventions doit aussi tenir compte de leur rémanence. Les aspersions intradomiciliaires d'insecticide ont rarement une efficacité intrinsèque dépassant 4 mois, les moustiquaires imprégnées à longue durée d'action ont une efficacité intrinsèque de l'ordre de 1 à 3 ans, selon le type de moustiquaire, ses conditions d'emploi et la fréquence des lavages, les médicaments antipaludiques autres que les dérivés de l'artémisinine, ont des demi-vies variables, généralement de plusieurs semaines.

Selon les considérations ci-dessus, il peut être proposé de considérer l'exposition aux interventions antipaludiques avec des reculs variables selon les interventions ou, pour des raisons pratiques, en adoptant un recul commun de 3 mois, *i.e.* délai maximal entre l'exposition à l'intervention et la participation des individus à l'étude.

5.6.5 Facteurs de confusion

Au cours d'une étude cas-témoins, de nature observationnelle non expérimentale, l'exposition aux interventions n'est pas assignée de façon aléatoire et peut être associée à des facteurs de



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

risque du paludisme clinique. Ces facteurs, associés à la fois au risque de paludisme clinique et à l'exposition à l'intervention, sont des facteurs de confusion.

Les facteurs de confusion négatifs sont ceux qui correspondent à un risque plus élevé de paludisme clinique et à un risque plus élevé d'être exposé à l'intervention. C'est par exemple le cas des enfants ou des femmes enceintes qui seraient moins immuns et préférentiellement plus souvent bénéficiaires d'interventions (*e.g.* moustiquaires imprégnées d'insecticide, TPI,...) que les autres individus. Il s'agit de facteurs de confusion par indication qui tendent à sous-estimer l'efficacité des interventions s'ils ne sont pas pris en compte.

Les facteurs de confusion positifs sont ceux qui correspondent à un risque moins élevé de paludisme clinique et à un risque plus élevé d'être exposé à l'intervention. C'est par exemple le cas des individus ayant un niveau socio-économique ou d'instruction supérieur qui prennent plus soins de leur santé (*i.e.* utilisent plus souvent les mesures de prévention) et vivent dans de meilleures conditions (*e.g.* dans des maisons plus étanches aux moustiques ou loin des endroits jugés insalubres) que les autres individus. Il s'agit de facteurs de confusion qui tendent à surestimer l'efficacité des interventions s'ils ne sont pas pris en compte.

La manière de contrôler ces facteurs de confusion recommandée ici (la plus fréquemment utilisée) est de les inclure comme co-variables dans le modèle multivariable et de les y conserver si les estimations des OR correspondant aux interventions antipaludiques varient significativement en fonction de leur prise en compte (*i.e.* par analyse de sensibilité).

Il a pu être recommandé d'utiliser des scores de propension (qui estiment la probabilité d'être exposé à une intervention selon des facteurs de risque individuels) comme co-variables dans le modèle multivariable. Il s'agit d'approches méthodologiques encore peu connues des épidémiologistes susceptibles d'appliquer la présente procédure.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

6 Références

1. Rogier C, Henry MC, Luxemburger C. Methodes d'evaluation en phase IV de l'efficacite de la lutte antivectorielle: l'exemple d'une etude cas-temoin de l'impact des moustiquaires impregnees d'insecticide a longue duree d'action apres leur deploiement au Benin. Med Trop (Mars)2009 Apr;69(2):195-202.
2. Valencianoa M, Kissling E, Ciancio B, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. Vaccine 2010;28:7381-8.
3. Rogier C, Henry MC, Spiegel A. Diagnostic des acces palustres en zone d'endemie: bases theoriques et implications pratiques. Med Trop (Mars)2001;61(1):27-46.
4. WHO. Good Practices for selecting and procuring rapid diagnostic tests for malaria (ISBN 9789241501125). Genève: World Health Organization 2011.
5. WHO. Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 4 (ISBN 978 92 4 150472 0). . Genève: World Health Organization 2012.
6. Roucher C, Rogier C, Dieye-Ba F, Sokhna C, Tall A, Trape JF. Changing malaria epidemiology and diagnostic criteria for Plasmodium falciparum clinical malaria. PLoS One2012;7(9):e46188.
7. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. Biometrics1986 Mar;42(1):121-30.
8. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. Biometrics1988 Dec;44(4):1049-60.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

7 Annexes

Annexe 1 : Nombre 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, test unilatéral (Risque α unilatéral à 5%, $\varepsilon_\alpha = 1,645$).

