	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
		Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection

Version : 5.0

Date :  
03/11/2017

REDACTEURS	VERIFICATEURS	APPROBATEUR	DESTINATAIRES
Christophe ROGIER	Odile Ouwe Missi Oukem, Thomas Kesteman, Georgia Damien	Participants au projet PALEVALUT	Responsable scientifique de la POS Biostatisticien
Date : 27/8/2013	Date : 20/10/2016	Date : 20/10/2016	Biologiste Enquêteur

**Objet :** La procédure définit la méthode d'évaluation par une étude transversale de l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales, en conditions réelles de déploiement (effectiveness).


**Application :** Le document est élaboré pour le personnel chargé de l'évaluation épidémiologique de l'efficacité sur les infections plasmodiales des interventions antipaludiques après leur déploiement.

**Documents associés :** La POS est articulée avec les POS PREVALENCE, EFFECTIVENESS-MORBIDITY, BLOOD-SAMPLING, DIAG-RAPID, DIAG-MICROSCOP, DIAG-MOLECULAR, IMMUNO-VECTOR-BITES, IMMUNO-INFECTION, VECTOR-CONTROL-QUALITY, COST-EFFECTIVENESS.

**Annexes :**

- **Annexe 1 :** Nombre d'individus à recruter dans une étude transversale pour une analyse 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 taux de prévalence des cas, test unilatéral (Risque  $\alpha$  unilatéral à 5%,  $\varepsilon_{\alpha} = 1,645$ ).
- **Annexe 2 :** Nombre d'individus à recruter dans une étude transversale pour une analyse 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 taux de prévalence des cas, test bilatéral (Risque  $\alpha$  bilatéral à 5%,  $\varepsilon_{\alpha} = 1,960$ ).



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0
		Date : 03/11/2017


## Historique des modifications :

Date	Version	Nature de la modification
27/8/2013	1.0	Création
31/8/2013	2.0	Modifications suite aux commentaires des vérificateurs
22/10/2013	3.0	Finalisation pour le WP2
20/10/2016	4.0	Insertion correction WP3
03/11/2017	5.0	Validation C. Rogier

## Sommaire :

1. Introduction .....	3
2. Objectifs .....	3
3. Responsabilités .....	4
4. Matériels .....	4
4.1 Définitions.....	4
4.2 Liste des matériels et réactifs.....	6
5. Méthodes.....	7
5.1 Calcul des effectifs nécessaires .....	7
5.2 Mise en place de l'étude .....	7
5.3 Recrutement des participants .....	7
5.4 Données collectées.....	9
5.4.1 Données cliniques et épidémiologiques collectées par questionnaire .....	9
5.4.2 Données biologiques.....	10
5.5 Analyse des données .....	11
5.5.1 Description de la prévalence des infections plasmodiales .....	11
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 analyse cas-témoins .....	13
5.6.1 Limitation de l'efficacité intrinsèque des interventions .....	13
5.6.2 Spécificité de la définition des cas .....	13
5.6.3 Evaluation de l'exposition aux interventions antipaludiques.....	14
5.6.4 Facteurs de confusion .....	16
6. Références .....	17
7. Annexes.....	19



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0 Date : 03/11/2017

## 1. Introduction

L'arrêt de la transmission et la disparition des infections plasmodiales est devenu un objectif principal des programmes de lutte qui visent à éliminer le paludisme. Vérifier l'efficacité des interventions antipaludiques sur les infections plasmodiales (INF) 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) et est déjà utilisée par d'autres études d'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte contre le paludisme (3-6). Dans les zones où la transmission est faible, l'évaluation de la lutte par les indices paludométriques « conventionnels » (indice plasmodique, *i.e.* taux de prévalence des infections plasmodiales chez les enfants de 2-9 ans ; taux d'inoculation entomologique) est laborieuse. La sérologie est, dans ce contexte, un outil d'intérêt (7-10).

## 2. Objectifs


L'objectif principal est d'estimer l'efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales.

Cet objectif principal se décline en plusieurs objectifs secondaires :

Objectif secondaire 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'infections plasmodiales (diagnostiquée par test rapide, examen microscopique d'étalement sanguin, méthode moléculaire et/ou sérologie), par une étude transversale et tenant compte de l'effet des autres interventions et des facteurs de confusion potentiels (1).

