



Volet de l'étude consacré aux interventions des personnels de santé, intitulé

**Une étude randomisée en groupe
des interventions des personnes de
santé et des communautés pour
encourager le respect des directives
nationales en vigueur en Tanzanie en
matière d'utilisation des ACT :**

**L'étude TACT
(Targeting
ACT)**

STAGGIAIRES

Remerciements :

ACT Consortium.

Ministère de la santé et des affaires sociales.

Agents hospitaliers dans le district de Hai.

Agents hospitaliers au Same District Hospital.

Docteur Clare Chandler.

Ane Haaland.

Monique Oliff et Annie Willetts - WellSense International Public Health Consultants.

Équipe clinique et sociale JMP.

Date de publication : 2010

TACT en collaboration avec :



International Public Health Consultants

Manuel développé par WellSense International
Public Health Consultants

www.wellsense-iphc.com

Manuel conçu par : Philip Talbot et Neil Henderson
www.philipalbot.co.uk

Table des matières

Introduction

Résumé

Module 1 :

Polycopiés	9
Fiches d'exercice	12
Travail à la maison	13

Module 2 :

Polycopiés	19
Travail à la maison	22

Module 3 :

Polycopiés	27
Fiches d'exercice	28
Réponses aux questions communes	30
Articles de recherche	33

GLOSSAIRE

ACT – Artemisinin Combination Therapy - Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

MAP – Médicament antipaludéen

AH – Agent hospitalier

CQu – Chloroquine

CQ – Contrôle qualité

RMD – Responsable médical de district

PCIME - Prise en charge intégrée des maladies de l'enfance

VIH – Virus de l'immunodéficience humaine

MII - Moustiquaires imprégnées d'insecticide

JMP – Joint Malaria Programme - Programme conjoint de lutte contre le paludisme

KCMC – Kilimanjaro Christian Medical Centre - Centre médical chrétien de Kilimandjaro

LSHTM – London School of Hygiene and Tropical Medicine - École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres

MdS – Ministère de la santé

mRDT – malaria Rapid Diagnostic Test - Test de dépistage rapide du paludisme

PNLP – Programme national de lutte contre le paludisme

PCM – Paracétamol

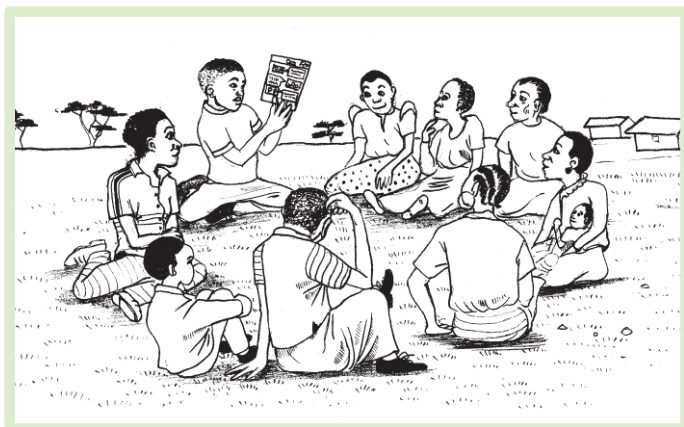
RDT – Rapid Diagnostic Test - Test de dépistage rapide

SP – Sulfadoxine-pyriméthamine

TACT – Targeting Artemisinin Combination Therapy - Ciblage de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

OMS – Organisation Mondiale de la Santé

Introduction



Ce manuel est un complément d'étude au « TRAINING GUIDE & FACILITATOR'S MANUAL FOR MALARIA RAPID DIAGNOSTIC TEST » (Guide de formation et manuel du formateur pour le test de dépistage rapide du paludisme) publié par le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) en Tanzanie. Ce manuel a été élaboré par le programme commun de lutte contre le paludisme (JMP), à Moshi. Son objectif est d'aider les personnels de santé à mettre en œuvre la nouvelle politique pour la prise en charge des états fébriles.

La formation dresse la liste des défis que les personnels de santé doivent surmonter pour intégrer les tests de dépistage rapide du paludisme dans leurs pratiques. En matière de dépistage du paludisme et de traitement des états fébriles, les personnels de santé doivent modifier des pratiques établies de longue date et faire face aux attentes de la communauté. Les traitements présomptifs étaient autrefois la norme, mais les nouvelles directives remettent en cause cette pratique répandue.

Le sigle TACT signifie « Targeting ACT (Cibler la thérapie combinée à base d'artémisinine) » et vise à trouver les moyens d'exploiter au mieux les tests de dépistage rapide de sorte que :

- Les patients atteints de paludisme reçoivent **RÉELLEMENT** un traitement.
- Que l'ACT **NE** soit **PAS** administrée aux patients qui ne souffrent pas du paludisme et qu'un autre traitement leur soit administré pour soigner leur éventuelle maladie.

Cette formation à vocation interactive est dispensée à des petits groupes sur le lieu de travail. Elle favorise le changement des pratiques des personnels de santé sur la durée, en renforçant leurs capacités à trouver des moyens réalistes d'utiliser les tests de dépistage rapide du paludisme.

Bienvenue à la formation – nous espérons que vous allez apprécier le processus de changement !

Résumé de la formation à l'étude TACT



L'objectif de la formation à l'étude TACT est de vous aider à intégrer les mRDT à votre pratique clinique.

Module 1

- Le paludisme est en recul mais fait souvent l'objet d'un surdiagnostic.
- Les mRDT peuvent contribuer à résoudre ce problème.
- L'ordre de ce problème contribue à faire souvent l'objet de vous allez apprécier le processus de changement !onnels de santer les moyens d'exploiter au mieux les tests de dépistage la paludisme sont traitées.
- Des outils existent pour aider les personnels de santé à faire face aux difficultés inhérentes à l'usage des RDT et l'adhésion aux résultats.

Module 2

- Lorsque le mRDT est négatif, vous devez effectuer une évaluation efficace des autres états fébriles.
- Vous devez communiquer les résultats du mRDT et votre plan de prise en charge, et répondre aux besoins et aux questions du patient.
- Vous devez être sûr de vous et établir la confiance de tous les patients envers le test et votre prise en charge de la fièvre.

Module 3

- Le développement d'un protocole « Comment faire face aux défis logistiques liés à l'utilisation des mRDT » permettra de garantir l'adhésion aux nouvelles directives sur les états fébriles.
- La mise en œuvre et le respect des recommandations concernant les mRDT peuvent s'avérer complexes. Vous pouvez réussir !
- L'adhésion aux recommandations concernant les mRDT nécessite une compréhension approfondie des faits, une bonne communication et des compétences cliniques de votre part (c'est-à-dire le personnel de santé/prescripteur).

S'adapter au changement

- Polycopiés
- Fiches d'exercice
- Travail à la maison

POLYCOPIÉS - MODULE 1

S'adapter aux changements dans le dépistage et la prise en charge du paludisme

Module 1 Objectifs

À la fin du module, vous devriez être en mesure de :

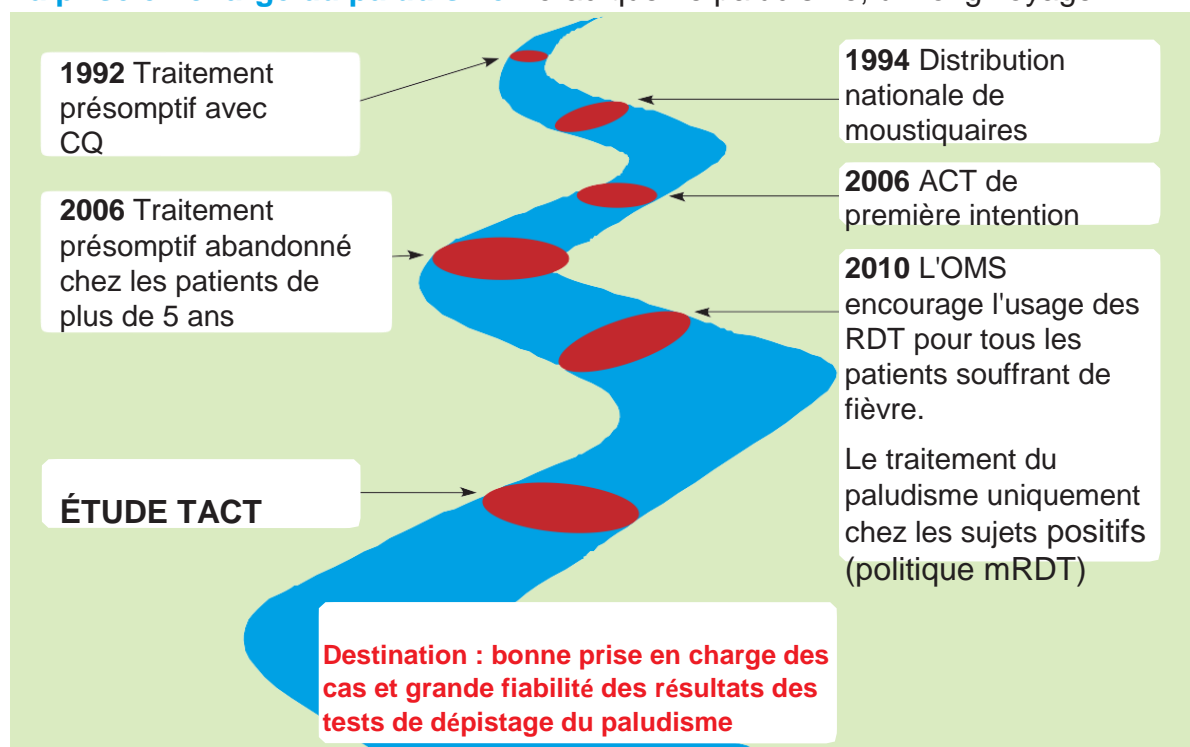


1. Comprendre l'objectif de l'étude TACT.
2. Comprendre et convenir des raisons des changements en matière de dépistage et de prise en charge des états fébriles, avec un accent particulier sur le paludisme.
3. Réfléchir aux défis associés à la nouvelle approche du dépistage et de la prise en charge du paludisme.

Module 1 Vue d'ensemble du contenu

- Au fil des années, les directives ont été adaptées pour surmonter les obstacles que représentent la résistance aux médicaments antipaludéens et l'évolution de la transmission, afin d'obtenir les meilleures pratiques possibles.
- Les prescripteurs ont adapté leur pratique afin d'adhérer aux directives concernant les médicaments de première intention, mais sont à la traîne en ce qui concerne les nouvelles directives sur les mRDT.
- Les mRDT ont été développés afin de servir d'outil aux personnels de santé pour s'assurer que « les patients souffrant de paludisme soient RÉELLEMENT traités et que l'ACT NE soit PAS administrée à ceux qui n'en sont pas atteints et qu'un autre traitement leur soit donné pour soigner leur éventuelle maladie. »

La prise en charge du paludisme : éradiquer le paludisme, un long voyage.



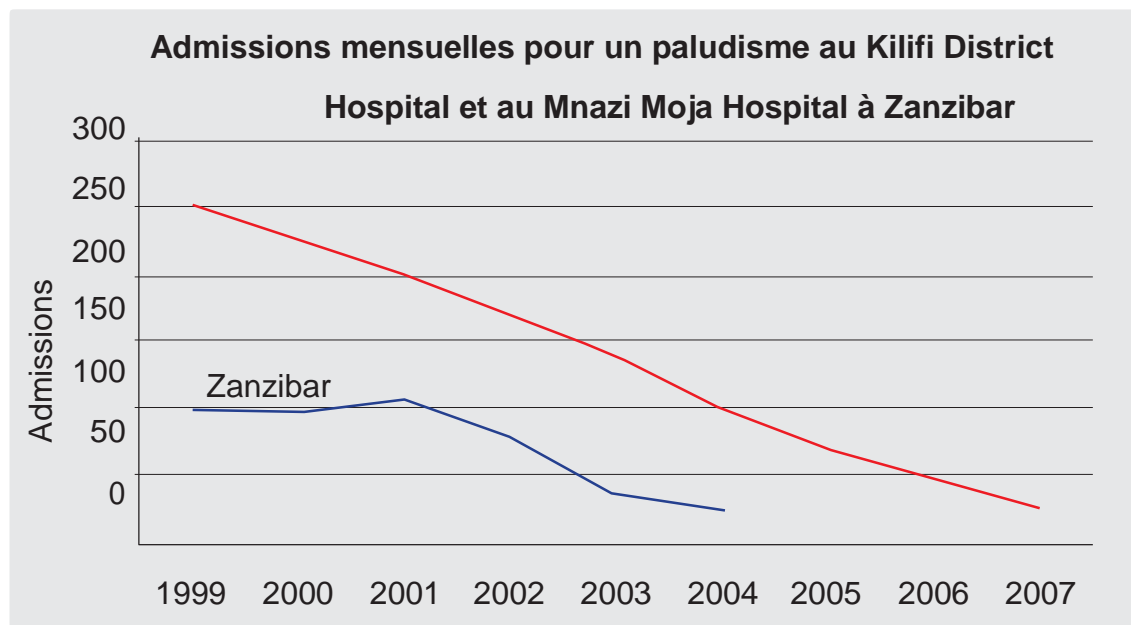
- En dépit de la faible transmission du paludisme, nous devons protéger les ACT de la résistance aux médicaments, grâce à l'usage des mRDT et de l'adhésion aux résultats lors du traitement de la fièvre.

Vrai ou faux. Prêt pour un petit quiz ?

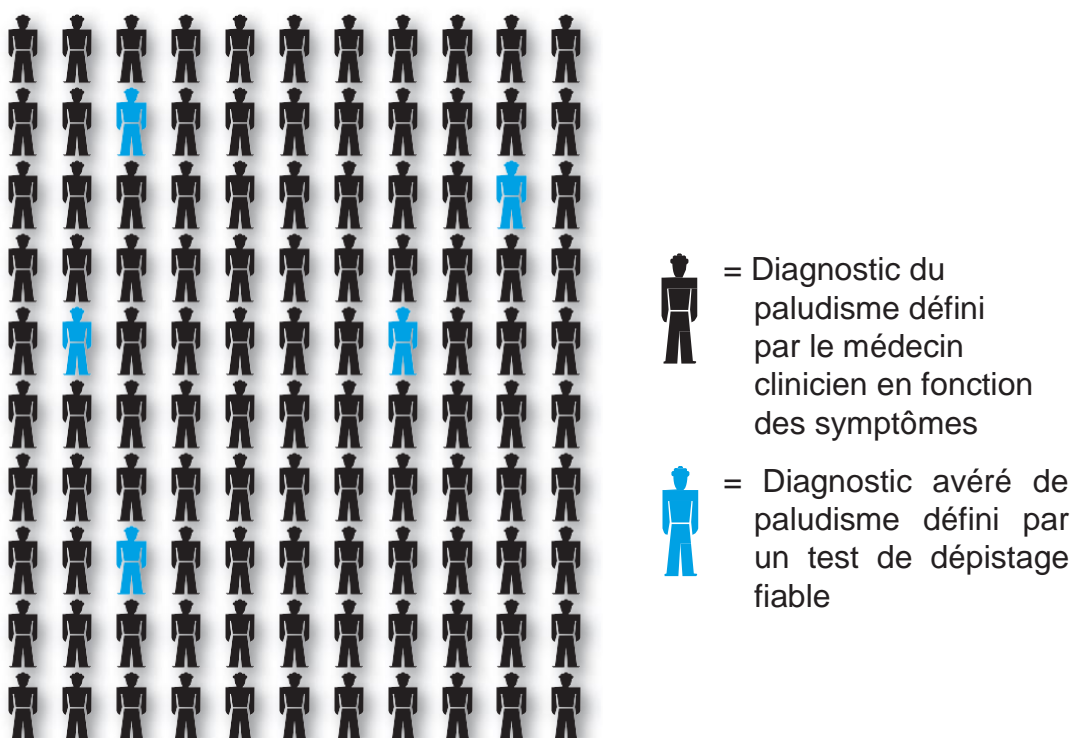
En comprenant le surdiagnostic du paludisme et l'évolution de la transmission de la maladie, nous sommes amenés à changer la manière dont nous prenons en charge les états fébriles.

Intéressons-nous à certains des résultats des recherches :

1. L'évolution des états fébriles dans notre région : Admissions à l'hôpital pour un paludisme : 1999-2007 ?



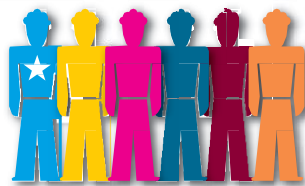
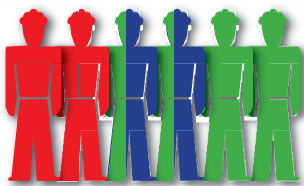
2. La situation édifiante du surdiagnostic du paludisme : Le surdiagnostic du paludisme était-il répandu dans votre région en 2009 ?



En pratique :

- Seuls 5 patients sur 100 (5 %) diagnostiqués à Moshi souffraient réellement de paludisme en 2009.
- Seuls 10 patients sur 100 (10%) diagnostiqués à Muheza souffraient réellement de paludisme en 2009.
- Résultats similaires dans les districts de Handeni et Hai en 2009.

3. Quelles sont les causes de fièvre les plus communes lorsque ce n'est pas le paludisme ?



= Diagnostic avéré de paludisme défini par un test de dépistage fiable

Un patient présentant un état fébrile non grave, aucune « cause évidente de maladie » et un RDT négatif souffre probablement d'une infection virale. C'est même encore plus probable si le patient a le nez qui coule ou mal à la gorge.