Annexe 2 : Nombre 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, test bilatéral (Risque α bilatéral à 5%, $\varepsilon_\alpha = 1,960$).

Annexe 3 : Distribution des classes de densité parasitaire selon le statut clinique (cas fébriles *versus* témoins), l'âge et les seuils de densité parasitaire.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

Annexe 1 : Nombre 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, test unilatéral (Risque α unilatéral à 5%, $\epsilon_{2\beta} = 1,645$).

p_0	p_1	OR	Puissance (1- β) à 80% ($\epsilon_{2\beta}=0,84$)				Puissance (1- β) de 90% ($\epsilon_{2\beta}=1,28$)			
			Nombres de témoins par cas				Nombres de témoins par cas			
			1	2	3	4	1	2	3	4
30%	8%	0,2	47	42	40	39	63	55	52	50
30%	11%	0,3	69	59	55	53	92	78	73	70
30%	15%	0,4	103	86	80	77	138	114	106	102
30%	18%	0,5	163	132	122	117	220	177	163	156
30%	20%	0,6	277	220	201	192	375	297	271	258
30%	23%	0,7	531	416	377	358	725	565	512	485
40%	12%	0,2	36	31	29	29	48	41	38	37
40%	17%	0,3	54	45	42	41	72	60	55	53
40%	21%	0,4	83	68	63	60	111	90	83	79
40%	25%	0,5	134	107	98	93	180	143	130	124
40%	29%	0,6	230	181	164	156	313	244	221	210
40%	32%	0,7	449	348	314	297	613	473	426	402
50%	38%	0,2	30	25	24	23	40	33	31	29
50%	47%	0,3	47	38	35	33	62	50	46	44
50%	55%	0,4	73	58	53	51	98	78	70	67
50%	60%	0,5	120	94	85	81	162	126	114	108
50%	64%	0,6	210	163	147	139	286	220	198	187
50%	68%	0,7	416	319	286	270	568	433	388	366
60%	23%	0,2	27	22	20	19	36	29	26	25
60%	31%	0,3	43	34	31	29	57	45	41	38
60%	38%	0,4	70	54	49	46	93	72	65	61
60%	43%	0,5	116	90	80	76	157	120	107	101
60%	47%	0,6	208	159	142	134	283	214	191	179
60%	51%	0,7	418	317	283	266	571	431	384	360
70%	32%	0,2	26	20	18	17	34	27	24	22
70%	41%	0,3	43	33	30	28	58	44	39	36
70%	48%	0,4	72	55	49	46	97	73	64	60
70%	54%	0,5	124	93	83	78	167	125	110	103
70%	58%	0,6	226	169	150	141	306	228	202	189
70%	62%	0,7	461	345	307	287	629	469	415	388
80%	44%	0,2	28	21	19	17	37	27	24	22
80%	55%	0,3	50	37	32	30	66	48	42	39
80%	62%	0,4	86	63	55	51	115	83	73	67
80%	67%	0,5	151	111	97	91	203	148	129	120
80%	71%	0,6	281	207	182	170	381	279	245	227
80%	74%	0,7	583	431	381	355	795	586	516	480
90%	64%	0,2	40	28	24	22	53	37	31	28
90%	73%	0,3	76	53	46	42	101	70	59	54
90%	78%	0,4	136	97	84	77	183	128	110	100
90%	82%	0,5	247	177	154	142	334	237	204	188
90%	84%	0,6	471	341	298	276	640	460	399	369
90%	86%	0,7	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 70% et 3 témoins par cas, il est nécessaire de recruter 49 cas et 147 témoins (196 individus au total). Le test est unilatéral, *i.e.* sans hypothèse d'effet délétère de l'intervention.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

Annexe 2 : Nombre 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, test bilatéral (Risque α bilatéral à 5%, $\epsilon_{\alpha} = 1,960$).