Objectif secondaire 2 : Chercher l'existence d'interactions significatives entre interventions antipaludiques (1).



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection	Version : 5.0	
	Date : 03/11/2017	

### 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** : inclusion des volontaires ; 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 des infections plasmodiales.

**Biologiste** : collecte d'un échantillon de sang pour le diagnostic des infections plasmodiales (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 ; recherche par réaction de polymérisation en chaîne quantitative (qPCR) du génome de plasmodiums ; recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes plasmodiaux ; enregistrement des résultats des examens sous le format prévu par le protocole en assurant le chaînage (*i.e.* la parfaite concordance) avec les données cliniques et épidémiologiques collectées par le personnel soignant/enquêteur.

### 4. Matériels

#### 4.1 Définitions


**Cas infecté** : personne ayant sa résidence habituelle dans la zone d'étude ET ayant un diagnostic positif d'infection plasmodiale, avec ou sans manifestations cliniques.

**Témoin non infecté** : personne ayant sa résidence habituelle dans la zone d'étude ET ayant un diagnostic négatif d'infection plasmodiale, avec ou sans manifestations cliniques.

**Diagnostic d'infection plasmodiale** : Une personne est considérée comme positive au diagnostic d'infection plasmodiale si une des recherches suivante permet d'objectiver une infection présente ou récente :

- Test de diagnostic rapide
- Examen microscopique de goutte épaisse




	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0 Date : 03/11/2017

- PCR spécifique du genre plasmodium
- Sérologie pour la recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes de plasmodiums humains

**Zone d'étude :** zone la plus proche d'une structure sanitaire participant aux autres évaluations de l'efficacité (effectiveness) des mesures de lutte contre la morbidité et 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 tous les habitants de la zone aient *a priori* une exposition comparable au risque de transmission des plasmodiums. Ce critère ne peut être vérifié aisément et l'hétérogénéité spatiale de la transmission du paludisme, à petite et moyenne échelle, est plus souvent la règle que l'exception. Il s'agit donc ici de ne considérer que des zones qui semblent homogènes au point de vue géographique, bioclimatique et interventions de lutte anti-paludique. 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 précédant la date de l'étude transversale au cours de laquelle les participants 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 des infections, *i.e.* de la transmission. Lorsque la transmission est saisonnière, cette période devrait couvrir plusieurs mois de la saison de plus forte transmission (typiquement 3 à 4 mois) et s'achever au cours ou à la fin de cette saison. Des interventions datant de plus longtemps, *e.g.* 6 mois à 1 an, pourraient cependant toujours avoir un impact direct sur les anticorps IgG dirigés contre des antigènes plasmodiaux, plusieurs mois après la fin de l'infection plasmodiale. L'analyse sérologique des infections plasmodiales peut donc couvrir une période de référence de 6 mois à 1 an, finissant de préférence pendant ou à la fin de la saison de plus forte transmission. Dans une étude utilisant simultanément des méthodes parasitologiques et



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0 Date : 03/11/2017

des méthodes sérologiques pour le diagnostic des infections plasmodiales, il est possible d'utiliser deux périodes de référence.

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

## 4.2 Liste des matériels et réactifs

Questionnaires et formulaires de collecte de données cliniques, épidémiologiques et biologiques : voir POS PREVALENCE, BLOOD-SAMPLING, DIAG-RAPID, DIAG-MICROSCOP, DIAG-MOLECULAR, IMMUNO-VECTOR-BITES, IMMUNO-INFECTION, et IMMUNO-MULTIPLEX.

Test de diagnostic rapide des infections plasmodiales de bonne qualité selon les scores établis par le programme OMS/FIND/CDC/TDR (11, 12) : voir POS BLOOD-SAMPLING et DIAG-RAPID.

Matériel et réactifs pour la confection et la coloration des étalements de sang : voir BLOOD-SAMPLING et DIAG-MICROSCOP.

Matériel nécessaire à l'examen microscopique et l'estimation des densités parasitaires : voir POS BLOOD-SAMPLING et DIAG-MICROSCOP.


Matériel pour la collecte et la conservation de sang plasma ou sérum (culot globulaire) : voir POS BLOOD-SAMPLING, IMMUNO-VECTOR-BITES, IMMUNO-INFECTION, et IMMUNO-MULTIPLEX.