Les trois causes de fièvre les plus évidentes

Otite	Antécédents de fièvre dans les 2 jours précédents et l'un des symptômes suivants : pus dans le conduit auditif, mal à l'oreille, l'enfant se tire l'oreille et pleure.
Infection des	Gonflement de la peau avec rougeur ou furoncle de taille supérieure à la largeur d'un pouce.
Infection urinaire	Miction douloureuse ou fréquente, urine trouble ou l'enfant pleure lorsqu'il urine.

Autres causes

Pneumonie	Toux, difficultés à respirer et augmentation de la fréquence respiratoire selon l'âge.
Rhume	Écoulement nasal, mal de gorge.
Infection des voies	Toux, mal de gorge mais pas de difficultés respiratoires.
Angine/Pharyngite	Mal de gorge aigu, amygdales enflées avec du pus et mal de gorge.
Diarrhée	Selles liquides plus de 3 fois en 24 heures.

Parmi les principaux enseignements de la discussion, on peut citer :

- La transmission du paludisme décline dans cette région et dans l'Afrique de l'Est en général.
- Le paludisme est surdiagnostiqué.
- Le surdiagnostic du paludisme a des effets négatifs.
- Le dépistage clinique du paludisme n'est pas fiable.
- Les mRDT sont plus précis que la microscopie de routine du paludisme.
- On ne doit pas prescrire d'antibiotiques à tous les patients dont le test est négatif.
- Les autres causes de fièvre sont communes.
- Intégrer les directives au cabinet : respecter les bonnes pratiques lorsque vous intégrez les directives au cabinet.

Résumé du module 1

- Le paludisme est en recul mais fait souvent l'objet d'un surdiagnostic.
- Les mRDT peuvent contribuer à résoudre ce problème.
- L'ordre de ce problème contribue à faire souvent l'inton, on peut citer l'identité de

maladie » et un RDT négatif souffre probablement d'une infection vles maladies non liées au paludisme sont traitées.

- Des outils existent pour aider les personnels de santé à faire face aux difficultés inhérentes à l'usage des RDT et l'adhésion aux résultats.

FICHES D'EXERCICE - MODULE 1

Module 1 Fiche d'exercice 1 : Questionnaire pour les participants observant l'exercice de jeu de rôle

Imaginez que le(s) médecin(s) clinicien(s) dans cet exercice est votre collègue : tout en observant, essayez de répondre aux questions suivantes ;

1. Quelles sont les difficultés rencontrées par le médecin clinicien dans ce jeu de rôle lorsqu'il/elle essaie de respecter les pratiques en matière de paludisme et la prise en charge des états fébriles ?

2. Selon vous, comment le médecin clinicien dans cet exercice a-t-il/elle surmonté les difficultés auxquelles il/elle a été confronté alors qu'il/elle a essayé de respecter les recommandations sur les pratiques ?

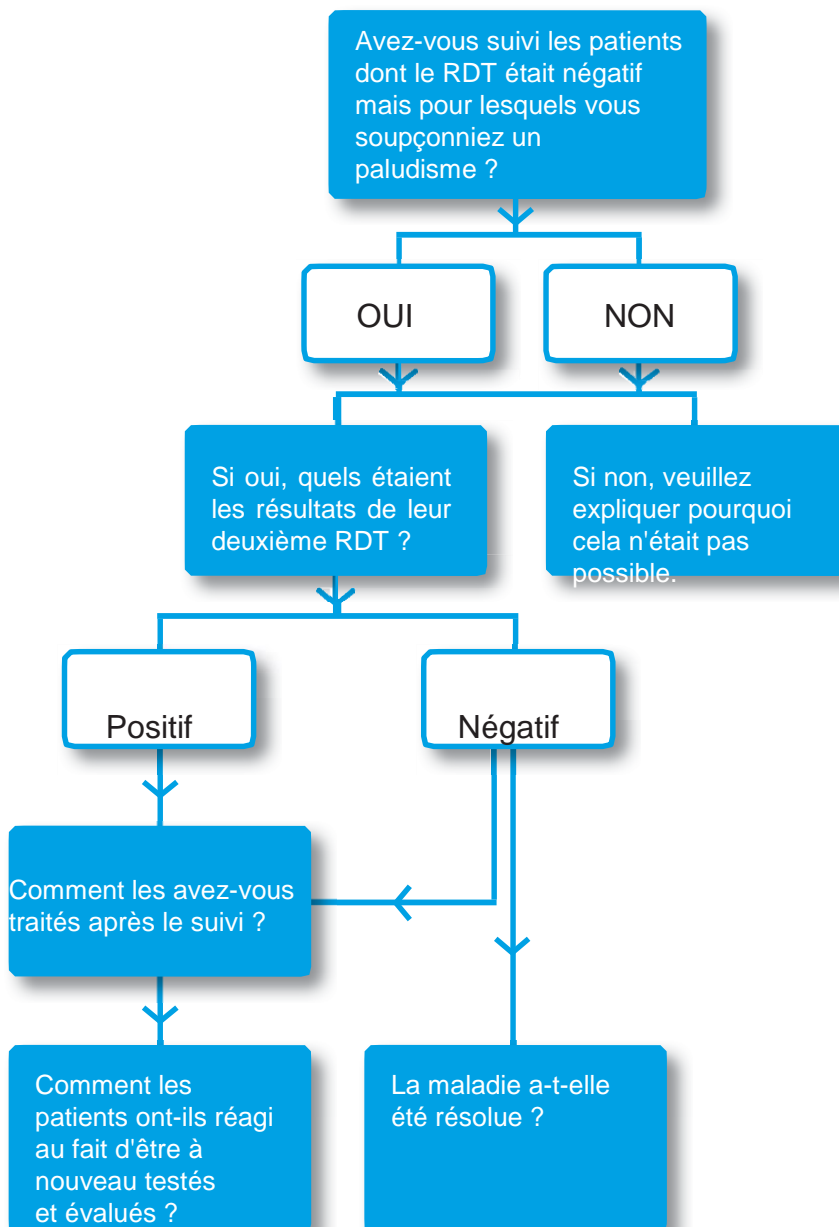
3. Avez-vous d'autres suggestions pour le médecin clinicien afin qu'il/elle puisse faire face aux exigences du patient et des critiques de sa collègue ?

TRAVAIL À LA MAISON- MODULE 1

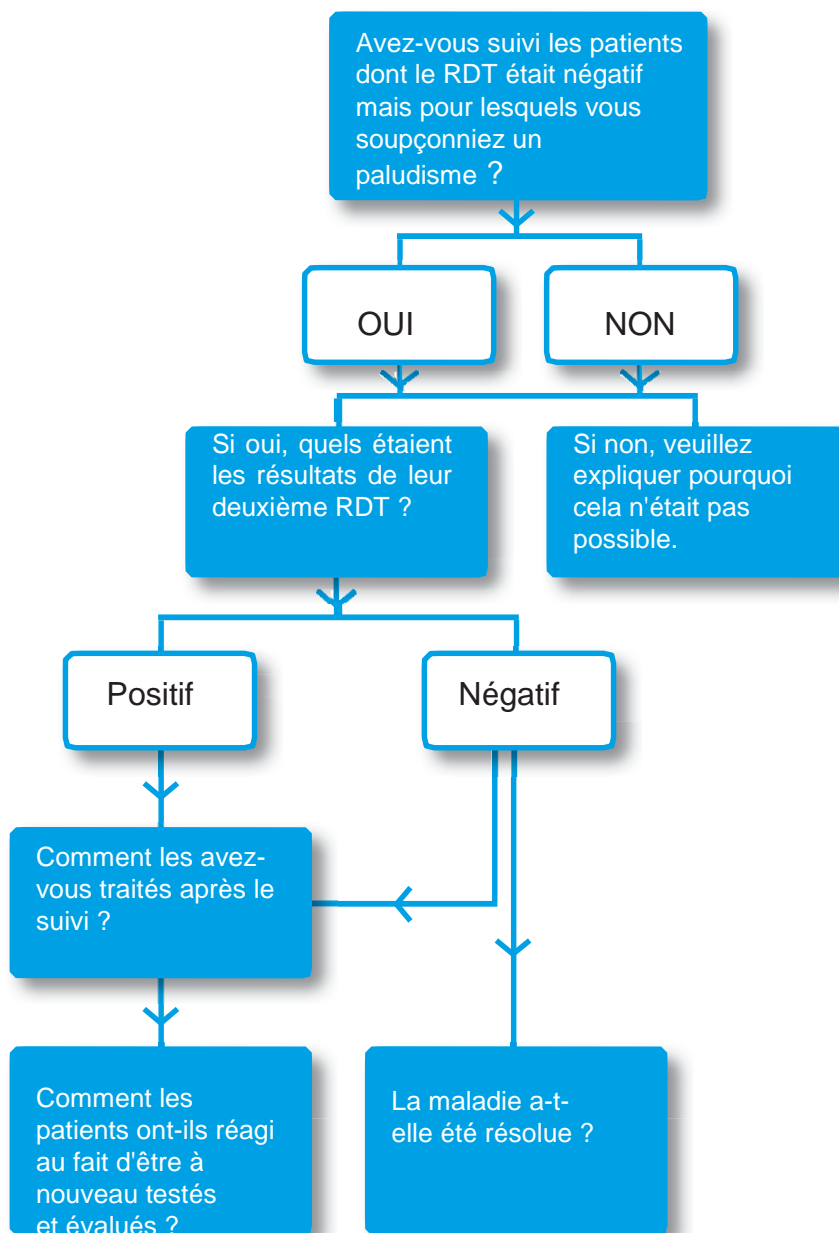
Travail à la maison : Module 1 Auto-évaluation de la prise en charge des patients dont le mRDT est négatif

Cet exercice est une auto-évaluation lors de la prise en charge des patients dont le mRDT est négatif. Faites le suivi de 3 patients dont le mRDT était négatif et qui n'ont pas reçu de traitement antipaludéen, puis répondez aux questions sur le diagramme ci-dessous.

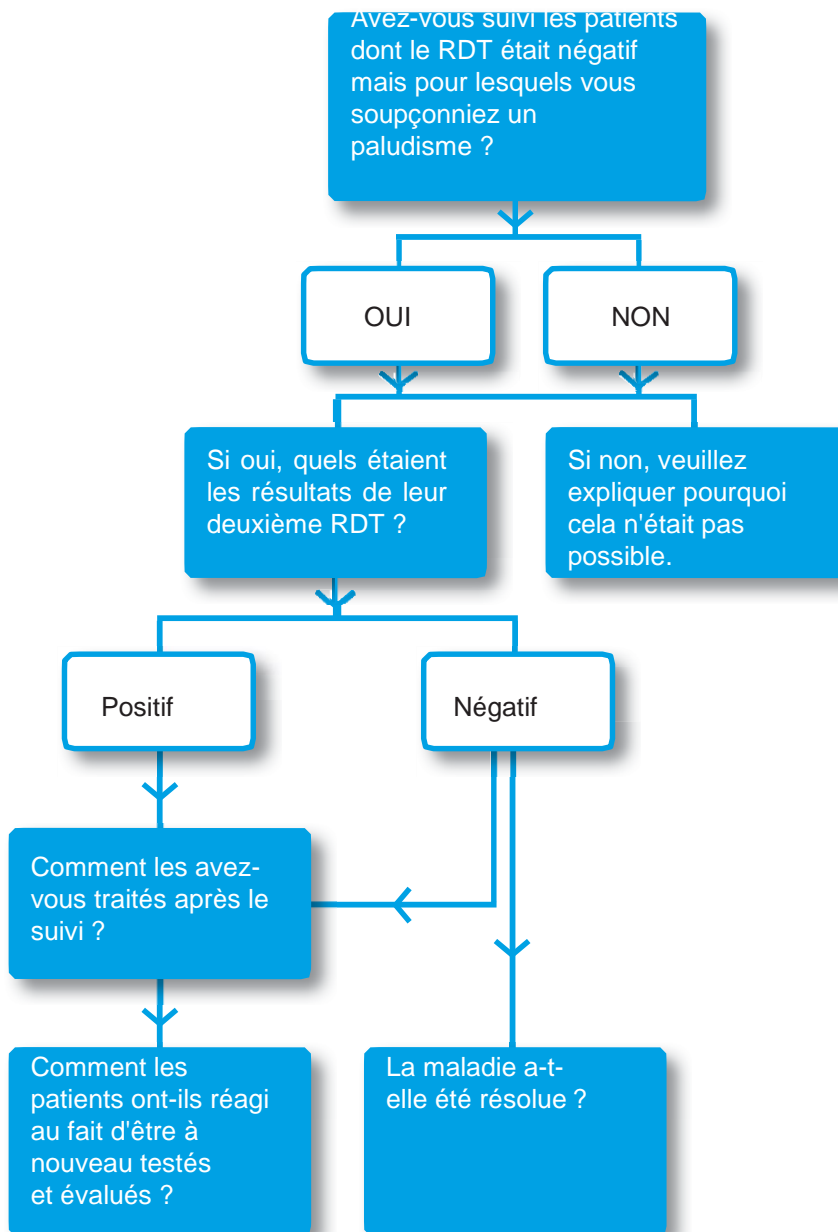
Consultation / Patient n°1



Consultation / Patient n°2



Consultation / Patient n°3



Pratiquer en toute confiance

- Polycopiés
- Fiches d'exercice
- Travail à la maison

POLYCOPIÉS - MODULE 2

Pratiquer en toute confiance lors de l'utilisation de mRDT : outils permettant de modifier la prise en charge des états fébriles

Module 2 Objectifs

À la fin du module, vous devriez être en mesure de :

1. Identifier le rôle du cycle de confiance dans le respect des directives mRDT.
2. Démontrer une capacité à bien communiquer, notamment en négociant avec les patients qui sont en désaccord avec la prise en charge clinique prescrite.

Module 2 Vue d'ensemble du contenu

- Au fil des années, les directives ont été adaptées pour surmonter les obstacles que représentent la résistance aux médicaments antipaludéens et l'évolution de la transmission, afin d'obtenir les meilleures pratiques possibles.
- Les prescripteurs ont adapté leur pratique afin d'adhérer aux directives concernant les médicaments de première intention, mais sont à la traîne en ce qui concerne les nouvelles directives sur les mRDT.
- Les mRDT ont été développés afin de servir d'outil aux personnels de santé pour s'assurer que « les patients souffrant de paludisme soient RÉELLEMENT traités et que l'ACT NE soit PAS administrée à ceux qui n'en sont pas atteints et qu'un autre traitement leur soit donné pour soigner leur éventuelle maladie. »

Le cycle de confiance

Médecin
clinicien
confiant



Client confiant

Faire confiance au test

Un médecin clinicien sûr de lui :

1. Connaît et comprend les faits.
2. Communique l'importance des mRDT aux patients et aux collègues.
3. Évalue l'importance des mRDT aux patients et aux personnels

dcontribue à modifier leurs attentes.

4. Réalise et interprète le test.
5. Contrôle le résultat de l'essai et met en œuvre le traitement adéquat.
6. Sait maintenant comment procéder si aucun mRDT n'est disponible.
7. Accepte les critiques de ses collègues et des patients.

Le test de fiabilité - facteurs prédictifs de ses collègues mRDT

Facteurs prédictifs potentiels du paludisme clinique chez les enfants

Facteur prédictif – Indicateur du paludisme chez un enfant	Rapport des cotes	Sensibilité	Spécificité
Alimentation réduite	1,8	72 %	49 %
Somnolence accrue	1,8	82 %	34 %
Absence de toux	1,9	65 %	60 %
Pâleur	1,8	43 %	79 %
Fréquence respiratoire en hausse	1,9	67 %	57%
Splénomégalie	4,0	96 %	17 %
Frissons/tremblements	1,7	72 %	47 %

Sensibilité : pourcentage d'enfants/de patients souffrant de paludisme, pour lesquels on a identifié l'un des symptômes prévus et qui ont fait l'objet d'un diagnostic de paludisme.

Spécificité : pourcentage d'enfants/de patients ne souffrant pas de paludisme et qui ne présentent aucun des symptômes prédictifs.

Rapport des cotes : il décrit la force de l'association ou de la relation entre les symptômes prédictifs et le fait de souffrir ou non de paludisme.

Par exemple

Une splénomégalie est le facteur prédictif le plus fort du paludisme chez les enfants selon cette source de données, avec une association/relation ou rapport des cotes très fort(e).

Outils pour renforcer votre confiance dans votre pratique : L'outil de critique

- Les personnels de santé ont besoin de pratique continue, d'introspection et de critiques constructives afin de renforcer leurs compétences pour bien prendre en charge les patients présentant de la fièvre et ne pas soigner pour un paludisme les patients dont le mRDT est négatif.

Checklist du jeu de rôle/formulaire de critique

Checklist			
	Très bien fait Compétent	Fait en partie	Non fait
Accueillir le patient et expliquer ce que vous allez faire			
S'assurer que le patient est à l'aise (assis ou allongé)			
Déterminer s'il/si elle a de la fièvre			
Déceler une éventuelle maladie grave			
Demander au patient de quoi il/elle se plaint			
Demander au patient s'il/si elle a d'autres problèmes/préoccupations			
Examiner le patient			
Si un RDT est indiqué, expliquer au patient qu'il/elle a besoin d'un mRDT			
Un mRDT est effectué			
Prescription conforme au résultat du RDT			
Expliquer au patient ce que signifient un mRDT négatif et les conséquences (suivi)			
Communication globale			
Clair			
Simple			
Précis			
À l'écoute du patient			
A demandé si le patient avait compris le traitement			
A globalement confiance dans le test			
Permet d'établir la confiance des patients envers le médecin clinicien			
Autres commentaires			

Résumé du module 2

Un personnel de santé moderne, sûr de lui et qualifié tel que vous doit :

- Déceler d'autres états fébriles possibles lorsque le mRDT est négatif.
- Communiquer les résultats et votre plan de prise en charge, et répondre aux besoins et questions du patient.
- Être sûr de lui et établir la confiance des patients envers le test et votre prise en charge de leur fièvre.