p_0	p_1	OR	Puissance (1- β) à 80% ($\epsilon_{2\beta}=0,84$)				Puissance (1- β) de 90% ($\epsilon_{2\beta}=1,28$)			
			Nombres de témoins par cas				Nombres de témoins par cas			
			1	2	3	4	1	2	3	4
30%	8%	0,2	58	51	48	47	75	65	62	60
30%	11%	0,3	85	72	68	65	110	93	87	84
30%	15%	0,4	128	106	98	94	167	137	127	122
30%	18%	0,5	203	164	151	144	266	214	196	188
30%	20%	0,6	346	274	250	238	456	360	328	312
30%	23%	0,7	667	520	471	447	883	687	621	588
40%	12%	0,2	45	38	36	34	57	49	46	44
40%	17%	0,3	67	55	51	49	87	72	66	63
40%	21%	0,4	103	83	77	73	134	108	99	95
40%	25%	0,5	166	132	120	115	218	172	157	149
40%	29%	0,6	288	225	204	194	380	296	268	253
40%	32%	0,7	564	435	392	371	747	575	517	488
50%	38%	0,2	37	31	29	27	48	39	36	35
50%	47%	0,3	57	46	43	41	74	60	55	52
50%	55%	0,4	91	72	65	62	118	93	84	80
50%	60%	0,5	149	116	105	100	196	152	137	129
50%	64%	0,6	263	203	182	172	347	266	239	225
50%	68%	0,7	523	399	358	337	692	527	471	444
60%	23%	0,2	33	27	24	23	43	34	31	29
60%	31%	0,3	53	42	38	36	69	54	48	46
60%	38%	0,4	86	67	60	56	112	86	77	73
60%	43%	0,5	145	111	99	93	190	145	129	121
60%	47%	0,6	260	198	176	166	343	259	231	217
60%	51%	0,7	525	397	353	332	695	523	466	437
70%	32%	0,2	32	25	22	21	41	31	28	26
70%	41%	0,3	53	41	36	34	69	52	46	43
70%	48%	0,4	89	67	60	56	117	87	77	72
70%	54%	0,5	154	115	102	95	202	150	133	124
70%	58%	0,6	282	211	187	174	372	276	244	228
70%	62%	0,7	579	432	383	358	766	570	504	471
80%	44%	0,2	35	26	22	21	45	32	28	26
80%	55%	0,3	61	45	39	36	79	57	50	46
80%	62%	0,4	106	77	67	62	138	100	87	80
80%	67%	0,5	187	137	120	111	246	178	156	144
80%	71%	0,6	351	257	226	210	462	337	295	274
80%	74%	0,7	732	539	475	443	969	712	626	582
90%	64%	0,2	49	34	29	26	64	43	36	33
90%	73%	0,3	93	65	55	50	121	83	70	64
90%	78%	0,4	169	119	102	93	220	154	131	120
90%	82%	0,5	308	219	189	174	404	285	246	226
90%	84%	0,6	589	424	369	341	777	556	482	445
90%	86%	0,7	1252	911	798	741	1658	1202	1050	974

Pour une Puissance (1- β) à 80%, un risque α bilatéral à 5% (seuil de significativité), une efficacité protectrice de 60% (OR=0,40), une proportion de témoins exposés à l'intervention de 70% et 3 témoins par cas, il est nécessaire de recruter 60 cas et 180 témoins (240 individus au total). Le test est bilatéral.



PROCEDURE	EfficacAPNC
Evaluation de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur la morbidité non compliquée attribuable au paludisme	Version : 3
	Date : 22/10/2013

Annexe 3 : Distribution des classes de densité parasitaire selon le statut clinique (cas fébriles versus témoins), l'âge et les seuils de densité parasitaire.

Age	Classe de densité parasitaire asexuée à <i>P. falciparum</i>	Cas fébriles			Témoins			OR	IC95%	p-value
		n	%	IC95%	n	%	IC95%			
< 2 ans										
	Total (100%)									
	0 / μ L							1		
	> 0/ μ L									
	< 500/ μ L							1		
	\geq 500/ μ L									
	< 1000/ μ L							1		
	\geq 1000/ μ L									
	< 2500/ μ L							1		
	\geq 2500/ μ L									
	< 5000/ μ L							1		
	\geq 5000/ μ L									
	< 10.000/ μ L							1		
	\geq 10.000/ μ L									
	< 20.000/ μ L							1		
	\geq 20.000/ μ L									

Idem pour les classes d'âge suivantes

2-5 ans

6-9 ans

10-14 ans

15-19 ans

20-29 ans

30-39 ans

\geq 40 ans