Matériels et réactifs nécessaires aux examens biologiques :

- PCR de diagnostic de genre de plasmodium : voir POS DIAG-MOLECULAR.

Sérologie sur antigènes plasmodiaux : voir POS IMMUNO-VECTOR-BITES, IMMUNO-INFECTION, et IMMUNO-MULTIPLEX.



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0
		Date : 03/11/2017

## 5. Méthodes

### 5.1 Calcul des effectifs nécessaires

La formule du calcul du nombre d'individus nécessaires à une analyse cas-témoins est la suivante :  $n = [ pq(1+1/c)(\varepsilon_{\alpha} + \varepsilon_{2\beta})^2 ] / (p_0-p_1)^2$  où  $n$  est le nombre de cas,  $p$  la proportion d'individus exposés dans l'ensemble de l'échantillon, *i.e.*  $p=(p_1+(c p_0))/(1+c)$ ,  $q=1-p$ ,  $c$  le nombre de témoins par cas,  $p_0$  la proportion d'exposés parmi les témoins et  $p_1$  la proportion d'exposés parmi les cas. Dans ces conditions,  $OR= [p_1(1-p_0)] / [p_0(1-p_1)]$ . Avec une correction de continuité  $n'$ , le nombre de cas, est calculé par la formule suivante :  $n' = (n/4)*[ 1 + (1 + 4/(n*|p_0-p_1|))^{0,5} ]^2$ . Le tableau 1 en annexe donne différents effectifs calculés avec cette formule pour différents niveaux d'endémicité.

### 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 participants

Les participants sont recrutés par tirage au sort parmi les personnes ayant leur résidence habituelle dans la zone d'étude. Le recrutement est organisé à la fin de la période de référence.

Le tirage au sort devra permettre d'obtenir un échantillon représentatif des personnes ayant leur résidence habituelle dans la zone d'étude et éviter qu'une même personne soit tirée plusieurs fois au sort. Une base de sondage pré-existante peut être utilisée ou un recensement préalable rapide peut être envisagé s'il est logistiquement réalisable. Dans le cas contraire, un



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection	Version : 5.0	
	Date : 03/11/2017	

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 on utilisera un cheminement aléatoire au sein de la communauté tirée au sort pour atteindre les personnes qui seront recrutées.

Aucune rémunération des volontaires 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 et le médicament utilisé est conforme aux recommandations nationales.

**Critères d'inclusion :**

- Avoir sa résidence habituelle dans la zone d'étude
- Etre présent dans la population au moment de l'étude.
- Accepter de participer à l'étude (répondre aux questions et prise de sang au bout du doigt pour test diagnostique) par l'intéressé, son tuteur ou son accompagnateur (si l'individu n'est pas en mesure de répondre) 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 ou symptômes ou données anamnéstiques suggérant une maladie grave empêchant la participation à l'étude.
- Retrait de l'acceptation de participation.


La prise d'un traitement antipaludique récent n'est pas un critère d'exclusion pour éviter un biais de recrutement. En revanche, ce facteur doit être contrôlé au niveau de l'analyse statistique et faire l'objet d'une collecte de données correspondantes.

Les tuteurs, accompagnants ou les individus sont interrogés selon le questionnaire et un prélèvement de sang est effectué pour le diagnostic d'infection plasmodiale.

Les individus trouvés positifs (cas infectés) pour une infection plasmodiale par le test de diagnostic rapide reçoivent gratuitement le traitement antipaludique recommandé au niveau national.





	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0
		Date : 03/11/2017

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

## 5.4 Données collectées


### 5.4.1 Données cliniques et épidémiologiques collectées par questionnaire

<b>Données cliniques et épidémiologiques collectées chez les cas et les témoins</b>
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).
Prise d'antipaludique : nature et date de dernière prise
Mesure d'accès aux soins : <i>e.g.</i> taux de recours aux soins en cas de fièvre, taux de tests diagnostiques du paludisme parmi les fièvres, taux de traitement des fièvres par antipaludique, taux de traitement des fièvres par ACT parmi les fièvres traitées par antipaludique, délai habituel de recours aux soins dans les ménages, distance et temps d'accès à une structure de santé.
Exposition aux interventions antipaludiques : <i>présence/absence, estimation de la fréquence d'exposition (à l'aide d'une échelle ; e.g. rarement, parfois, souvent, toujours) pendant la période de référence, date de la dernière exposition.</i>
<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.
<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 dormir dans une pièce traitée.
<u>Intervention anti-larvaire</u> dans un rayon de 500 mètres autour de la résidence habituelle au