- Prodiguer les meilleurs soins possibles malgré les difficultés auxquelles vous serez confrontées avec les mRDT dans votre environnement clinique.

Permettre le changement

- Polycopiés
- Fiches d'exercice
- Travail à la maison

POLYCOPIÉS - MODULE 3

Permettre le changement dans les pratiques

Module 3 Objectifs

À la fin du module, vous devriez être en mesure de :

1. Résumer les deux principaux enseignements des deux modules précédents.
2. Identifier chaque étape du changement liée à l'adhésion au mRDT.
3. Faire face à un défi logistique lié au mRDT.
4. Intégrer les mRDT à l'aide de jeux de rôle stimulants.



Module 3 Vue d'ensemble du contenu

Auto-évaluation – évaluer l'étape du changement dans la pratique

- Les participants changent de comportement et tendent vers une adhésion totale aux directives mRDT.
- Développer un protocole « Comment faire face aux défis logistiques liés à l'utilisation des mRDT » permettra de garantir l'adhésion aux nouvelles directives sur les états fébriles.

Jeu de rôle

- La mise en œuvre et le respect des recommandations concernant les mRDT peuvent s'avérer complexes.
- L'adhésion aux recommandations concernant les mRDT nécessite une compréhension approfondie des faits, une bonne communication et des compétences cliniques de la part du personnel de santé/prescripteur.

FICHES D'EXERCICE - MODULE 3

Module 3 Fiche d'exercice 1 : Auto-évaluation de la courbe du changement

Activité A : Auto-évaluation – évaluer l'étape du changement dans la pratique

Le but de cet exercice est de vous permettre de réfléchir à la façon dont VOUS pensez avoir changé depuis le début de la formation. Vous ne devez pas partager ces informations avec une autre personne.

La ligne représente la courbe du changement. Lorsque vous êtes arrivé, la plupart d'entre vous se trouvaient au point **A** (tous les patients présentant un état fébrile non-grave font l'objet d'un traitement présomptif et ne sont pas testés). Vous avez maintenant tous progressé en direction de **Z** (qui est le point où tous les patients présentant un état fébrile non grave que vous examinez sont testés avec un mRDT et pris en charge conformément aux résultats).

Marquez d'une croix l'emplacement que vous pensez avoir atteint aujourd'hui.

Reportez-vous à votre travail à la maison du module 1 et prenez le temps de réfléchir à la question, parvenez-vous désormais à tester un quart des patients présentant de la fièvre ? La moitié ? Ou les trois quarts ? Réfléchissez bien avant de mettre la croix. Vous avez 5 minutes.



Tous les patients présentant un état fébrile non grave font l'objet d'un traitement présomptif et ne sont pas testés.



Tous les patients présentant un état fébrile non grave font l'objet d'un mRDT et sont pris en charge conformément aux résultats.

FICHES D'EXERCICE - MODULE 3

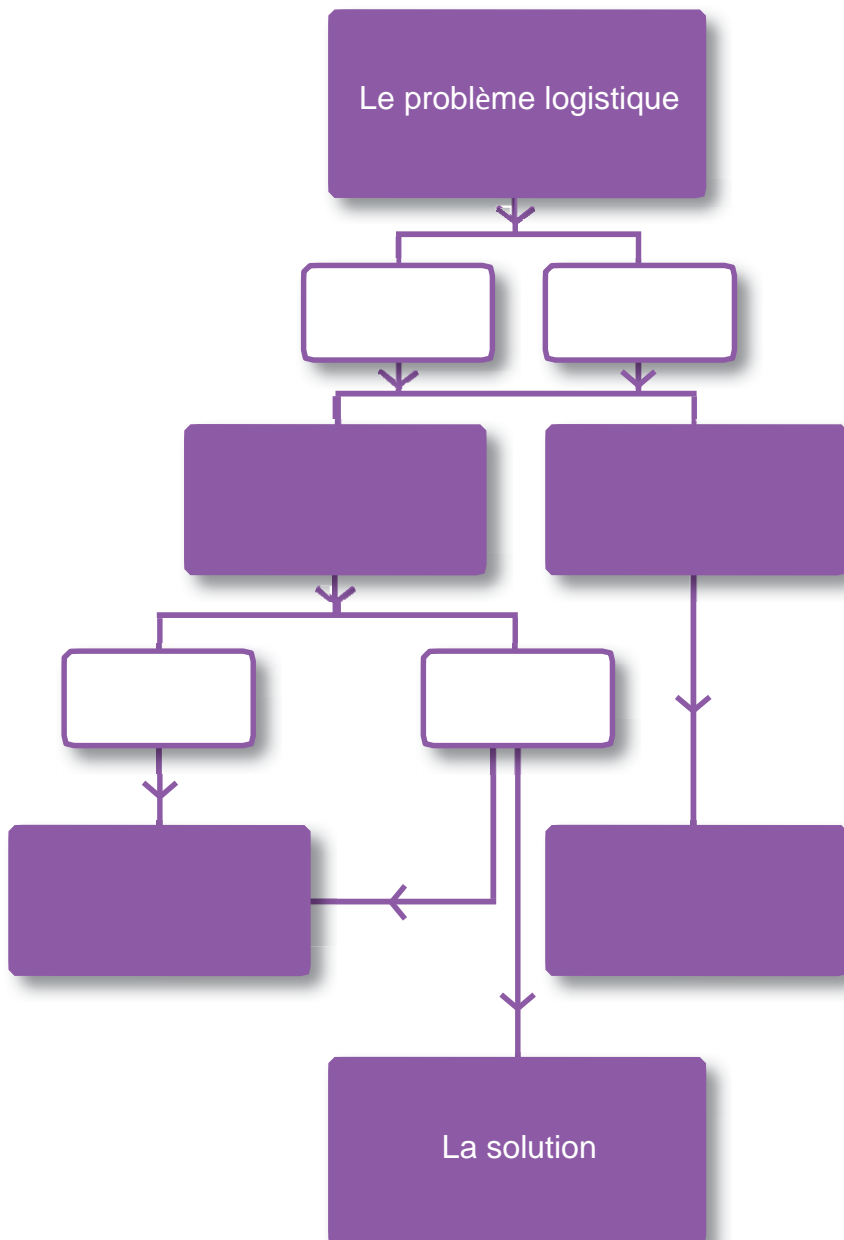
Module 3 Fiche d'exercice 2 : Meilleures pratiques pour surmonter les problèmes d'adhésion aux mRDT

Référence à votre travail à la maison du module 2

Choisissez l'un des problèmes logistiques survenus au cours de votre travail à la maison du module 2, lorsque vous avez décrit 3 consultations ayant eu lieu au cours des 30 derniers jours et au cours desquelles il a été difficile ou impossible de tester des patients présentant un état fébrile non grave lié au paludisme. Utilisez ce diagramme vierge et discutez du problème logistique que vous avez rencontré. Remplissez le diagramme, les objectifs étant :

« Trouver une manière réaliste de surmonter le défi logistique dans votre clinique. »

Solutions pratiques aux problèmes logistiques



RÉPONSES AUX QUESTIONS COMMUNES

Q. Le paludisme est-il répandu ?

R. On a observé un net recul du paludisme au cours des 10 dernières années à travers l'Afrique de l'Est. Les raisons de cette baisse ne sont pas avérées, mais elle est probablement due au lancement de la SP en 2001 et à l'augmentation continue de l'utilisation des MII pour les enfants en bas âge.

Une étude menée au Kenya a montré que la baisse proportionnelle estimée des cas de paludisme à Kilifi, Kwale et Malindi étaient respectivement 63 %, 53 % et 28 % (Okiro et al, 2007). Une autre étude menée à Zanzibar a montré que les admissions dues au paludisme chez les enfants de moins de 14 ans avaient diminué de 77 %. (Bhattarai et al, 2007).

Q. Est-il vrai que le paludisme est surdiagnostiqué en Tanzanie ?

R. Oui, les études ont montré que parmi tous les patients auxquels on a prescrit un médicament antipaludéen, seuls quelques uns étaient réellement atteints de cette maladie. Dans les régions où le paludisme est peu répandu, jusqu'à 95 % des diagnostics ne sont pas précis (Reyburn et al, 2006). Dans une région où le paludisme était auparavant hyperendémique, 99,6 % des personnes traitées avec une ACT ne comportaient en réalité aucun parasite du paludisme. (Mwanziva et al, 2008). Le paludisme est généralement surdiagnostiqué chez les patients présentant des maladies graves, et par conséquent les autres causes d'infections graves ne sont pas traitées. (Reyburn et al, 2004).

Q. Est-il possible de distinguer le paludisme d'autres causes classiques de fièvre ?

R. Pas vraiment, le paludisme est une maladie non spécifique car ses caractéristiques sont les mêmes que celles d'autres maladies (Chandramohan et al, 2002). Il est difficile de diagnostiquer cliniquement le paludisme sans confirmation parasitologique.

Q. Le mRDT est-il précis ?

R. Aucun test n'est parfait. Parfois une personne non atteinte de paludisme fera l'objet d'un mRDT positif (faux positif) et d'autres fois une personne atteinte de la maladie présentera un mRDT négatif (faux négatif). Il a été déterminé que le mRDT était plus précis que la microscopie de routine. (Reyburn et al, 2007, Zurovac et al, 2006).

Q. Quelles personnes dois-je tester avec des mRDT ?

R. Les directives indiquent que tous les patients présentant une maladie non-grave doivent être testés. Cela signifie que nous ne devons PAS donner un médicament antipaludéen sauf en cas de mRDT positif.

Q. Si j'obtiens un grand nombre de mRDT négatifs, cela veut-il dire que le test n'est pas fiable ?

R. Le mRDT est un bon test ; nous avons vu qu'il est précis à 95 %. La probabilité que le résultat d'un mRDT soit exact repose sur deux éléments :

la qualité du test et la prévalence de la maladie dans la région. Si vous vous trouvez dans une région où seuls 10 % des patients sont véritablement atteints de paludisme, un résultat NÉGATIF est TRÈS PROBABLEMENT EXACT !

RÉPONSES AUX QUESTIONS COMMUNES

Q. Quelle est la durée de vie des RDT ?

R. Les mRDT sont désormais approuvés par la Food and Drug Administration (agence des produits alimentaires et médicamenteux) tanzanienne et leur usage est recommandé pour le dépistage du paludisme dans les établissements de soins de santé primaires par le PNLP en Tanzanie. Le PNLP, avec le soutien du Fonds mondial, a commencé à lancer ces mRDT depuis le début de l'année 2010 et continue à le faire.

Q. Puis-je avoir recours à mon expérience et à mon jugement clinique pour traiter le paludisme ?

R. Nous avons déjà vu que le paludisme était une maladie non spécifique. En ayant recours à votre jugement clinique et votre propre expérience, il est possible d'omettre d'autres causes de fièvre qui peuvent nécessiter un traitement différent, par exemple une pneumonie.

Q. Si le test est négatif, comment puis-je être sûr que ce n'est pas le paludisme ?

R. Le mRDT est précis à 95 %. Les résultats faux négatif (cas de paludisme non diagnostiqués) sont rares mais cette catégorie de patient doit être étudiée de plus près. Ces patients peuvent être examinés afin de déterminer d'autres causes de fièvre, et si elles ne sont pas évidentes on peut leur donner du paracétamol et les inviter à revenir si leur état ne s'améliore pas ; le mRDT peut alors être répété.

Q. Si ce n'est pas le paludisme, à quelle autre maladie pouvons-nous avoir à faire ?

R. Il existe un certain nombre de maladies communes qui peuvent entraîner de la fièvre, par exemple les IVRS, le rhume, la pneumonie, les infections virales etc. Les infections urinaires et cutanées et les otites causent également de la fièvre mais ces trois conditions ont été décrites dans les directives comme des « autres causes évidentes de fièvre. »

Q. Si l'ALu est en rupture de stock, est-ce que je dois utiliser d'autres médicaments antipaludéens comme la SP ?

R. Non. L'ALu doit toujours être le traitement de première intention pour le paludisme non-grave (directive Tz). Pour éviter d'être coincé dans ce type de situation, veillez à ce que votre établissement ne soit pas en rupture de stock, en particulier pour l'ALu. La SP est destinée au traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes.

RÉFÉRENCE

**Articles
de recherche**

Utilisation des algorithmes cliniques pour le dépistage du paludisme¹

Daniel Chandramohan, Shabbar Jaffar et Brian Greenwood

Service des maladies infectieuses et tropicales, École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, Londres, Royaume-Uni

Résumé Plusieurs tentatives d'identifier des algorithmes basés sur les symptômes et les signes ont été faites pour diagnostiquer le paludisme. Dans cet article, nous passons en revue les résultats des études publiées et évaluons les risques et bénéfices de cette approche dans différents environnements épidémiologiques. Même si dans les secteurs où la prévalence est faible, le risque de ne pas parvenir à traiter le paludisme à l'aide des algorithmes était élevé, la réduction du gaspillage des médicaments était insignifiante. Les probabilités de gaspillage des médicaments ont augmenté de 1,49 (limite de confiance 95 % 1,45-1,51) pour chaque diminution de 10 % de la prévalence du paludisme. Dans les régions fortement endémiques, le risque que les algorithmes ne permettent pas de traiter le paludisme était élevé. Les probabilités d'échec du traitement ont augmenté de 1,57 (limite de confiance 95 % 1,50-1,65) pour chaque augmentation de 10 % de la prévalence. De plus, les meilleurs algorithmes cliniques pour le dépistage du paludisme étaient spécifiques à un site. Nous en concluons que leur précision n'est pas suffisante pour déterminer si des médicaments antipaludéens doivent être donnés aux enfants présentant un état fébrile. Dans des régions fortement endémiques ne bénéficiant pas de l'assistance d'un laboratoire, la politique d'offrir des antipaludéens à tous les enfants présentant un état fébrile recommandée par l'initiative de prise en charge intégrée des maladies est appropriée.

Mots clé : algorithme, paludisme, dépistage

Correspondance à adresser à : Daniel Chandramohan, Service des maladies infectieuses et tropicales, École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, Keppel Street, WC1E 7HT, London, UK. E-mail : daniel.chandramohan@lshtm.ac.uk

Introduction

Un diagnostic précis du paludisme est essentiel pour que les personnes qui en souffrent puissent recevoir le traitement approprié et que les médicaments antipaludéens ne soient pas gaspillés pour soigner les patients atteints d'autres maladies. Cependant, les symptômes et les signes des cas de paludisme non compliqués se recoupent avec ceux de plusieurs autres états fébriles, et même les médecins expérimentés ont des difficultés à le diagnostiquer : des pédiatres en Gambie (Olaleye et al. 1998) et en Tanzanie (Rooth & Bjorkman 1992) ont diagnostiqué un paludisme chez des enfants uniquement à l'aide de méthodes cliniques, avec des sensibilités de 86 et 99 % et des spécificités de 61 et 52 %, respectivement. Dans de nombreuses régions endémiques du paludisme, la plupart des patients présentant un état fébrile grave reçoivent des médicaments antipaludéens de la part de personnels de santé primaires (travaillant au sein d'une clinique ou de la communauté) ou d'assistants pharmaciens avec peu de formation médicale, ou de commerçants ou pharmaciens qui n'avaient reçu aucune formation formelle quant au dépistage du paludisme. Ces prestataires fournissent des médicaments antipaludéens à pratiquement chaque patient ayant des antécédents de fièvre, donc la sensibilité de leur dépistage du paludisme sera proche de 100 %, mais sa spécificité sera probablement très faible.

Par exemple, le dépistage du paludisme par les aides médicaux dans les zones rurales en Tanzanie (Rooth et Bjorkman 1992) présentait une spécificité de seulement 13 %. Au Niger, le dépistage du paludisme par les personnels de santé primaires urbains présentait une spécificité de 21 % pendant la saison sèche et de 0 % pendant la saison des pluies (Oliver et al 1991). La prescription d'un traitement présomptif pour le paludisme avec un seuil de soupçon faible était raisonnable lorsque tous les parasites de la maladie étaient sensibles à la chloroquine, car ce composé est sans danger et peu onéreux. Néanmoins, un degré de précision élevé dans le dépistage est nécessaire dans les secteurs où l'on observe une résistance à la chloroquine, car dans ce cas des médicaments plus chers et potentiellement plus dangereux sont nécessaires. Une approche a été testée pour améliorer la précision du dépistage du paludisme par les personnels de santé primaires : les former à l'usage d'algorithmes simplifiés basés sur les symptômes et les signes. L'hypothèse principale dans cette approche syndromique est que l'infection clinique du paludisme possède un éventail identifiable de symptômes et de signes. Plusieurs tentatives ont

¹ Cette publication est le résultat d'un programme de recherche financé par le Département du Développement international du Royaume-Uni. Les points de vue ne sont pas forcément ceux du DFID.

D. Chandramohan et al. **Algorithmes cliniques pour le dépistage du paludisme**

été réalisées afin de tester cette hypothèse et d'identifier les syndromes avec les meilleures valeurs prédictives pour dépister le paludisme clinique.

Méthodologie des études évaluant l'approche syndromique du dépistage du paludisme

La méthodologie des études qui ont évalué l'approche syndromique du dépistage du paludisme chez les enfants, et les caractéristiques démographiques et épidémiologiques des populations étudiées sont récapitulées dans le tableau 1. Les études qui ne distinguaient pas les données des enfants et des adultes ont été exclues de cet examen. Parmi les études qui comprenaient des enfants et des adultes, seules les données des enfants ont été incluses dans l'analyse.

Toutes les études ont été menées auprès d'enfants qui s'étaient présentés dans un établissement de santé avec de la fièvre ou des antécédents de fièvre (Tableau 1). Une étude comprenait des patients identifiés lors de visites à domicile en plus de ceux qui s'étaient rendus dans une clinique (Gomes et al. 1994). La période d'étude comportait les deux saisons (transmission élevée et faible) dans la plupart des études menées dans les régions de transmission saisonnière de la maladie. Le niveau de la transmission du paludisme variait entre les sites, allant de hypoendémique à holoendémique, et la proportion des états fébriles imputables à la maladie dans les populations étudiées allait de 6 à 73 % (Tableau 3). Certaines études comportaient uniquement des patients avec une infection au *Plasmodium falciparum* tandis que d'autres avaient des cas d'infection au *P. falciparum* ou *P. vivax*.

Dans la plupart des études, les patients étaient classés comme des cas de paludisme si le test sanguin était positif pour le parasite de la maladie, et comme des témoins négatifs si le test était négatif. Dans deux études, une parasitémie au-dessus d'un certain seuil était nécessaire pour qu'un dépistage du paludisme soit effectué. La force de l'association entre les différents symptômes/signes (facteurs prédictifs) et un diagnostic de paludisme a été évaluée en estimant le risque relatif (ou les rapports de cotes) de la présence ou de l'absence des facteurs prédictifs dans les cas comparés aux témoins négatifs du paludisme. Toutes les études ont identifié l'algorithme de dépistage du paludisme en ajoutant des facteurs prédictifs avec une association positive ou négative forte à des cas de paludisme. Des études récentes menées en Gambie et Inde ont développé un système de notation avec un simple compte de facteurs prédictifs d'une liste de signes et de symptômes choisis en fonction de la signification statistique et du jugement clinique. Dans toutes les études, la sensibilité, la spécificité et/ou les valeurs prédictives des algorithmes de dépistage ont été estimés en comparant ceux effectués avec les algorithmes basés sur les facteurs prédictifs au diagnostic de référence fondés sur les résultats des tests sanguins.

Facteurs prédictifs du paludisme clinique

La puissance statistique de l'association entre certains signes et symptômes (facteurs prédictifs fréquemment évalués du paludisme) et le paludisme clinique, ainsi que leur sensibilité et leur spécificité pour le dépistage de la maladie sont illustrées dans le tableau 2. La relation entre plusieurs facteurs prédictifs potentiels et le paludisme clinique variait d'une population d'étude à l'autre. Par exemple, les enfants souffrant de paludisme étaient deux fois plus susceptibles d'avoir des antécédents d'alimentation réduite en Gambie, alors qu'en Inde et en Éthiopie c'était moins probable (RC 0,65 et 0,83, respectivement). De même, deux études en Gambie indiquaient une association forte entre une fièvre à la palpation et le paludisme (RR 11,6 et 15,3) mais cela n'a pas été observé en Inde (RC 1,4). D'autre part, l'absence de toux, une pâleur de la paume de la main ou du lit des ongles, et une splénomégalie ont été associées au paludisme clinique dans plusieurs populations d'étude. Cependant, aucun des facteurs prédictifs individuels ne présentait une valeur acceptable de sensibilité et de spécificité. En Gambie, une température corporelle élevée et un examen thoracique normal avaient la sensibilité la plus élevée (99 et 96 %, respectivement), mais aussi une spécificité très basse (20 et 17 %, respectivement). En Inde, une fièvre intermittente et un examen thoracique normal avaient la sensibilité la plus élevée (96 et 95 %), mais aussi une spécificité faible (9 et 4 %). En Thaïlande, l'anémie clinique, la splénomégalie et l'hépatomégalie avaient une spécificité élevée (> 90 %) mais une sensibilité très faible (5-19 %). En outre, la sensibilité et la spécificité des facteurs prédictifs potentiels du paludisme variaient d'un site à l'autre. Par exemple, une hausse de la fréquence respiratoire avait une sensibilité et une spécificité modérées en Gambie (70 et 62 %, respectivement), mais une sensibilité faible (10 %) et une spécificité élevée (91 %) en Thaïlande.

Syndromes avec les meilleures valeurs prédictives

La sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictives positives et négatives des syndromes avec les meilleures valeurs prédictives pour le dépistage du paludisme chez les enfants sont indiquées dans le tableau 3. Les syndromes avec les meilleures valeurs prédictives variaient d'un site à l'autre. Par exemple, la fièvre intermittente pendant 2-3 jours avait une sensibilité et une spécificité raisonnables en Tanzanie mais ceci n'a été observé dans aucune autre étude. De même, une température rectale $\geq 37,7$ °C et/ou une pâleur du lit des ongles et/ou une splénomégalie présentaient une sensibilité raisonnablement élevée (85 %) au Malawi, mais pas dans d'autres secteurs d'étude. Les valeurs prédictives du syndrome, les antécédents de fièvre + (frissons ou suées) variaient de manière significative entre les études aux Philippines et en Gambie périurbaine. En outre, les valeurs prédictives positives et négatives qui influent sur la prévalence étaient très différentes entre les saisons de transmission faible et élevée en Éthiopie.

L'attribution d'un score numérique aux facteurs prédictifs du paludisme fortement associés à la maladie et la détermination d'un score cumulatif pour chaque individu a donné un résultat prometteur en Gambie. Utiliser un système de notation basé sur neuf.

Impact de la thérapie combinée à base d'artémisinine et des moustiquaires imprégnées d'insecticide sur le fléau du paludisme à Zanzibar

Achuyt Bhattarai^{1*}, Abdullah S. Ali², S. Patrick Kachur^{3,4}, Andreas Mårtensson^{1,5}, Ali K. Abbas², Rashid Khatib⁴, Abdul-wahiyd Al-mafazy², Mahdi Ramsan⁶, Guida Rotllant¹, Jan F. Gerstenmaier⁷, Fabrizio Molteni⁸, Salim Abdulla⁴, Scott M. Montgomery^{9,10}, Akira Kaneko¹, Anders Björkman¹

1 Services des maladies infectieuses, département de médecine, Institut Karolinska, Stockholm, Suède, 2 Programme de lutte contre le paludisme à Zanzibar, Tanzanie, 3 Service paludisme, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies, Atlanta, Géorgie, États-Unis, 4 Centre de recherche et développement de santé d'Ikara, Dar-es-Salaam, Tanzanie, 5 Service de médecine d'urgence, département de médecine, hôpital de Kullbergsgata, Katrineholm, Suède, 6 Groupe de développement international, Research Triangle Institute, Zanzibar, Tanzanie, 7 Service des accidents et des urgences, Southern General Hospital, Glasgow, Royaume-Uni, 8 Coopération italienne, Dar-es-Salaam, Tanzanie, 9 Service d'épidémiologie clinique, Hôpital universitaire de Karolinska, Institut Karolinska, Stockholm, Suède, 10 Centre de recherche clinique, Hôpital universitaire d'Örebro, Örebro, Suède.

Financement : L'enquête de 2003 a été financée par les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis. Les travaux restants ont bénéficié du soutien financier de la Coopération italienne et du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et du paludisme. Les bailleurs n'avaient aucun rôle dans la conception de l'étude, le recueil, l'analyse, et l'interprétation des données ; la rédaction de l'article, et la décision de le soumettre pour publication.

Conflits d'intérêt : Les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait aucun conflit d'intérêt.

Éditeur universitaire : Nicholas White, université de Mahidol, Thaïlande

Citation : Bhattarai A, Ali AS, Kachur SP, Mårtensson A, Abbas AK, et al. (2007) Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar. *PLoS Med* 4(11): e309. doi:10.1371/journal.pmed.0040309

Reçu : 13 mars 2007

Accepté : 10 septembre 2007

Publié : 6 novembre 2007

C'est un article en accès libre, diffusé en distribué en vertu de la déclaration du domaine public Creative Commons, qui stipule qu'une fois placée dans le domaine public, cette œuvre peut être librement reproduite, distribuée, transmise, modifiée, utilisée comme référence ou autrement employée à toute fin légale.

Abréviations : ACT, Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine ; AQ, Amodiaquine ; AS, Artésunate ; IC, Intervalle de confiance ; FMLSSTP, Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et du paludisme ; SIGS, Système d'information pour la gestion sanitaire ; MII, Moustiquaire imprégnée d'insecticide ; MIIEP, Moustiquaire imprégnée d'insecticide à effet prolongé ; RC, Rapport de cotes

*Toute correspondance doit être adressée à E-mail : achuyt.bhattarai@ki.se

EXTRAIT

Contexte

La stratégie Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme) recommande plusieurs interventions pour la lutte contre le paludisme. Zanzibar a mis en place une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) pour les cas de paludisme non compliqués à la fin de l'année 2003, et des moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet prolongé (MIIEP) à partir du début de l'année 2006. Les ACT sont fournies gratuitement à tous les patients souffrant de paludisme, alors que les MIIEP sont distribuées gratuitement aux enfants de moins de 5 ans et aux femmes enceintes. Nous avons étudié les tendances dans le temps de la prévalence de *Plasmodium falciparum* et des paramètres de santé liés au paludisme, suite à la mise en place de ces interventions de lutte contre la maladie à Zanzibar.

Méthodes et résultats

Des enquêtes cliniques et parasitologiques transversales ont été menées chez des enfants de moins de 14 ans dans le district Nord A en mai 2003, 2005, et 2006. Les données de l'enquête ont été analysées dans un modèle de régression logistique, puis ajustées pour tenir compte de la conception complexe de l'échantillonnage ainsi que des facteurs de confusion potentiels. Les archives des 13 établissements de santé publique du district Nord A ont été analysées en ce qui concerne les visites et admissions de patients externes liées au paludisme. Les données de mortalité et démographiques ont été fournies par le bureau du commissaire du district. La prévalence de *P. falciparum* a diminué chez les enfants de moins de cinq ans entre 2003 et 2006 ; en utilisant 2003 comme année de référence, les rapports des cotes (RC) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % étaient, pour 2005, 0,55 (0,28-1,08), et pour 2006, 0,03 (0,00-0,27) ; *p* pour la tendance, 0,001. Entre 2002 et 2005, la mortalité brute des enfants de moins de 5 ans (nourrissons de moins d'un an et enfants âgés de 1 à 4 ans) a diminué respectivement de 52, 33, et 71 %. De même, les admissions et les transfusions sanguines liées au paludisme et la mortalité attribuée à la maladie ont nettement reculé, de respectivement 77, 67 et 75 % entre 2002 et 2005 chez les enfants de moins de cinq ans. Des conditions climatiques favorables à la transmission du paludisme ont persisté tout au long de la période d'observation.

Conclusions

Suite au lancement de l'ACT à Zanzibar en 2003, la morbidité et la mortalité liées au paludisme ont nettement reculé les deux années suivantes. La distribution ultérieure de MIIEP au début de l'année 2006 a permis une réduction par un facteur 10 de la prévalence du parasite du paludisme. Les résultats indiquent que les objectifs du millénaire pour le développement de réduire la mortalité chez les enfants de moins de cinq ans et l'allègement du fléau du paludisme sont réalisables en Afrique tropicale, grâce à la portée étendue des interventions combinées de lutte contre le paludisme.

Le résumé de l'éditeur de cet article se trouve après les références.

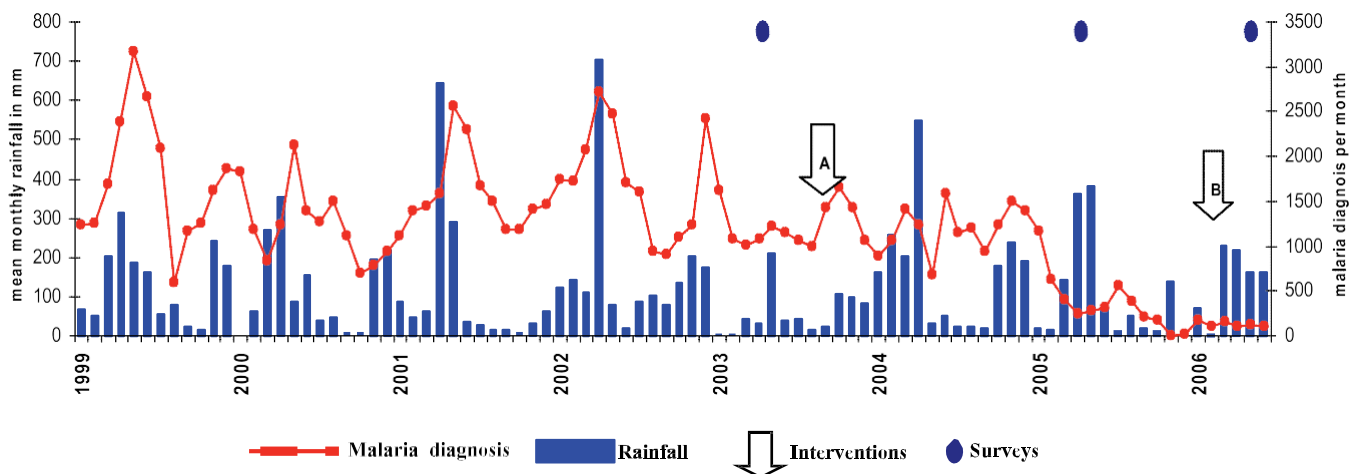


Figure 1. Interventions de lutte contre le paludisme, enquêtes transversales, précipitations mensuelles, et diagnostics cliniques du paludisme signalés chez les enfants de moins de 5 ans dans le district Nord A à Zanzibar.

(A) Début de la mise en œuvre de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine pour le traitement des cas de paludisme non compliqués en septembre 2003.

(B) Lancement des MIIEP en février 2006. Promotion des MII débutée en janvier 2004 ; néanmoins, l'utilisation des MII traditionnels est restée peu répandue jusqu'au lancement des MIIEP. Les données des patients en consultation externe pour 2006 s'arrêtent au mois de juin.

doi:10.1371/journal.pmed.0040309.g001

Introduction

La morbidité et la mortalité liées au paludisme sont en hausse, particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans, en raison de la résistance émergente de *Plasmodium falciparum* aux médicaments antipaludéens traditionnels. Des actions immédiates sont donc nécessaires pour « Faire reculer le paludisme » en Afrique subsaharienne. Ce besoin a clairement été identifié dans les objectifs du millénaire pour le développement « de stopper et de commencer à inverser l'incidence du paludisme » [1] ainsi que dans l'objectif de la déclaration d'Abuja de réduire de moitié la mortalité due au paludisme en Afrique d'ici 2010, grâce à la mise en œuvre des stratégies de lutte combinées [2].

En l'an 2000, l'échec global du traitement à la chloroquine a été déterminé à 60 % dans un essai d'efficacité de 14 jours ; par conséquent le ministère de la Santé et des Affaires Sociales de Zanzibar a décidé en novembre 2001 de changer les directives pour le traitement de première et de deuxième intention pour les cas de paludisme non compliqués, passant de la chloroquine et de la sulfadoxine-pyriméthamine aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) [3]. La politique en matière d'ACT a été mise en application en septembre 2003, lorsque la région de Zanzibar est devenue l'une des premières régions d'Afrique subsaharienne à recommander leur usage courant. Cette action a été suivie du renforcement de la lutte contre les vecteurs, aboutissant à une campagne nationale de distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet prolongé (MIIEP) à partir de début 2006.

L'ACT et les mesures de lutte contre les vecteur sont chacun de leur côté des stratégies efficaces contre le paludisme. Les études écologiques ont établi que l'ACT améliorait l'efficacité du traitement, réduisait la transmission du paludisme, et peut-être même anticipait la résistance au médicament dans les régions à faible endémicité [4,5]. De plus, les essais spécifiques à l'Afrique ont indiqué que l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou la pulvérisation à effet rémanent à l'intérieur des habitations pouvaient réduire la mortalité des enfants

de moins de cinq ans en Afrique [6 – 9]. Cependant, c'est à notre connaissance la première étude qui examine l'impact sur la santé publique du lancement à grande échelle des ACT, seules et combinées aux MII via la structure/les canaux de santé générale, sur les indices du paludisme et les paramètres de santé générale dans une région endémique en Afrique subsaharienne.

Méthodes

Site d'étude

L'étude a été entreprise dans le district Nord A à Zanzibar, situé juste au large des côtes de la Tanzanie continentale. Le district est rural et a une population d'environ 85 000 habitants. L'agriculture et la pêche de subsistance sont les principales professions. *Plasmodium falciparum* est l'espèce vectorielle prédominante du paludisme et le complexe *Anopheles gambiae* est considéré comme le principal vecteur. La transmission du paludisme est stable, avec des périodes de recrudescence saisonnière liée aux précipitations en mars-mai et octobre-décembre. La transmission du paludisme dans le district avant les interventions était élevée, mais aucune donnée entomologique spécifique n'est disponible pour permettre une caractérisation précise de son intensité. Cependant, pendant la procédure de sélection d'un essai de grande envergure sur un médicament antipaludéen menée en 2002-2003, une prévalence de *P. falciparum* supérieure à 30 % a été observée chez les enfants fébriles de moins de cinq ans [10], suggérant que le district Nord A avait été une région de forte transmission avant la mise en place de l'ACT en septembre 2003.