9/23

Cette oeuvre, création, site ou texte est sous licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International. Pour accéder à une copie de cette licence, merci de vous rendre à l'adresse suivante <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/> ou envoyez un courrier à Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California, 94041, USA.



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection	Version : 5.0	
	Date : 03/11/2017	

<p>cours des 3 mois, 6 mois ou/et 12 mois précédant l'étude.</p> <p><u>Traitement préventif intermittent (TPI) et traitement chimioprophylactique</u> : molécule utilisée, 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> 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 enquêtée (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.

#### 5.4.2 Données biologiques

**Test de diagnostic rapide** : Détection (présence ou absence) d'infection plasmodiale par espèce : *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et autres *Plasmodium*.

#### **Examen microscopique :**


- Détection (présence ou 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*

#### **Examens sérologiques :**

10/23

Cette oeuvre, création, site ou texte est sous licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International. Pour accéder à une copie de cette licence, merci de vous rendre à l'adresse suivante <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/> ou envoyez un courrier à Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California, 94041, USA.



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0 Date : 03/11/2017

- Détection (présence ou absence) d'anticorps IgG dirigés contre des antigènes plasmodiaux
- Titre ou quantification des anticorps IgG dirigés contre des antigènes plasmodiaux

**Examens moléculaires :**

- Détection (présence ou absence) de génome de *Plasmodium* par PCR

## 5.5 Analyse des données

### 5.5.1 Description de la prévalence des infections plasmodiales


Présentation tabulaire des données collectées chez les cas infectés et chez les témoins : 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.

### 5.5.2 Evaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques

a) 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 zone d'étude (par modèle ajusté par la méthode des équations d'estimations généralisées (GEE) (13, 14) en considérant une matrice de corrélation «échangeable» entre observations effectuées dans un même zone, i.e. une corrélation constante intra-zone si plus de 10 zones d'étude, zones d'étude incluses comme co-variables si < 10 zones 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 enquêtée




	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0 Date : 03/11/2017

- 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 « suboptimale » 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.
- b) 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.
- c) 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.
- d) 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.
- e) Les estimations des OR significativement inférieurs à 1 pour les interventions antipaludiques et leurs intervalles de confiance à 95% sont utilisées pour estimer les efficacités protectrices (E<sub>Pe</sub>) 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 :

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



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection	Version : 5.0	
	Date : 03/11/2017	

E<sub>Pe</sub> représente la proportion d'INF évités par l'exposition à l'intervention antipaludique telle qu'elle est dans la population. Pour cette estimation, l'OR ne peut être considéré comme une approximation du risque relatif que si la prévalence des INF dans la population est considérée comme faible, *i.e.* inférieure à 5%. Dans le cas contraire, le risque relatif (**RR**) peut être estimé à partir de l'estimation de l'OR et du taux de prévalence des INF (**PrevINF**) par la formule :  $RR = OR / [(1 - PrevINF) + OR \times PrevINF]$  et l'efficacité protectrice est estimée par **E<sub>Pe</sub> = 1 - RR**

- f) La proportion d'INF évités dans la population générale (E<sub>Pp</sub>) par chaque intervention peut être estimée par **E<sub>Pp</sub> = PrevExpo x E<sub>Pe</sub>** où **PrevExpo** est le taux de prévalence d'exposition à l'intervention dans l'échantillon de la population générale étudié. Il s'agit d'une estimation ajustée (*i.e.* tenant compte des autres facteurs considérés comme « égaux » par ailleurs).
- g) Le nombre d'INF évités dans la population générale (IN<sub>Fev</sub>) par chaque intervention peut être estimée par **IN<sub>Fev</sub> = INFes x E<sub>Pp</sub> / (1-E<sub>Pp</sub>)** où INFes est le nombre estimé d'INF dans la population générale. INFes peut être estimé par le produit du taux de prévalence des INF (**PrevINF**) estimé dans l'échantillon de l'étude et de la taille de la population générale (*e.g.* effectif de cette population selon les données démographiques de recensements).