Le district Nord A possède un centre de soins de santé primaires, qui comprend un hôpital avec des services d'hospitalisation et de laboratoire, p. ex., services de transfusion et de microscopie du paludisme. Des services de traitement médical de base sans assistance d'un laboratoire sont fournis dans 12 unités de soins de santé primaires situées dans les différents shehias (la plus petite unité administrative politique à Zanzibar). Des médicaments, notamment les monothérapies traditionnelles et à base d'artémisinine, sont également disponibles dans des pharmacies privées à travers le

district.

Interventions de lutte contre le paludisme

La Figure 1 montre la période de mise en œuvre de deux interventions de lutte contre le paludisme.

Première intervention—ACT. Une combinaison variable d'artésunate et d'amodiaquine (AS+AQ, fournis par divers fournisseurs préapprouvés par l'OMS) et d'une combinaison fixe d'artémether-luméfantrine (Coartem ; Novartis, Bâle, Suisse), ont été mises en œuvre comme traitement de première et de deuxième intention respectivement, pour les cas de paludisme non compliqués dans tous les établissements de santé publique

La première enquête exploratoire menée en mai 2003, comprenait 625 ménages et a fourni des données

à partir de septembre 2003. Dans une évaluation préalable à la mise en œuvre de la nouvelle politique de traitement, en partie conduite dans le district Nord A en 2002-2003, AS+AQ et l'artémether-luméfantrine étaient extrêmement efficaces, avec des taux de guérison ajustés par PCR au jour 28 supérieurs à 90 % [10]. La quinine restait le médicament privilégié pour les cas de paludisme graves, et la sulfadoxine-pyriméthamine était utilisée pour le traitement préventif intermittent pendant la grossesse. À partir de septembre 2003, la chloroquine a été retirée de tous les établissements de santé et remplacée par la mise à disposition gratuite des ACT pour tous les patients atteints de paludisme. Le nombre total de traitements à AS+AQ distribués dans le district Nord A en 2004 et 2005 étaient respectivement de 34 724 et 12 819. L'approvisionnement en ACT a été ininterrompu, aucune rupture de stock d'AS+AQ n'étant signalée dans un établissement de santé publique du district dans la période 2003-2006 (données non publiées). Des ACT ont été achetés avec l'aide de la Banque africaine de développement et du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et du paludisme (FMLSTP).

Deuxième intervention—lutte contre les vecteurs.

Une politique pour la distribution gratuite des MII traditionnels aux groupes les plus vulnérables (les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes) par l'intermédiaire des cliniques prénatales ou des responsables locaux des shehias a été lancée officiellement en 2004. Cependant, la couverture et l'utilisation des MII sont restées faibles dans le district Nord A en 2004 et 2005, en raison du nombre limité distribué, respectivement 4 026 et 1 550. Une campagne de masse a donc été lancée début 2006, avec la distribution de 23 000 MIIEP aux deux groupes les plus vulnérables dans le district Nord A. Cette campagne a été soutenue par le FMLSTP et l'Agence des États-Unis pour le développement international.

Enquêtes transversales

Trois enquêtes transversales dont le principal objectif était de déterminer les prévalences de *P. falciparum* ont été menées dans le district Nord A entre 2003 et 2006. Une technique d'échantillonnage en grappes à deux étapes a été employée. Les shehias puis les ménages ont été sélectionnés de manière aléatoire à partir du cadre d'échantillonnage obtenu auprès du bureau du responsable statistique du gouvernement de Zanzibar.

Ce cadre a été mis à jour avant chaque enquête.

initiales avant la mise en œuvre de l'ACT et la distribution répandue des MII. Le calcul des tailles d'échantillon pour les enquêtes de suivi menées en mai 2005 et 2006 étaient basés sur la proportion d'enfants de moins de cinq ans atteints de parasitémie paludéenne en 2003, environ 9 %, et une erreur relative supposée de 20 %. Le nombre calculé de ménages à inclure était de 490 après l'ajustement d'un effet de conception de 2.



Des enquêteurs qualifiés se sont rendus dans tous les ménages sélectionnés. Les entretiens et les prises de sang ont débutés avec l'accord écrit du chef de famille, et le consentement par procuration de la mère ou du tuteur légal de chaque enfant. Les informations ont été enregistrées à l'aide d'un questionnaire structuré sur les états fébriles récents, l'usage des moustiquaires, et le recours aux soins de santé de chaque individu présent au domicile au moment de l'enquête. Nous n'avons pas remplacé les ménages dans lesquels les résidents n'étaient pas présents au moment de l'enquête, ne pouvaient pas être localisés, ou ont refusé de participer.

Des frottis sanguins épais ont été recueillis auprès de tous les participants qui étaient d'accord, colorés avec du Giemsa à 5 % pendant 30 minutes, et examinés par des microscopistes expérimentés afin de déceler la présence éventuelle et la densité des parasites *P. falciparum*. Si moins de dix parasites ont été détectés pour 200 globules blancs, les examens ont été étendus à 500 globules blancs. Les tests sanguins étaient considérés comme négatifs si aucun parasite asexué n'a été trouvé dans 200 champs haute densité. La parasitémie à haute densité a été définie comme la présence de plus de 5 000 parasites/ μ l [11]. Un contrôle qualité a été conduit pour tous les tests positifs et 10 % des tests négatifs [12].

Archives des établissements de santé

Les indicateurs associés au paludisme, c.-à-d., le taux de patients externes, les admissions à l'hôpital et les transfusions sanguines, dans chacun des 13 établissements de santé publique dans le district Nord A ont été obtenus à partir des archives du système d'information pour la gestion sanitaire (SIGS) du ministère de la Santé et des Affaires sociales de Zanzibar. Les archives existantes du SIGS étaient complètes à environ 90 % pour la période 2000-2004. Les données ont été validées et les informations manquantes récupérées grâce à un examen rétrospectif des documents sources de chacun des 13 établissements de santé. Il a permis de confirmer les archives du SIGS et de résoudre les données manquantes ou contradictoires. Les archives étaient ainsi complètes à pratiquement 100 %. Une base de données des indicateurs associés au paludisme a été créée en s'appuyant sur cet examen rétrospectif. Les données de l'année 2005 ont été extraites par trimestre.

Statistiques de l'état civil

Les archives des faits d'état civil, c.-à-d., les naissances et les décès pour la période 1998-2005 ont été obtenues auprès du bureau du commissaire du district Nord A. Les chiffres bruts de la mortalité chez les enfants de moins de cinq ans ont été estimés à partir de ces données. Des estimations démographiques ont été obtenues auprès du recensement de la population et de l'habitat en Tanzanie en 2002.

Précipitations

Les archives complètes des précipitations mensuelles pendant la période 1999-2005 ont été obtenues à

partir des registres officiels de l'agence météorologique tanzanienne du ministère des communications et des transports. Sur l'île d'Unguja, les précipitations sont mesurées de manière centralisée dans une station météorologique, située à 26 kilomètres (radialement) du district Nord A. Les précipitations annuelles moyennes enregistrées en 2003, 2004, 2005, et 2006 étaient de 702, 1 934, 1 231, et 1 214 mm, respectivement. Les précipitations saisonnières moyennes correspondantes (mars-mai) entre 2003 et 2006 étaient de 285, 786, 890, et 613 mm, respectivement. Au cours de la période d'intervention post-ACT (2004-2006) les précipitations annuelles et saisonnières moyennes étaient 8 %-12 % inférieures à la période d'intervention pré-ACT (2000 – 2002). Néanmoins, la seule année avec une réduction marquée des précipitations annuelles et saisonnières moyennes était l'année 2003, avec des précipitations inférieures par un facteur de deux à trois, par rapport aux trois années précédentes et suivantes.

Traitement et analyse des données

Les données ont été saisies et validées à l'aide de Microsoft Access et Excel. Des analyses statistiques pour les enquêtes transversales, les archives des établissements de santé, les statistiques d'état civil, et les données de précipitations ont été effectuées à l'aide de la version 8 de Stata. Les erreurs d'échantillonnage à plusieurs degrés dans l'analyse des enquêtes ont été rectifiées à l'aide de la correction d'ordre deux de Rao-Scott [13]. Un modèle de régression logistique avec des erreurs types robustes (grappe robuste) a été employé pour ajuster l'effet de l'âge, du sexe, de la présence ou non d'une moustiquaire, et de l'indice de richesse sur la prévalence de *P. falciparum* asexué et le portage des gamétocytes tout au long des années d'étude. Les ménages étaient les unités d'échantillonnage primaires dans les enquêtes et ont été définis comme les grappes. Le test de Wald a été utilisé pour évaluer l'adéquation du modèle et les interactions entre les covariables incorporées dans ce modèle. Les rapports des cotes ont été ajustés par rapport au plan d'échantillonnage complexe et aux covariables répertoriées ci-dessus. Les coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés pour évaluer les relations linéaires entre

Tableau 1. Nombre de ménages interrogés et caractéristiques des participants à l'enquête

Caractéristiques de l'enquête	2003	2005	2006
Ménages, <i>n</i>	621	471	483
0-5 ans, <i>n</i> (%)	520 (43 %)	326 (44 %)	320 (47 %)
6-14 ans, <i>n</i> (%)	688 (57 %)	416 (56 %)	363 (53 %)
Hommes, <i>n</i> (%)	579 (45 %)	377 (51 %)	340 (49 %)
Enfants de moins de cinq ans dormant sous n'importe quel type de moustiquaire, <i>n</i> (%)	182 (35 %)	193 (59 %)	296 (93 %)
Enfants de moins de cinq ans dormant sous une MII, <i>n</i> (%)	20 (4 %)	28 (9 %)	288 (90 %)

Les MII ont ; 20des MII comme des moustiquaires traitées à l'insecticide dans les 6 mois précédant les enquêtes respectives. En 2006, MII fait référence à MIIEP. doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t001

les précipitations mensuelles, les diagnostics de paludisme chez les patients externes, et les décès attribués à la maladie.

Approbation éthique

Les protocoles des enquêtes auprès des ménages ont été passés en revue et approuvés par le Comité de coordination de la recherche médicale de la Commission tanzanienne pour les sciences et les nouvelles technologies, le Conseil de la recherche sur la santé de Zanzibar, et le comité d'éthique des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis.

Résultats

Enquêtes transversales

La Figure 1 présente la distribution dans le temps des enquêtes transversales par rapport au début de chaque intervention de lutte contre le paludisme et aux précipitations saisonnières. Le nombre de ménages inscrits et les caractéristiques des participants dans les enquêtes respectives sont indiqués dans le tableau 1. Plus de 95 % des participants ont accepté de répondre aux questionnaires et de faire l'objet d'une prise de sang dans les enquêtes respectives.

La prévalence du parasite et les rapports des cotes (RC) de la parasitémie du *P. falciparum* asexué et du portage des gamétocytes au moment des enquêtes transversales sont indiqués dans le tableau 2. Entre 2003 et 2005, la prévalence du parasite a été réduite d'environ 50 %

chez les enfants de moins de cinq ans. Une hausse supplémentaire d'un facteur 10 de la prévalence de *P. falciparum* a été observée entre 2005 et 2006, suite à la distribution en masse des MIIEP ciblant spécifiquement cette tranche d'âge. On a observé des réductions concomitantes de la prévalence du parasite chez les enfants de plus de 5 ans, même si le facteur de hausse était seulement de 3, entre 2005 et 2006 (RC 0,41, intervalle de confiance [CI] à 95 % 0,13-1,21), $p = 0,08$).

La parasitémie à haute densité ($\geq 5\ 000/\mu\text{l}$) a été déterminée à 14 (2,7 %) et 2 (0,6 %) chez les enfants de moins de cinq ans en 2003 et 2005, respectivement. Aucun enfant ne portait une parasitémie à haute densité en 2006.

Une fièvre signalée dans les 14 jours précédant l'enquête était semblable en 2003 et en 2006 parmi les enfants de moins de cinq ans (2003, 13 % [IC 95 % 11-17] ; 2006, 12 % [IC 95 % 9-16]), tandis que le recours aux soins auprès des établissements de santé publique pour les enfants de moins de cinq ans présentant depuis peu un état fébrile a nettement augmenté (2003 était l'année de référence ; 2005, RC 3,91 [IC 95 % 0,85-17,9]; 2006, RC 5,5 [IC 95 % 2,3-13,3] ; valeur p pour la tendance, 0,001).

Les proportions d'enfants de moins de cinq ans dormant sous un MII efficace étaient inférieures à 10% en 2003 et 2005 (tableau 1), tandis qu'en 2006, on a observé que 90 % d'entre eux dormaient sous un MIIEP la nuit précédant l'enquête.

Surveillance des établissements de santé

Tous les diagnostics de paludisme signalés des patients externes cliniques dans le district Nord A entre janvier 1999 et juin 2006 parmi les enfants de moins de cinq ans sont indiqués par mois à la Figure 1 et par année dans le tableau 3. Entre 2002 et 2005, le nombre total de diagnostics de paludisme chez les patients externes a diminué de 77 %. Les incidences annuelles des diagnostics de paludisme normalisés pour 1 000 enfants de moins de cinq ans dans le district Nord A étaient 843, 786, et 233 en 2003, 2004, et 2005, respectivement. Le nombre total d'enfants de moins de cinq ans s'étant rendu dans un établissement de santé publique quelle que soit la cause entre 1999 et 2005 est resté relativement stable (31 069 et 39 374). Jusqu'à 2003, le paludisme représentait environ 50 % de tous les diagnostics de patient externe dans cette tranche d'âge, alors qu'en 2005 cette proportion avait baissé à 13 %. Les admissions à l'hôpital associées au paludisme, les autres admissions et les transfusions sanguines chez les enfants de moins de cinq ans entre 2000 et 2005 sont également indiquées dans le tableau 3. Entre 2002 et 2005, les admissions associées au paludisme, les transfusions sanguines, et la mortalité attribuée au paludisme ont diminué de 77, 67 et 75 %, respectivement.

Tableau 2. Prévalence du parasite et RC de la parasitémie asexuée de *P. falciparum* et gamétocytémie chez les enfants âgés de 0 à 14 ans dans le district Nord A à Zanzibar, en mai 2003, 2005, et 2006

Parasitémie au <i>P. falciparum</i>	Tranche d'âge	Année	n (%)	RC brut (IC 95 %)	RC^{a,b} ajusté (IC 95 %)
Aséxuel	0-5 ans	2003	45 (9,0)	1,00	1,00
		2005	17 (5,3)	0,56 (0,31–1,00)	0,55 (0,28–1,08)
		2006	1 (0,3)	0,03 (0,00–0,23)	0,03 (0,00–0,27)
	6-14 ans	2003	85 (12,9)	1,00	1,00
		2005	17 (4,2)	0,30 (0,17–0,51)	0,30 (0,15–0,57)
		2006	6 (1,7)	0,11 (0,05–0,27)	0,11 (0,04–0,28)
Gamétocytes	0-14 ans	2003	17 (1,5)	1,00	1,00
		2005	3 (0,4)	0,28 (0,08–0,96)	0,26 (0,07–0,93)
		2006	3 (0,4)	0,30 (0,08–1,03)	0,26 (0,06–1,14)

^aLes RC ont été générés dans un modèle de régression logistique et ajustés en fonction de la mise en grappes potentielle au sein des ménages, de l'âge, du sexe, de la présence ou non d'une moustiquaire, et de l'indice de richesse. Pour construire un indice de richesse, les informations sur les biens domestiques, la possession d'une ferme et de bétail, les matériaux employés pour construire la maison, et l'accès à l'électricité et à l'eau courante ont été enregistrés pour chaque ménage. À l'aide d'une analyse en composantes principales, un indice de richesse a été produit pour chaque ménage.

^bLes valeurs *p* de la tendance à la baisse du RC ajusté de la parasitémie asexuée (chez les enfants âgés de 0 à 5 ans et de 6 à 14 ans) et la gamétocytémie (chez les enfants âgés de 0 à 14 ans) étaient 0,001 et 0,002, respectivement.

Toutes les valeurs *p* de tendance étaient calculées à l'aide du test de Wald.
doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t002

Tableau 3. Diagnostics de paludisme chez les patients externes, admissions à l'hôpital, transfusions sanguines et décès attribués au paludisme dans le district Nord A à Zanzibar entre 2000 et 2005

Année	Diagnostics de paludisme chez les patients externes	Admissions liées au paludisme	Admissions non associées	Transfusions sanguines	Mortalité attribuée au paludisme
2001	18 797 (0,91)	1 162 (0,92)	586 (0,97)	213 (1,13)	26 (0,65)
2002	20 634 (1)	1 261 (1)	607 (1)	189 (1)	40 (1)
2003	14 761 (0,72)	930 (0,74)	654 (1,08)	102 (0,54)	39 (0,98)
2004	14 280 (0,69)	445 (0,35)	475 (0,78)	77 (0,41)	18 (0,45)
2005	4 817 (0,23)	296 (0,23)	955 (1,57)	62 (0,33)	10 (0,25)

Ratio (entre parenthèses) de chaque année par rapport à 2002.
doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t003

Données de mortalité brute

Un total de 23 200 naissances et 1 032 décès chez les enfants de moins de cinq ans (49 % de sexe féminin) ont été enregistrés entre janvier 1998 et décembre 2005. Les chiffres annuels de la mortalité pour les enfants de moins de cinq ans, les enfants (1-4 ans), et les nourrissons (0-1 an) sont indiqués dans le tableau 4. Entre 2002 et 2005, la mortalité brute chez les enfants de moins de cinq ans, les nourrissons et les enfants a diminué de 52, 33 et 71 %, respectivement.