## 5.6 Défis et limites de l'évaluation de l'efficacité des interventions antipaludiques après leur déploiement par analyse 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 les traitements curatifs ou préventifs (*e.g.* la chimioprophylaxie ou les TPI), 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 pertes localisées d'efficacité.

### 5.6.2 Spécificité de la définition des cas

L'utilisation d'une définition peu spécifique des cas infectés entraîne une sous-estimation de l'efficacité des interventions. Pour cette raison, la définition des cas doit être parasitologique et

13/23



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0
		Date : 03/11/2017

sans ambiguïté. Les méthodes retenues pour le diagnostic d'infection plasmodiale doivent être le plus spécifique possible.

Cela ne pose généralement pas de problème pour le diagnostic microscopique ou moléculaire (l'utilisation de conditions témoins négatives doit assurer l'absence de contamination susceptible d'être à l'origine de faux résultats positifs).

Certains tests de diagnostic rapide peuvent rester positifs après la disparition d'une infection plasmodiale sanguine à cause la persistance de la circulation d'antigènes plasmodiaux. Dans le cas présent, il ne s'agira pas réellement de faux positifs car le résultat du test rapide témoignera d'une infection plasmodiale récente.

Pour la sérologie, le résultat est généralement exprimé sous une forme quantitative (densité optique – DO - pour les techniques ELISA, indice de fluorescence – MFI - pour la méthodologie Luminex®) qui doit être corrigée pour le « bruit de fond », c'est-à-dire le niveau de réponse observé en l'absence d'antigène dans le test (« blanc » : puits de plaque ELISA ou bille fluorescente sans antigène plasmodial mais avec une protéine non spécifique des plasmodiums, *e.g.* protéines de lait, albumine,...). La distribution des niveaux de réponses obtenues par ces tests avec des sérums ou plasmas d'individus n'ayant jamais été exposés au paludisme doit être estimée et un seuil de positivité doit être défini de manière à ce qu'un individu jamais exposé au paludisme ne soit déclaré positif que dans une proportion très faible, *i.e.* < 1/1000. Ce seuil de positivité peut être calculé par **seuil = moyenne + 3,09 écart-types** de la valeur corrigée et normalisée de la réponse (DO ou MFI). Ce seuil correspond à la valeur au-dessus de laquelle on s'attend à trouver moins de un individu non exposé sur mille (1/1000).


Utiliser une définition pas assez spécifique des infections plasmodiales amène à sur-estimer le nombre de cas d'infections (excès de faux positifs) et à **sous-estimer l'efficacité protectrice des interventions antipaludiques**.

### 5.6.3 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 d'infection plasmodiale, cela entraîne une sous-estimation de son efficacité. Si la mauvaise



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection	Version : 5.0	
	Date : 03/11/2017	

estimation du niveau d'exposition dépend du statut d'infection plasmodiale, cela peut entraîner une sous-estimation ou une sur-estimation 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 par questionnaire de la même manière que les individus soient ou pas trouvés infectés, c'est à dire sans que l'individu ait encore connaissance de son statut infectieux (avant divulgation du test de diagnostic rapide).

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. Les infections plasmodiales deviennent généralement patentes (*i.e.* détectables) généralement dans les 2-3 semaines 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 environ 2 semaines pour avoir un effet sur l'incidence des infections plasmodiales, une intervention empêchant indirectement la transmission en réduisant la durée de survie des vecteurs (*e.g.* par aspersion intradomiciliaire) peut mettre entre 2 semaines et un mois pour avoir un effet sur l'incidence des infections plasmodiales selon son impact sur les densités vectorielles, un traitement antipaludique par un médicament a un effet individuel sur l'incidence des infections plasmodiales 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 à 6 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 à 4 mois, *i.e.* délai maximal entre l'exposition à l'intervention et la participation des individus à l'étude, en ce qui concerne la



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0 Date : 03/11/2017

détection des infections plasmodiales présentes. Pour ce qui est de la sérologie qui permet de détecter des infections plasmodiales plus anciennes, un recul de 6 mois à 1 an peut être considéré. Des réponses anticorps IgG dirigés contre des antigènes plasmodiaux peuvent rester détectables plusieurs années sans exposition à l'infection plasmodiale. Cela dépend à la fois des antigènes plasmodiaux (*i.e.* de leur antigénicité et de leur immunogénicité) ainsi que de la fréquence, du niveau et de la durée des infections plasmodiales. Il existe peu de données sur la durée de la persistance de la patence de ces réponses anticorps en condition naturelle et donc de la spécificité du diagnostic d'infection plasmodiale **pendant** la période de référence (par opposition aux infections plasmodiales précédant la période de référence). L'utilisation de seuils de positivité élevés pour définir la positivité sérologique devrait préserver cette spécificité car la dynamique des titres d'anticorps antiplasmodiaux en l'absence d'infection est généralement considérée comme rapidement décroissante. Quoi qu'il en soit, le manque de spécificité de la sérologie liée à des faux positifs « pour la période de référence » (mais vrais positifs pour des périodes plus anciennes) est susceptible d'entraîner une **sous-estimation de l'efficacité protectrice des interventions antipaludiques**.

#### 5.6.4 Facteurs de confusion

Au cours d'une analyse 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 risque d'infection plasmodiale. Ces facteurs, associés à la fois au risque d'infection plasmodiale 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 d'infection plasmodiale 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 d'infection plasmodiale 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

16/23





	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection		Version : 5.0 Date : 03/11/2017

endroits jugés insalubres) que les autres individus. Il s'agit de facteurs de confusion qui tendent à sur-estimer 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 multivarié. Il s'agit d'approches méthodologiques encore peu connues de la plupart des épidémiologistes susceptibles d'appliquer la présente procédure.

## 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;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. Damien GB, Djenontin A, Chaffa E, Yamadjako S, Drame PM, Ndille EE, et al. Effectiveness of insecticidal nets on uncomplicated clinical malaria: a case-control study for operational evaluation. *Malar J*. 2016;15:102.
4. Kesteman T, Randrianarivelosia M, Piola P, Rogier C. Post-deployment effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infections in Madagascar: a comprehensive phase IV assessment. *Malar J*. 2016;15:322.
5. Kesteman T, Randrianarivelosia M, Raharimanga V, Randrianasolo L, Piola P, Rogier C. Effectiveness of malaria control interventions in Madagascar: a nationwide case-control survey. *Malar J*. 2016;15:83.
6. Kesteman T, Randrianarivelosia M, Rogier C. The protective effectiveness of control interventions for malaria prevention: a systematic review of the literature [version 1; referees: awaiting peer review]. *F1000Research*. 2017;6:1932.
7. Cook J, Kleinschmidt I, Schwabe C, Nseng G, Bousema T, Corran PH, et al. Serological markers suggest heterogeneity of effectiveness of malaria control interventions on Bioko Island, equatorial Guinea. *PloS one*. 2011;6(9):e25137.
8. Corran P, Coleman P, Riley E, Drakeley C. Serology: a robust indicator of malaria transmission intensity? *Trends in parasitology*. 2007;23(12):575-82.



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
<b>Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales</b> <b>Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection</b>		<b>Version : 5.0</b> <b>Date :</b> <b>03/11/2017</b>

9. Del Giudice G, Lambert PH, Mendis K, Pessi A, Tanner M. Antibody responses to Plasmodium falciparum and P. vivax sporozoites in areas with stable and unstable malaria. Bulletin of the World Health Organization. 1990;68 Suppl:191-6.
10. Drakeley C, Cook J. Chapter 5. Potential contribution of sero-epidemiological analysis for monitoring malaria control and elimination: historical and current perspectives. Advances in parasitology. 2009;69:299-352.
11. WHO. Good Practices for selecting and procuring rapid diagnostic tests for malaria (ISBN 9789241501125). Genève: World Health Organization 2011.
12. 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.
13. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. Biometrics. 1986;42(1):121-30.
14. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. Biometrics. 1988;44(4):1049-60.



	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
<b>Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales</b> <b>Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection</b>		<b>Version : 5.0</b> <b>Date :</b> <b>03/11/2017</b>

## 7. Annexes


**Annexe 1 :** Nombre d'individus à recruter dans une étude transversale pour une analyse 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 taux de prévalence des cas, test unilatéral (Risque  $\alpha$  unilatéral à 5%,  $\epsilon_\alpha = 1,645$ ).