Relations entre les précipitations, les diagnostics de paludisme et les décès

Pendant la période d'intervention pré-ACT (2000-2002), des corrélations positives importantes ont été trouvées entre les précipitations mensuelles et les diagnostics de paludisme chez les patients externes (coefficient de corrélation de Pearson [r_p] = 0,59, $p < 0,001$) et les décès attribués au paludisme ($r_p = 0,75$, $p < 0,001$), lorsque les données ont été ajustées avec un décalage d'un mois entre les précipitations et les diagnostics de paludisme/les décès.

Cependant, pendant la période d'intervention post-ACT (2003-2005), aucune corrélation importante n'a été trouvée entre les précipitations mensuelles et les diagnostics de paludisme chez les patients externes ($r_p = 0,05$, $p < 0,75$) ou les décès attribués au paludisme ($r_p = 0,23$, $p < 0,20$).

Discussion

Le fléau du paludisme à Zanzibar, comme dans la plupart des régions d'Afrique subsaharienne, est resté important voire s'est même alourdi dans de nombreux secteurs au cours des 10-20 dernières années, principalement en raison d'une diffusion rapide de la résistance aux monothérapies généralement utilisées contre le paludisme. Ce problème a nécessité une mise en application urgente de stratégies de lutte efficaces et nouvelles pour « Faire reculer le paludisme ». Deux pierres angulaires de cette initiative sont le lancement des ACT pour le traitement des cas de paludisme non compliqués et la promotion de l'utilisation des MII. Les objectifs pour la mise en œuvre de ces nouvelles stratégies ont été définis par les objectifs du millénaire pour le développement de l'ONU [1] et la déclaration d'Abuja [2], qui doivent être atteints avant 2015 et 2010, respectivement.

Lancement des ACT

Les ACT ont été distribuées gratuitement à tous les patients dans le secteur d'étude, par l'intermédiaire des

établissements de santé publique à partir de septembre 2003. La mise en œuvre et le lancement des ACT ont été très rapides, efficaces, et leur portée était élevée. La surveillance des approvisionnements en médicaments a confirmé que les ACT étaient disponibles tout au long de la période d'étude dans chacun des 13 établissements de santé publique dans le district Nord A. Ces résultats indiquent également que les estimations concernant les personnes qui en avaient besoin et par conséquent

le nombre d'ACT lancées dans le district étaient adéquats. Ce résultat a été réalisé malgré une augmentation apparente par un facteur deux du recours aux soins auprès des établissements de santé publique pour les enfants de moins de cinq ans, observée dans les enquêtes transversales. Nous estimons que cette hausse peut-être reliée à la disponibilité d'ACT gratuites et efficaces. Une étude précédente menée à Zanzibar a montré que la distribution de médicaments antipaludéens inefficaces avait un effet négatif sur les attitudes des gens en matière de recours aux soins dans les établissements de santé publique (pratiques biomédicales) [14].

Les ACT ont été rapidement et largement distribués aux patients atteints de paludisme malgré la disponibilité d'autres médicaments dans le secteur privé. Derrière ce résultat, on retrouve probablement à la fois les informations approfondies diffusées au public et aux personnels de santé et l'engagement fort du gouvernement de Zanzibar pour une distribution gratuite des ACT. En outre, dans le district Nord A, ainsi qu'à Zanzibar en général, la population toute entière dispose d'un accès relativement facile aux établissements de santé publique, qui sont situés à moins de 5 km de n'importe quelle communauté et sont bien desservis par les réseaux de transport. Cependant, l'absence de co-formulation ou même d'un emballage commun des deux composés dans le traitement de première intention, l'artésunate et l'amodiaquine, peut avoir eu comme conséquence un certain degré de monothérapie avec l'un ou l'autre

composé.

Impact sur la mortalité

Notre étude fournit, à notre connaissance, la première observation d'une réduction de la mortalité chez les enfants de moins de cinq ans suite au lancement des ACT seules dans un environnement où le paludisme est endémique. La réduction très significative de 52 % de la mortalité brute chez les moins de cinq ans selon les statistiques d'état civil entre 2002 et 2005 souligne également l'importance du paludisme en tant que cause majeure de décès chez les enfants dans des régions où le paludisme est endémique. La réduction de 71 % chez les enfants âgés de 1 à 4 ans indique que la contribution relative du paludisme à la mortalité brute est particulièrement importante dans cette tranche d'âge. On a également observé des réductions importantes de la mortalité brute chez les moins de cinq ans dans des études d'intervention randomisées précédentes avec les MII [6,7] et le traitement communautaire du paludisme [15,16], mais les taux de réduction (entre 25 et 40 %) étaient moins prononcés que ceux de notre étude à Zanzibar.

Nous estimons que nos résultats sont valables et décrivent précisément les effets du lancement des ACT dans le district Nord A à Zanzibar. Aucun autre changement majeur politique, socio-économique, ou en matière de soins de santé pouvant potentiellement réduire de moitié la mortalité chez les enfants de moins de cinq ans ne s'est produit à Zanzibar après 2002, notamment le Programme élargi de vaccination, qui

Tableau 4. Mortalité des enfants de moins de 5 ans dans le district Nord A à Zanzibar entre 1998 et 2005

Année	Moins de cinq ans	Nourrissons (0–1 an)	Enfants (1–4 ans)
1998	161 (1,21)	87 (1,30)	74 (1,12)
1999	165 (1,24)	97 (1,45)	68 (1,03)
2000	157 (1,18)	91 (1,36)	66 (1,00)
2001	131 (0,98)	86 (1,28)	45 (0,68)
2002	133 (1)	67 (1)	66 (1)
2003	125 (0,94)	63 (0,94)	62 (0,94)
2004	97 (0,73)	57 (0,85)	40 (0,61)
2005	64 (0,48)	45 (0,67)	19 (0,29)

Ratio (entre parenthèses) de chaque année par rapport à 2002.
doi:10.1371/journal.pmed.0040309.t004

est resté constamment au-dessus de 80 % dans la région pendant la période 1999 – 2005. De plus, on n'a constaté aucun changement dans les précipitations qui peuvent avoir contribué à la réduction observée de la transmission du paludisme. En effet, la seule année où on a constaté des précipitations réduites avec une influence potentielle sur la capacité du vecteur était antérieure au lancement des ACT, en 2003. L'usage croissant des MII peut également représenter un facteur potentiel de confusion dans notre étude. Cependant, les enquêtes transversales ont indiqué qu'il était inférieur à 10 % en 2004 et 2005. Une amélioration significative de la distribution des MII a seulement été réalisée en 2006, après le lancement des MIIEP (voir ci-dessous) et n'a donc pas eu d'impact sur les résultats transversaux avant 2006.

Nous avons choisi 2002 comme année de référence dans nos analyses de surveillance des établissements de santé et de la mortalité des moins de cinq ans, car elle est la dernière année complète avant le lancement des ACT en septembre 2003. Il est possible que les statistiques de mortalité systématiques sous-estiment les valeurs réelles. Cependant, il a été démontré que ces données fournissaient des tendances de mortalité avérées [17,18].

Impact sur la morbidité

Une réduction significative a été constatée en matière d'hospitalisation des patients atteints de paludisme et d'incidence des transfusions sanguines, qui peuvent être considérés comme des indicateurs de remplacement du paludisme grave. Le recul du paludisme grave a montré une évolution semblable, étayant les tendances de mortalité chez les moins de cinq ans. Cet impact sur la santé provient probablement d'une meilleure prise en charge des cas de paludisme non compliqués avec l'ACT, empêchant de ce fait le développement des manifestations graves de la maladie. La baisse de la morbidité (et de la mortalité) liée au paludisme dans les établissements de santé entre 2003 et 2005 confirme l'efficacité thérapeutique des ACT [10], mais la réduction des diagnostics de paludisme chez les patients externes peut également refléter un certain effet de blocage de la transmission des dérivés d'artémisinine grâce à son activité gamétocytocide. Une réduction du potentiel de transmission a été suggérée après le lancement des dérivés d'artémisinine (avant la lutte contre les vecteurs) pour le traitement systématique dans un environnement où la transmission du paludisme est saisonnière et basse en Thaïlande [4].

Les données obtenues à partir des archives des

établissements de santé présentent des écueils potentiels et doivent être interprétés avec précaution. Cependant, le fait qu'elles montrent toutes la même tendance à la baisse après amélioration de la portée des interventions de traitement et prévention du paludisme, et l'absence de changement aux conditions climatiques favorables à la transmission du paludisme, justifient la conclusion plausible que les interventions de lutte contre le paludisme ont contribué aux bénéfices observés en termes de santé publique.

Lancement des MII

Le déploiement des MIIEP au début de l'année 2006 a fourni une couverture élevée, c.-à-d., plus de 90 % d'utilisation signalée chez les enfants de moins de cinq ans dans l'enquête transversale en mai 2006. Il faut souligner qu'on a observé cette utilisation fréquente des moustiquaires suite à l'engagement fort du gouvernement et à la distribution gratuite des MIIEP aux enfants de moins de cinq ans et aux femmes enceintes.

Le recul le plus significatif dans la prévalence de la parasitémie asymptomatique a été réalisé en 2006, lorsque les MIIEP étaient très utilisées par les enfants de moins de cinq ans, alors que l'impact le plus fort sur la mortalité des moins de cinq ans a été observé un peu plus tôt, grâce à l'usage de l'ACT seule.

Un renforcement de la lutte contre les vecteurs et l'utilisation des ACT ont également permis de lutter de manière intense et durable contre le paludisme en Afrique du Sud [5]. Les bénéfices semblables en termes de santé publique observés dans le district Nord A justifient l'utilisation concomitante de la lutte contre les vecteurs et des ACT pour la lutte contre le paludisme. Cependant, il doit être souligné que notre étude met en évidence des tendances à court terme dans la lutte contre le paludisme dans le district Nord A, qui ne permettent pas forcément de généraliser sur des tendances à long terme quant au fléau du paludisme. La couverture et l'utilisation soutenues des MIIEP par les groupes vulnérables n'est pas encore avérée, particulièrement avec le recul de l'endémicité du paludisme et si le programme de distribution gratuite des MIIEP était modifié.

Conclusions

La mortalité en baisse chez les moins de cinq ans, la morbidité du paludisme, et la prévalence de la maladie observée dans notre étude sont les premières preuves solides des bénéfices de santé publique majeurs des ACT et des MII dans un environnement endémique stable en termes de transmission du paludisme en Afrique subsaharienne.

Les résultats suggèrent que le recours aux ACT et une large distribution des MII peuvent potentiellement éradiquer le problème de santé publique que

représente le paludisme dans des régions fortement endémiques d'Afrique subsaharienne.

Une forte adoption par la communauté des deux interventions est certainement nécessaire, mais elle est possible car comme le démontre notre étude elles sont facilement disponibles et gratuites.

Les objectifs du millénaire pour le développement de l'ONU d'alléger le fléau que représente le paludisme pour la santé publique et de réduire sensiblement la mortalité chez les moins de cinq ans en Afrique subsaharienne sont donc réalisables, même dans des environnements où la transmission du paludisme a toujours été forte. La durabilité de ces efforts ainsi que la surveillance visant à éviter la réapparition du paludisme constituent des questions majeures, en matière de recherche et de suivi programmatique pour la lutte contre le paludisme en Afrique.

Remerciements

Les auteurs remercient les participants, les enquêteurs, les microscopistes, et tous les autres personnels ayant contribué aux enquêtes transversales dans le district Nord A. Dans le district Nord A, nous remercions : le bureau du commissaire régional et du district, le bureau médical du secteur, l'équipe de gestion des soins de santé du district, le personnel des établissements de santé publique et les responsables des *shehias*. Nous remercions Mme Mayassa M. Mwinzi, responsable du service des statistiques démographiques et sociales, le bureau du responsable statistique du gouvernement de Zanzibar, qui a fourni des données statistiques et un cadre d'échantillonnage mis à jour des ménages et des cartes pour les enquêtes ; Mme Riziki Ibrahim Hassan, registre des naissances et des décès, le bureau du commissaire du district Nord A pour les statistiques d'état civil et M. Omar Mwalim, responsable du programme élargi de vaccination, ministère de la Santé et des Affaires sociales de Zanzibar, pour les chiffres de vaccination. Nous remercions tout particulièrement le professeur RW Snow, du centre de recherche médicale géographique KEMRI au Kenya, d'avoir procédé à un examen critique de ce manuscrit. Les avis exprimés dans cet article ne reflètent pas nécessairement le point de vue officiel des entités respectives auxquelles appartiennent les co-auteurs.

Contributions des auteurs Le Dr Bhattarai bénéficiait d'un accès complet aux données de

l'étude et assume l'entière responsabilité quant à l'intégrité, la précision et l'analyse des données. Concept et plan d'étude : Bhattarai, Kachur, Gerstenmaier, Abdulla, and Björkman. Acquisition des données : Bhattarai, Ali, Kachur, Abbas, Al-mafazy, Ramsan, Rotllant, Molteni, et Abdulla. Analyse et interprétation des données : Bhattarai, Kachur, Mårtensson, Montgomery, et Björkman. Rédaction du manuscrit : Bhattarai, Kachur, Mårtensson, et Björkman. Analyse statistique : Bhattarai, Kachur, Mårtensson, Montgomery, Kaneko, et Björkman. Financement obtenu : Ali, Kachur, Ramsan, et Molteni. Assistance administrative, technique et matérielle : Bhattarai, Ali, Kachur, Abbas, Khatib, Al-mafazy, Ramsan, Rotllant, Gerstenmaier, Molteni, et Björkman. Supervision de l'étude : Bhattarai, Ali, Kachur, Molteni, Abdulla, et Björkman. Révision critique des éléments importants de propriété intellectuelle du manuscrit : tous les auteurs.

Références

1. UN (2000) Resolution adopted by the General Assembly. United Nations Millennium Declaration; 2000. New York. United Nations. Available: <http://www.un.org/millenniumgoals/>. Accessed 10 March 2007.
2. WHO (2000) The Abuja declaration and the plan of action. Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/RBM/2000.17. Available: http://www.rbm.who.int/docs/abuja_declaration.pdf. Accessed 10 March 2007.
3. ZMCP (2002) National guidelines for malaria diagnosis and treatment in Zanzibar. Zanzibar. Ministry of Health and Social Welfare.
4. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Paiphun L, et al. (1996) Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 347: 1654-1658.
5. Barnes KI, Durrheim DN, Little F, Jackson A, Mehta U, et al. (2005) Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS Med* 2: e330. doi:10.1371/journal.pmed.0020330
6. Lengeler C (2004) Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000363. Available: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab000363.html>. Accessed 10 March 2007.
7. D'Alessandro U, Olaleye BO, McGuire W, Langerock P, Bennett S, et al. (1995) Mortality and morbidity from malaria in Gambian children after introduction of an impregnated bednet programme. *Lancet* 345: 479-483.
8. Kouznetsov RL (1977) Malaria control by application of indoor spraying of residual insecticides in tropical Africa and its impact on community health. *Trop Doct* 7: 81-91.
9. Lengeler C, Sharpe B (2003) Indoor residual spraying and insecticide-treated nets. Washington (D. C.): Global Health Council. 17-24 p.
10. Martensson A, Stromberg J, Sisowath C, Msellem MI, Gil JP, et al. (2005) Efficacy of artesunate plus amodiaquine versus that of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated childhood *Plasmodium falciparum* malaria in Zanzibar, Tanzania. *Clin Infect Dis* 41: 1079-1086.
11. Bloland PB, Boriga DA, Ruebush TK, McCormick JB, Roberts JM, et al. (1999) Longitudinal cohort study of the epidemiology of malaria infections in an area of intense malaria transmission II. Descriptive epidemiology of malaria infection and disease among children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003, 60:734-742. 641-648.
12. WHO (2003) Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50. Geneva: World Health Organization. pp 28-31.
13. Rao J, Scott A (1984) On Chi-squared tests for multiway contingency tables with proportions estimated from survey data. *Ann Stat* 12: 46-60.
14. Nisula T (1999) Everyday spirits and medical interventions: Ethnographic and historical notes on the therapeutic conventions in Zanzibar Town. Helsinki: Gummerus Kirjapaino Oy. 321 p.
15. Armstrong Schellenberg JR, Adam T, Mshinda H, Masanja H, Kabadi G, et al. (2004) Effectiveness and cost of facility-based Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) in Tanzania. *Lancet* 364: 1583-1594.
16. Kidane G, Morrow RH (2000) Teaching mothers to provide home treatment of malaria in Tigray, Ethiopia: a randomised trial. *Lancet* 356: 550-555.
17. Arudo J, Gimnig JE, ter Kuile FO, Kachur SP, Slutsker L, et al. (2003) Comparison of government statistics and demographic surveillance to monitor mortality in children less than five years old in rural western Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003, 68:734-742. 30-37.
18. Mung'ala VO, Snow RW (1994) Death registration on the Kenyan Coast. *East Afr Med J* 71: 747-750.