**Annexe 2 :** Nombre d'individus à recruter dans une étude transversale pour une analyse 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 taux de prévalence des cas, test bilatéral (Risque  $\alpha$  bilatéral à 5%,  $\epsilon_\alpha = 1,960$ ).



**Annexe 1 : Nombre d'individus à recruter dans une étude transversale pour une analyse 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 taux de prévalence des cas, test unilatéral (Risque  $\alpha$  unilatéral à 5%,  $\epsilon_{2\beta} = 1,645$ ).**

$p_0$	$p_1$	OR	Puissance (1- $\beta$ ) à 80% ( $\epsilon_{2\beta}=0,84$ )				Puissance (1- $\beta$ ) de 90% ( $\epsilon_{2\beta}=1,28$ )			
			Taux de prévalence				Taux de prévalence			
			5%	10%	25%	50%	5%	10%	25%	50%
30%	8%	0,2	580	330	160	114	740	430	208	152
30%	11%	0,3	820	460	220	160	1060	600	292	212
30%	15%	0,4	1200	670	320	232	1580	880	424	310
30%	18%	0,5	1860	1020	488	354	2460	1350	652	480
30%	20%	0,6	3100	1680	804	590	4140	2250	1084	800
30%	23%	0,7	5860	3150	1508	1112	7900	4260	2048	1518
40%	12%	0,2	440	250	116	84	560	320	152	110
40%	17%	0,3	640	360	168	120	840	460	220	160
40%	21%	0,4	960	530	252	180	1260	690	332	242
40%	25%	0,5	1520	820	392	282	2020	1090	520	382
40%	29%	0,6	2580	1380	656	480	3460	1850	884	650
40%	32%	0,7	4960	2640	1256	922	6680	3560	1704	1258
50%	38%	0,2	2360	1250	588	426	3160	1670	792	578
50%	47%	0,3	48460	25550	12204	9078	66560	35100	16788	12516
50%	55%	0,4	16580	8740	4164	3080	22640	11940	5700	4232
50%	60%	0,5	3620	1900	900	656	4860	2560	1216	894
50%	64%	0,6	1840	970	456	330	2440	1290	612	446
50%	68%	0,7	1220	650	304	218	1600	850	404	292
60%	23%	0,2	340	180	80	56	420	230	104	74
60%	31%	0,3	520	270	124	86	660	350	164	114
60%	38%	0,4	820	420	196	138	1060	550	260	184
60%	43%	0,5	1320	690	320	230	1760	920	428	310
60%	47%	0,6	2340	1220	568	410	3120	1630	764	556
60%	51%	0,7	4620	2410	1132	826	6220	3250	1536	1126
70%	32%	0,2	320	160	72	50	400	210	96	66
70%	41%	0,3	520	260	120	82	660	340	156	108
70%	48%	0,4	840	430	196	136	1100	560	256	182
70%	54%	0,5	1420	720	332	234	1860	950	440	316
70%	58%	0,6	2540	1300	600	432	3380	1730	808	584
70%	62%	0,7	5080	2620	1228	890	6860	3540	1660	1214
80%	44%	0,2	340	170	76	50	440	220	96	64
80%	55%	0,3	580	290	128	86	760	370	168	114
80%	62%	0,4	1000	490	220	152	1300	640	292	202
80%	67%	0,5	1720	860	388	274	2280	1130	516	368
80%	71%	0,6	3140	1580	728	518	4200	2120	980	702
80%	74%	0,7	6420	3270	1524	1100	8660	4420	2064	1500
90%	64%	0,2	500	230	96	62	620	290	124	82
90%	73%	0,3	900	420	184	122	1160	540	236	160
90%	78%	0,4	1580	760	336	228	2080	990	440	302
90%	82%	0,5	2820	1370	616	428	3740	1820	816	574
90%	84%	0,6	5280	2620	1192	842	7060	3490	1596	1140
90%	86%	0,7	11000	5530	2556	1840	14820	7470	3460	2508


	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
<b>Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales</b> <b>Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection</b>		<b>Version : 5.0</b> <b>Date :</b> <b>03/11/2017</b>

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.



**Annexe 2 : Nombre d'individus à recruter dans une étude transversale pour une analyse 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 taux de prévalence des cas, test bilatéral (Risque  $\alpha$  bilatéral à 5%,  $\epsilon_{2\beta} = 1,960$ ).**

$p_0$	$p_1$	OR	Puissance (1- $\beta$ ) à 80% ( $\epsilon_{2\beta}=0,84$ )				Puissance (1- $\beta$ ) de 90% ( $\epsilon_{2\beta}=1,28$ )			
			Taux de prévalence				Taux de prévalence			
			5%	10%	25%	50%	5%	10%	25%	50%
30%	8%	0,2	680	400	192	140	860	500	248	182
30%	11%	0,3	980	560	272	196	1260	710	348	256
30%	15%	0,4	1460	820	392	288	1880	1050	508	376
30%	18%	0,5	2280	1250	604	442	2940	1630	784	582
30%	20%	0,6	3820	2080	1000	738	4980	2720	1312	974
30%	23%	0,7	7280	3930	1884	1396	9560	5160	2484	1848
40%	12%	0,2	520	300	144	102	660	380	184	132
40%	17%	0,3	780	430	204	148	980	550	264	194
40%	21%	0,4	1180	640	308	222	1520	830	396	292
40%	25%	0,5	1860	1010	480	352	2420	1310	628	462
40%	29%	0,6	3200	1710	816	600	4160	2240	1072	790
40%	32%	0,7	6160	3290	1568	1158	8080	4320	2068	1534
50%	38%	0,2	2920	1540	728	532	3800	2010	956	702
50%	47%	0,3	61120	32230	15412	11484	81320	42890	20528	15322
50%	55%	0,4	20820	10980	5240	3886	27580	14550	6952	5172
50%	60%	0,5	4480	2370	1124	824	5860	3100	1476	1088
50%	64%	0,6	2260	1190	564	410	2920	1550	736	540
50%	68%	0,7	1480	790	372	270	1920	1020	484	354
60%	23%	0,2	400	210	96	68	500	270	124	88
60%	31%	0,3	620	330	152	106	780	410	192	138
60%	38%	0,4	980	510	240	170	1260	660	308	222
60%	43%	0,5	1620	850	396	286	2100	1100	516	374
60%	47%	0,6	2880	1500	704	512	3760	1960	924	676
60%	51%	0,7	5740	2990	1412	1036	7540	3930	1864	1372
70%	32%	0,2	380	200	88	60	480	250	112	78
70%	41%	0,3	620	320	144	100	800	400	184	130
70%	48%	0,4	1020	520	240	168	1320	670	308	218
70%	54%	0,5	1740	880	408	292	2240	1140	532	382
70%	58%	0,6	3120	1600	748	538	4080	2090	976	710
70%	62%	0,7	6320	3260	1532	1116	8300	4280	2016	1478
80%	44%	0,2	420	200	88	60	520	250	112	76
80%	55%	0,3	700	350	156	106	900	440	200	138
80%	62%	0,4	1200	600	268	188	1560	770	348	244
80%	67%	0,5	2100	1050	480	338	2720	1360	624	444
80%	71%	0,6	3880	1960	904	648	5060	2550	1180	854
80%	74%	0,7	8000	4080	1900	1380	10500	5350	2504	1826
90%	64%	0,2	580	270	116	76	740	340	144	96
90%	73%	0,3	1080	510	220	148	1380	640	280	192
90%	78%	0,4	1920	920	408	280	2480	1180	524	364
90%	82%	0,5	3460	1680	756	530	4480	2170	984	694
90%	84%	0,6	6520	3230	1476	1050	8500	4210	1928	1384
90%	86%	0,7	13680	6890	3192	2306	17960	9040	4200	3052

	<b>Procédure Opératoire Standard n°6</b>	<b>EFFECTIVENESS- INFECTION</b>
<b>Efficacité des mesures de lutte antipaludique sur les infections plasmodiales</b> <b>Effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infection</b>		<b>Version : 5.0</b> <b>Date :</b> <b>03/11/2017</b>

Pour une Puissance ( $1-\beta$ ) à 80%, un risque  $\alpha$  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.