Résumé de l'éditeur

Contexte. Le paludisme tue environ un million de personnes chaque année, et bon nombre d'entre elles sont des enfants en bas âge vivant en Afrique subsaharienne. Le parasite responsable des ces décès—*Plasmodium falciparum*— est transmis aux personnes quand elles sont piquées (généralement la nuit) par un moustique infecté. Dans le corps humain, les parasites se reproduisent dans le foie avant d'envahir les globules rouges. Ici, ils se multiplient à nouveau avant d'éclater, d'infecter davantage de globules rouges, de causer une grosse fièvre et des lésions sur les organes vitaux. Le cycle de transmission est complet lorsqu'un moustique pique une personne infectée et ingère des parasites avec son repas sanguin. Pour réduire le fléau global que représente le paludisme, ce cycle doit être cassé. Cela peut être fait de plusieurs manières. Tout d'abord, les moustiques peuvent être combattus avec des insecticides. En second lieu, il est possible d'éviter les piqûres de moustique en dormant protégé par une moustiquaire imprégnée d'insecticide. En conclusion, les médicaments antipaludéens peuvent faire reculer la maladie ainsi que le nombre de décès causés par le parasite du paludisme. Ils peuvent aussi diminuer la probabilité qu'un moustique collecte le parasite lorsqu'il pique une personne. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande actuellement les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) pour la lutte contre le paludisme. Elles contiennent un composé antipaludéen naturel issu de l'armoise annuelle et un médicament synthétique. L'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide est désormais fortement encouragée.

Pourquoi cette étude a-t-elle été réalisée ? Le partenariat Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme) - une approche internationale coordonnée visant à lutter contre le paludisme - recommande que les stratégies décrites ci-dessus soient

combinées pour lutter contre la maladie. Mais même si l'impact des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) sur la santé publique a été éternel, ce n'est pas le cas de l'effet à grande échelle de l'utilisation des ACT ni de l'effet combiné ACT/MII dans une région endémique du paludisme. Ces informations sont nécessaires pour permettre aux gouvernements et aux agences internationales d'utiliser leurs ressources aussi efficacement que possible afin de lutter contre le paludisme. Dans cette étude, les chercheurs ont étudié l'influence du lancement des ACT, tout d'abord seules puis combinées à la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide à effet prolongé (MIIEP), sur le fléau du paludisme à Zanzibar, une région endémique du paludisme. Les personnes atteintes de paludisme ont accès gratuitement aux ACTE à Zanzibar depuis fin 2003 ; les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes reçoivent des MIIEP gratuitement depuis début 2006.

Que font les chercheurs et qu'ont-ils trouvé ? Les chercheurs ont compté les parasites dans le sang d'un groupe d'enfants de moins de 14 ans dans le district Nord A de Zanzibar en mai 2003, 2005, et 2006 (les périodes de recrudescence saisonnière de la transmission du paludisme à Zanzibar sont mars-mai et octobre-décembre). Ils ont également étudié les archives de santé locales pour les visites et les admissions de patients externes associées au paludisme entre 2000 et 2005, et analysé les chiffres d'ensemble des décès dans la région pour la même période. Entre 2003 (avant le lancement des ACT) et 2005, la proportion d'enfants de moins de cinq ans avec *P. falciparum* dans leur sang avait diminué de moitié. Elle avait diminué par un facteur 10 entre 2005 et 2006, après la distribution de MIIEP à cette tranche d'âge. Les décès quelle que soit la cause chez les enfants de moins de cinq ans ont diminué de moitié entre 2002 et 2005, et les nombres d'admissions et de décès liés au paludisme en 2005 chez ces enfants étaient quatre fois inférieurs à ceux enregistrés en 2002. Le climat à Zanzibar est resté favorable à la transmission du paludisme tout au long de cette

période.

Quelle signification ont ces résultats ? Ces résultats prouvent que les maladies associées au paludisme (diagnostic de paludisme chez les patients externes) ont reculé de 77 % et que le nombre global de décès chez les enfants ont diminué environ de moitié à Zanzibar, dans les deux ans suivant le lancement des ACT. La distribution gratuite des MIIEP à partir de début 2006 aux enfants de moins de cinq ans a produit une autre réduction significative de la prévalence du parasite dans cette tranche d'âge et un recul moins marqué mais également important chez les enfants plus âgés. Ces résultats indiquent seulement des tendances à court terme quant au fléau du paludisme associées au lancement de ces stratégies de lutte contre la maladie, ils ont donc besoin d'être confirmés dans études plus longues. Ils doivent également être confirmés dans d'autres pays, car le fléau du paludisme à Zanzibar pourrait avoir diminué pour des raisons indépendantes des ACT ou des MIIEP, par exemple d'autres changements de la pratique médicale. Néanmoins, ces résultats suggèrent fortement que les ACT ainsi que l'utilisation répandue des MIIEP pourraient contribuer à atteindre l'objectif d'éradication du problème de santé publique que représente le paludisme en Afrique subsaharienne, à condition que les pays pauvres dans cette région puissent soutenir ces stratégies de lutte sur le long terme.

Informations supplémentaires. Veuillez accéder à ces sites Web via la version en ligne de ce résumé à <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040309>.

- L'encyclopédie MedlinePlus contient une page sur le paludisme (en anglais et espagnol).
- Des informations sur le paludisme sont fournies par l'Organisation Mondiale de la Santé (en anglais, espagnol, français, russe, arabe et chinois).
- Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis fournissent des informations sur le paludisme et sur les moustiquaires imprégnées d'insecticide (en anglais et espagnol).
- Des informations sont fournies par le partenariat Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme) concernant son approche de la lutte contre le paludisme à l'échelle mondiale, le paludisme à Zanzibar, qui fait partie de la République unie de Tanzanie, la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Surconsommation de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine à Mto wa Mbu (rivière de moustiques), une région considérée à tort comme hautement endémique pour le paludisme Charles Mwanziva^{1,2}, Seif Shekalaghe^{1,3}, Arnold Ndaro², Bianca Mengerink¹, Simon Megiroo⁴, Frank Mosha³, Robert Sauerwein¹, Chris Drakeley^{5,6}, Roly Gosling⁶ et Teun Bousema*¹

Adresse : ¹Département de microbiologie médicale, centre médical de l'université Radboud de Nimègue (Pays-Bas), ²Centre médical chrétien de Kilimandjaro, Moshi (Tanzanie), ³Collège médical chrétien de Kilimandjaro, Moshi (Tanzanie), ⁴Centre de santé Kirurumo KKKT, Mto wa Mbu (Tanzanie), ⁵programme commun de lutte contre la paludisme, Moshi (Tanzanie) et ⁶Service des maladies infectieuses et tropicales, École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, Londres (Royaume-Uni)

E-mail : Charles Mwanziva - cmwanziva@yahoo.com ; Seif Shekalaghe - sshekalaghe@yahoo.com ; Arnold Ndaro - a_ndaro@yahoo.com ; Bianca Mengerink - biancamengerink@student.ru.nl ; Simon Megiroo - s2003megiroo@yahoo.co.uk ; Frank Mosha - fwmosha@hotmail.com ; Robert Sauerwein - r.sauerwein@mmb.umcn.nl ; Chris Drakeley - chris.drakeley@lshtm.ac.uk ; Roly Gosling - roly.gosling@gmail.com ; Teun Bousema* - t.bousema@ncmls.ru.nl

* Auteur correspondant

Publié : 5 novembre 2008

Reçu : 18 août 2008

Malaria Journal 2008, 7:232 doi:10.1186/1475-2875-7-232

Accepté : 5 novembre 2008

Cet article est disponible sur :

<http://www.malariajournal.com/content/7/1/232>

© 2008 Mwanziva et al; sous licence BioMed Central Ltd.

Ceci est un article en accès libre distribué en vertu de la licence Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), qui permet l'utilisation, la distribution et la reproduction illimitée sous quelque forme que ce soit, à condition que l'œuvre originale soit correctement citée.

Extrait

Contexte : le dépistage et le traitement appropriés du paludisme demeurent des problèmes majeurs dans les régions rurales d'Afrique subsaharienne. Néanmoins, ils doivent être abordés sous un nouvel angle avec le lancement de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) en tant que traitement de première intention et les évolutions en termes d'intensité de transmission. Cette étude décrit les pratiques en matière de dépistage et de traitement à Mto wa Mbu, une région autrefois hyperendémique du paludisme, mais dans laquelle aucune évaluation de l'intensité de la transmission n'a été conduite récemment.

Méthodes : Des données rétrospectives et prospectives ont été recueillies auprès des principaux établissements de santé du village. Le diagnostic observé dans les données prospectives rassemblées a été confirmé par microscopie. Le niveau de l'intensité de la transmission a été déterminé par évaluation entomologique et en estimant les taux de séroconversion à l'aide des réponses des anticorps antipaludéens.

Résultats : l'intensité de la transmission du paludisme par évaluation sérologique était équivalente à moins d'une piqure infectieuse par personne par an. En dépit de la basse intensité de transmission, > 40% de patients s'occupant des cliniques en 2006-2007 ont été diagnostiqués avec le paludisme. Les données prospectives indiquaient un surdiagnostic très important du paludisme. La microscopie était peu fiable, moins d'un pour cent des tests considérés comme positifs pour le parasite du paludisme par des microscopistes cliniques ayant été confirmés par des chercheurs experts en microscopie. En outre, de nombreux sujets dont le test était négatif ont reçu un traitement antipaludéen. Par conséquent, 99,6 % (248/249) des personnes traitées avec une ACT ne comportait en réalité aucun parasite du paludisme.

Conclusion : L'intensité de la transmission a nettement reculé dans la région de Mto wa Mbu. Néanmoins, la plupart des cas de fièvre sont encore considérés et traités comme du paludisme : les véritables causes de l'état fébrile sont ignorés et les ACT sont prescrites de manière abusive.

On observe une divergence entre les niveaux perçu et réel de l'intensité de la transmission dans de nombreuses régions d'Afrique subsaharienne. Il faut donc définir les niveaux de transmission de manière plus précise à l'échelle locale afin d'encourager des comportements plus rationnels en matière de prescription de médicaments.

Contexte

Le dépistage adéquat et le traitement rapide du paludisme demeurent des problèmes majeurs dans les régions rurales d'Afrique subsaharienne. Dans ces secteurs, plus de 70 % des individus présentant des symptômes suggérant un paludisme traitent la fièvre avec des médicaments antipaludéens sans se rendre dans un établissement de santé pour un dépistage [1,2]. Dans le cas contraire, un diagnostic précis n'est pas garanti pour autant. L'examen microscopique d'un frottis sanguin est la méthode de référence pour le dépistage du paludisme, mais est souvent indisponible dans les installations des sous-districts [3]. En l'absence de microscopie, le dépistage du paludisme est fondé sur les symptômes cliniques dont l'on sait qu'ils manquent de spécificité [4], ou le traitement est administré de manière présomptive. Même lorsque la microscopie est disponible, on observe un surdiagnostic important du paludisme [5]. Il est urgent d'examiner ces pratiques en matière de dépistage et de traitement, avec la mise en œuvre à grande échelle de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) et à la lumière des évolutions en termes d'intensité de transmission.

Le traitement présomptif du paludisme demeure un outil utile de lutte contre la maladie dans les régions où elle est répandue, le risque de progression du paludisme grave est significatif, et le matériel de dépistage est insuffisant. Dans ces secteurs, le traitement présomptif est une stratégie efficace pour augmenter la portée des médicaments antipaludéens et réduire la transmission du paludisme [6]. Cependant, la stratégie peut ne pas être justifiable pour les régions faiblement endémiques, où la majorité des épisodes fébriles ne sont pas dus au paludisme [7] et où le surdiagnostic et le surtraitement de la maladie sont très communs [4,8,9]. La connaissance de l'intensité de la transmission du paludisme peut aider les cliniciens à définir des algorithmes pour la prise en charge des patients fébriles. Néanmoins, très peu d'évaluations fiables de l'intensité de la transmission du paludisme sont disponibles et l'intensité de la transmission peut varier au fil du temps en raison des interventions [10,11] ou des fluctuations naturelles [12]. À travers le continent africain, plusieurs rapports indiquant des réductions récentes de l'intensité de la transmission du paludisme ont été publiés (répertoriés à [6]).

Il semble pertinent d'étudier comment les systèmes de santé ruraux fonctionnent dans le climat actuel de transmission changeante ainsi que les efforts pour lutter contre le paludisme et éradiquer la maladie. Ici, les pratiques en matière de dépistage et de traitement dans les établissements de santé ruraux à Mto wa Mbu sont décrites, une région autrefois hyperendémique du paludisme [13], mais dans laquelle aucune évaluation de l'intensité de la transmission n'a été conduite récemment.

Méthodes

Site d'étude

Cette étude a été menée à Mto wa Mbu (latitude 3° 21'S; longitude 35° 51' E), qui signifie en Kiswahili « rivière de moustiques ». La ville est située dans les montagnes du nord de la Tanzanie, à une altitude de 960 m – 1478 m au-dessus du niveau de la mer - et où les précipitations sont en grande partie limitées aux saisons des pluies courte (octobre-novembre) et longue (mars-juillet). Selon un recensement national conduit en 2002, la ville comptait 16 068 habitants. Des données rétrospectives et prospectives ont été recueillies auprès des principaux établissements de santé du village : la clinique de l'église évangélique luthérienne (KKKT) et le centre de santé catholique romain (RCHF).

Données rétrospectives

Les deux cliniques utilisaient systématiquement la microscopie pour dépister le paludisme et ont signalé que cette maladie était leur principal diagnostic chez les patients externes. Les données rétrospectives étaient composées d'informations issues des registres des patients externes pour les années 2006 et 2007. Pour chaque personne qui s'est présenté à la clinique, la date de visite, l'âge et le sexe ont été enregistrés, ainsi que s'ils ont fait l'objet d'un diagnostic de paludisme (soit par évaluation clinique soit après détection des parasites par le microscopiste de la clinique) et si un traitement antipaludéen a été indiqué. Des données climatiques ont été obtenues auprès du parc national du lac Manyara voisin.

Données prospectives

Des données ont été recueillies de manière prospective auprès de toutes les personnes ayant été patient d'une clinique de mai à août 2007, à la fin de la longue saison des pluies, pendant laquelle un grand nombre de cas de paludisme est prévu [12,14]. Tous les patients ont été informés de l'objectif de l'étude et invités à donner leur accord écrit avant d'être inclus dans l'étude. Une fois l'inscription enregistrée, un bref questionnaire a été soumis afin de recueillir des informations sur l'âge, le sexe, l'utilisation d'une moustiquaire de lit, l'usage d'antibiotiques ou de médicaments antipaludéens au cours des deux semaines précédentes et les symptômes. Une prise de sang a été effectuée en piquant le bout du doigt, afin de collecter le sérum sur un papier filtre Whatman 3 MM [Whatman, Maidstone, Royaume-Uni]. Lorsqu'un individu est orienté vers un spécialiste en vue d'un dépistage du paludisme, une prise de sang par piqûre du bout du doigt a été effectuée pour la détection du parasite du paludisme avec un test de dépistage rapide (RDT) et deux tests sanguins. RDT ParaHIT® [Span Diagnostics Ltd, Surat, Inde]. Les RDT ont été employés conformément aux instructions du fabricant et étaient basés sur la détection de la protéine-2 riche en histidine. Le premier des deux tests sanguins a été coloré à la clinique conformément à la pratique courante de

l'établissement et enregistré par le microscopiste travaillant à la clinique. Ce résultat de test et celui du RDT étaient mis à la disposition du clinicien pour le diagnostic. Le deuxième test sanguin a été coloré ultérieurement dans un laboratoire de recherche et lu par deux chercheurs en microscopie expérimentés. La densité du parasite pour 200 globules blancs a été déterminée sur le frottis épais et le test sanguin était considéré comme négatif si aucun parasite n'était observé dans 100 champs microscopiques. Les résultats des deux chercheurs en microscopie ont été comparés pour validation et en cas de divergence ont été lus par un troisième microscopiste.

Les personnes ayant fait l'objet d'un diagnostic de paludisme par le clinicien ont reçu de l'artémether-luméfantine conformément à la politique nationale tanzanienne. Cette étude a reçu l'approbation éthique du comité d'éthique du Centre médical chrétien de Kilimandjaro (KCMC Ethical Clearance certificate 2007 #167).

Entomologie

Des moustiques ont été recueillis dans 10 habitations qui étaient représentatives des différentes structures de logement dans le village. Les moustiques ont été attrapés avec des pièges lumineux du Centre de lutte contre les maladies (CDC, Atlanta, Géorgie, États-Unis) tous les quinze jours pendant trois mois (mai-septembre 2007). Les pièges ont été accrochés au pied d'un lit occupé doté d'une moustiquaire non imprégnée qui venait d'être fournie par les chercheurs. Ils ont été placés pendant 12 heures, de 19h à 7h [15,16]. Le matin, les pièges ont été recueillis et les espèces de moustiques déterminées et comptées. Les moustiques mâles *Anopheles*, les Culicines et les anophèles non-vectorielles ont été éliminés. Les moustiques femelles *Anopheles* ont été conservés sur gel de silice pour l'analyse ELISA révélant la protéine circumsporozoite (CSP) comme décrit par Wirtz et al [17]. La tête et le thorax ont été retirés pour chaque moustique, préparés pour l'analyse ELISA [17] et stockés dans une plaque microtitre 96 puits jusqu'à ce que les analyses aient été effectuées. Les échantillons ont été préparés individuellement et analysés, les moustiques positifs faisant l'objet d'un test répété. Des anophèles femelles élevées en insectarium et non nourries ont été utilisées comme témoins négatifs, avec un témoin positif CSP disponible dans le commerce [CDC, Atlanta, États-Unis]. Les échantillons ont été lus visuellement et un lecteur de plaques ELISA à 495 nm. L'EIR et les intervalles de confiance ont été calculés comme décrit par Drakeley *et al.* [18]. Un facteur de conversion a été utilisé pour prendre en compte la différence entre les captures par piège lumineux et celles sur appât humain, ce qui donne la formule : piqures infectieuses par personne par mois = $1,605 * (\text{nombre de moustiques positifs} / \text{nombre de pièges}) * 30$ [18].

MSP-I ELISA

Le sérum a été élué des papiers filtre comme décrit par Corran *et al* [19]. Les anticorps anti-immunoglobuline G contre les antigènes de stade sanguin ont été détectés par analyse ELISA

indirecte, comme décrit précédemment [20] à l'aide du MSP-119 de recombinaison (génotype de Wellcome), qui ont été produits comme décrit précédemment [21]. En bref, des plaques 96 puits à fond plat [Immulon 4HBX, Thermo] ont été recouvertes pendant la nuit avec 50 μL d'une solution diluée à 0,5 mg/ml de l'antigène spécifique. Après lavage avec PBS-0.05% Tween [(PBS-T), 200 μL de tampon bloquant (1 % lait écrémé dans PBS-T) ont été ajoutés pendant 3 heures à température ambiante. Après lavage, les échantillons sanguins ont été ajoutés en double à une dilution simple 1/1000 et incubés à 4 °C pendant la nuit. 100 μL d'anti-humain de lapin IgG conjugué à l'HRP [Dako, Ely, UK] ont été ajoutés et incubés pendant 1 heure à température ambiante. Les plaques ont été développées avec de la o-phényline-diamine [Sigma]- H_2O_2 et la réaction a été arrêtée avec 50 μL H_2SO_4 . Les plaques ont été lues à 490 nm. Pour produire une valeur seuil DE au-dessus de laquelle les échantillons sont considérés comme positifs aux anticorps, la distribution des valeurs DE a été ajustée comme étant la somme des deux distributions gaussiennes (en supposant une distribution étroite des séronégatifs et une distribution plus large des séropositifs) à l'aides méthodes de probabilité maximum [19].

Analyse des données

Des analyses statistiques des données ont été effectuées avec SPSS version 14.0 et Stata 9.2 (Stata Corp, College Station TX, États-Unis). Les variables de catégorie ont été comparées entre les groupes avec le test khi carré de Pearson ou le test exact de Fisher, les rapports des cotes (RC) avec les intervalles de confiance (IC 95 %) ont été calculés. Les données MSP-1₁₉ ELISA ont été utilisées pour tracer une courbe âge-séroprévalence. Les valeurs DE ont été exprimées comme le pourcentage du témoin positif (DE normalisé) Le taux de séroconversion annuel, λ , et le taux annuel d'inversion en séronégativité, ρ , ont été estimés en ajustant un modèle simple de l'acquisition et de la perte d'anticorps à la prévalence spécifique à l'âge des anticorps à l'aide des méthodes de probabilité maximum en supposant une distribution binomiale [20]. Le taux d'inoculation entomologique (EIR) annuel équivalent a ensuite été estimé à l'aide d'une courbe d'étalonnage dérivée des valeurs précédemment déterminées [22].

Résultats

Le fléau du paludisme perçu

Pendant la période janvier 2006-novembre 2007, les deux cliniques ont enregistré un total de 22 553 visites de patients. Au cours de cette période, 62,9 % (1696/2696) des patients externes étant des enfants de moins de cinq ans ont fait l'objet d'un diagnostic de paludisme et ont été traités à la clinique KKKT, contre 39,2 % (3284/8382) chez les personnes ≥ 5 ans. Dans la RCHF, ces chiffres étaient 42,9 % (1914/4466) et 42,1 % (2948/ 7009), respectivement. On n'observait aucune tendance saisonnière évidente dans le nombre total de cas de paludisme alors que des périodes de recrudescence ont été clairement enregistrées en mars-juin et octobre-décembre (Figure 1). Les précipitations

totales étaient de 650 mm par an.

Le fléau du paludisme mesuré

Prise en charge des cas de paludisme et parasitémie confirmée par microscopie

La prise en charge clinique des cas de paludisme pendant la période juin-août 2007 dans les deux cliniques. 240 personnes se sont rendues à la clinique KKKT avec des symptômes qui selon le clinicien suggérait un paludisme (Figure 2) ; dans la clinique RC, ce chiffre était de 88 (Figure 3) Les problèmes signalés, l'âge et les facteurs sociodémographiques étaient semblables d'une clinique à l'autre. Le problème le plus fréquemment signalé était la fièvre (80,9 %, 263/325) suivi de gênes respiratoires (41,8 %, 136/325). L'âge moyen des cas de paludisme soupçonnés était 26,5 ans (écart interquartile 10,0 – 38,0) et 51,5 % (168/326) ont affirmé avoir pris des médicaments antipaludéens au cours des deux semaines précédant leur visite. 85,1 % (417/490) des personnes ne disposant pas d'informations sur l'imprégnation (récente) ont affirmé utiliser une moustiquaire de lit.

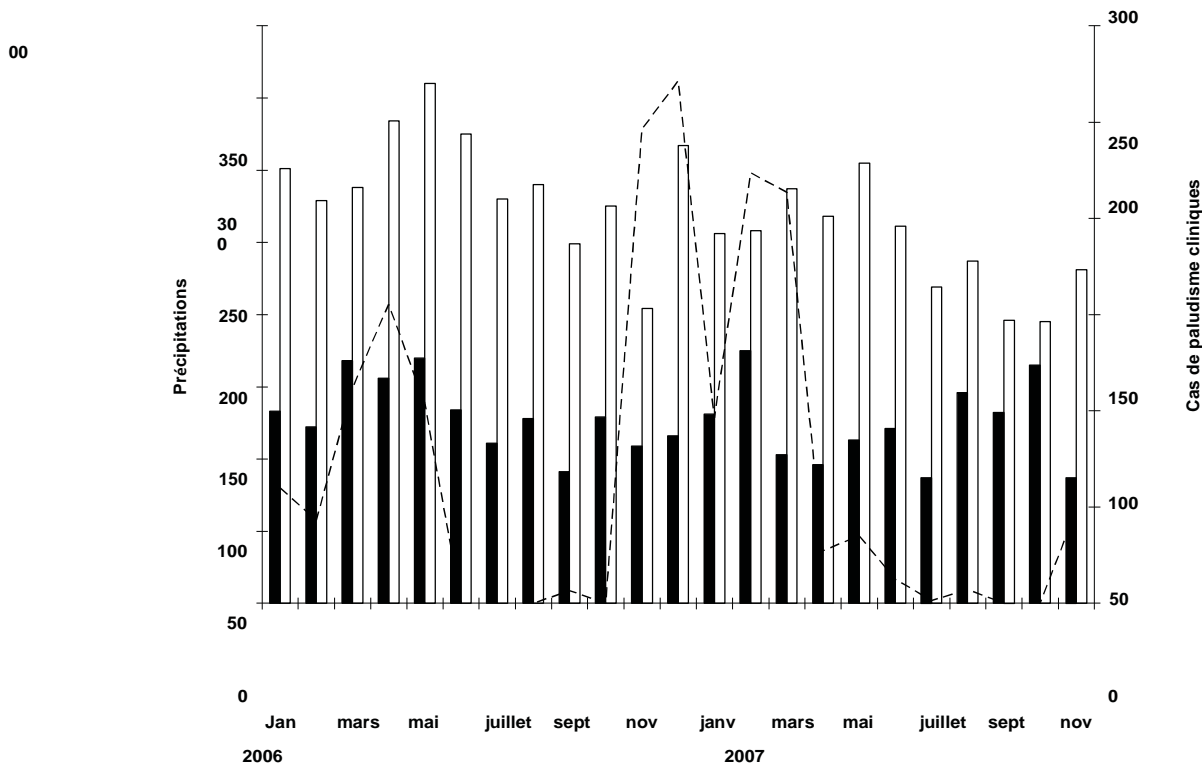


Figure 1

Distribution des précipitations et nombre de visites de patients externes diagnostiqués avec un paludisme. Les barres indiquent le nombre de patients ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique de paludisme de moins de cinq ans (barres fermées) ou ≥ 5 ans (barres ouvertes) dans les cliniques KKKT et RCH combinés pendant la période janvier 2006-novembre 2007. La ligne pointillée indique les précipitations totales mensuelles en mm/mois mesurées dans le parc national du lac Manyara voisin.

Les résultats des tests sanguins et des RDT et le traitement antipaludéen prescrit ont été récapitulés dans les Figures 2 et 3. Un test sanguin a été demandé pour pratiquement tous les sujets pour lesquels on soupçonne un paludisme (99,3 % (326/328) ; les deux autres ont reçu des médicaments antipaludéens sans test en laboratoire. Tous les individus qui présentaient des parasites sur leur test sanguin selon le microscopiste de la clinique a reçu un traitement antipaludéen, dans les deux cliniques (KKKT et RC). Parmi ceux qui ont été considérés comme exempts de parasite par le microscopiste de la clinique, 58,7 % (88/150) et 59,5 % (22/37) ont néanmoins des médicaments antipaludéens à la clinique KKKT et RC, respectivement. À la clinique KKKT, 37,2 % (89/239) parmi tous les tests sanguins demandés ont été enregistrés comme positifs par le microscopiste mais seul un de ces « tests positifs » a été confirmé par les chercheurs en microscopie. La proportion de 'tests positifs' était encore plus élevée à la clinique RC où 57,5 % (50/87) de tous les tests sanguins demandés ont été considérés comme positifs par le microscopiste et aucun d'entre eux n'était positif une fois coloré et lu par les chercheurs en microscopie. Un test positif pour le parasite a été omis par le microscopiste à la clinique KKKT (densité du parasite : 27 760 parasites/ μ l) et le RDT était également négatif ; cette personne n'a reçu ni antibiotiques, ni traitement antipaludéen. On n'a observé aucune association significative d'un point de vue statistique entre la positivité du test par les microscopistes de la clinique et les chercheurs en microscopie ($p = 0,84$). Dix

personnes étaient positives par RDT, l'une d'entre elles était également positive par test sanguin et deux autres ont affirmé avoir utilisé des médicaments antipaludéens au préalable.

Lorsque les données des deux cliniques ont été rassemblées, les facteurs suivants ont été associés à la prescription des médicaments antipaludéens : la possibilité de s'en voir administrer augmentait lorsque le test sanguin était considéré comme positif par le microscopiste de la clinique (RC 1,70 ; IC 95 % 1,51-1,92) et diminuait en cas de toux signalée (RC 0,50 IC 95 % 0,30 – 0,84). La fièvre et l'usage préalable de médicaments antipaludéens ou d'antibiotiques n'ont pas été associés à la possibilité de recevoir un traitement antipaludéen à la clinique.

Le taux d'inoculation entomologique par échantillon de moustiques

Un total de 70 pièges lumineux du CDC ont été placés pendant la période mai-septembre 2007. Parmi les moustiques attrapés, 15,6 % (331/2774) étaient du genre *Anopheles* et 261 étaient des femelles. Tous les moustiques femelles ont été traités et inclus dans l'analyse ELISA CSP, et un était positif CS. La conséquence était un taux d'inoculation entomologique (EIR) de 0,69 (IC 95 % 0,02 – 3,83) piqûres infectieuses par personne par mois pour la période étudiée.

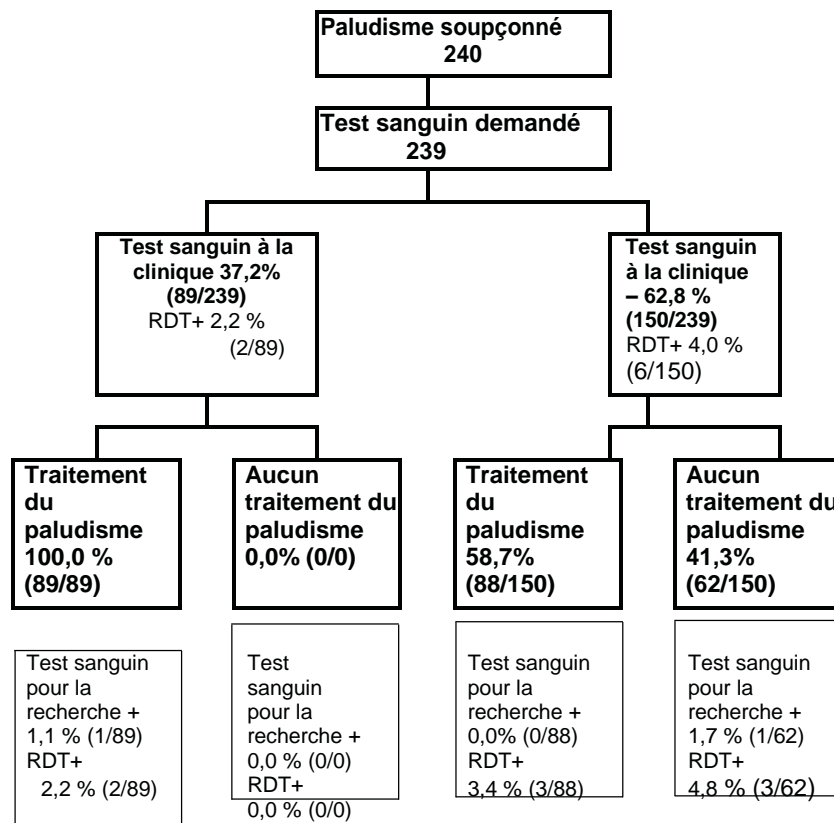


Figure 2

Prise en charge des personnes soupçonnées de paludisme à la clinique KKKT. Test sanguin à la clinique = test coloré et lu par le microscopiste de la clinique ; test sanguin de recherche = test coloré et lu par un chercheur en microscopie qualifié ; RDT = test de dépistage rapide

Le taux d'inoculation entomologique équivalent généré à partir des données de séroprévalence

Un total de 464 échantillons sanguins ont été examinés dans l'analyse ELISA MSP119. La séroprévalence globale des anticorps MSP119 était de 29,5 % (137/464) et on observait une augmentation évidente de la séroprévalence avec l'âge (Figure 4). En se basant sur la courbe ajustée, le λ a été estimé à 0,026 (IC 95 % 0,016 – 0,042), ce qui correspond à un EIR estimé de 0,70 (0,26 – 1,87) piqure infectieuse par personne par an.

Discussion

Dans le secteur d'étude de Mto wa Mbu qui se caractérise par une intensité de transmission faible, on a observé que le fléau du paludisme était perçu comme bien plus lourd qu'il ne l'était en réalité. Quarante pour cent des patients externes ont été traités pour un paludisme alors que ce diagnostic n'était pas étayé par un test sanguin ou de dépistage rapide, et était peu probable connaissant le niveau réel de l'intensité de la transmission.

Le niveau d'intensité de la transmission du paludisme, déterminé par une rapide évaluation entomologique et les données âge-séroprévalence MSP-119 [20], était faible dans la région de Mto wa Mbu.

L'estimation EIR par évaluation entomologique était de 0,7 piqure infectieuse par personne par mois. Cette estimation a été obtenue pendant la période après la longue saison des

pluies et représente probablement l'exposition maximale aux moustiques infectés. Il n'est donc pas surprenant qu'elle dépasse l'estimation EIR basée sur la courbe âge-séroprévalence MSP1₁₉ (0,7 piqure infectieuse par personne par an) même si les intervalles de confiance pour les deux méthodes se chevauchent ; Généralement, l'EIR par évaluation entomologique est susceptible aux fluctuations saisonnières [12], qui sont lissées par évaluation immunologique [20,22] et qui peuvent donc produire une estimation plus fiable. L'une ou l'autre méthode mènera à la conclusion que l'intensité de la transmission à Mto wa Mbu est faible. Ceci va à l'encontre des enquêtes transversales menées à partir de 1981 [13], lorsque les enquêtes parasitologiques indiquaient que la région présentait un niveau d'intensité de transmission « certainement équivalent et probablement supérieur à celui déterminé à Muheza- Ubembe » [13], un secteur qui est encore hyperendémique du paludisme [23]. L'intensité de la transmission du paludisme a clairement diminué au cours des 25 dernières années, mais la période pendant laquelle cette réduction s'est produite n'est pas connue précisément. Des réductions (récentes) de l'intensité de la transmission peuvent être détectées dans les courbes âge-séroprévalence lorsque la force de l'infection (λ) peut changer au fil du temps [22]. Néanmoins, une variable λ n'a pas amélioré l'ajustement de notre courbe (données non indiquées), et nous n'avons trouvé aucune indication d'une réduction récente de l'EIR. De la même manière, les raisons de la réduction de l'EIR ne sont pas bien connues. L'utilisation du sel chloroquinisé ne

peut pas l'expliquer car on l'emploie depuis les années 60 et 70 et des taux de parasite de 50-60 % chez les enfants de moins de 10 ans étaient encore indiqués en 1981 [13]. La distribution des moustiquaires de lit était élevée dans le secteur d'étude, mais celle des MII a seulement augmenté récemment [24] et ne représente donc pas une explication plausible. Comme dans d'autres régions d'Afrique [6], le recul de l'intensité de la transmission n'est pas facile à expliquer. L'utilisation élevée de médicaments antipaludéens pour tout traitement de la fièvre, comme démontré dans cette étude, pourrait avoir servi de prophylaxie de masse et réduit la transmission au fil du temps [6], mais ceci ne peut pas être prouvé.

En dépit de la faible intensité de la transmission dans la région de Mto wa Mbu, plus de quarante pour cent des patients qui s'étaient rendus dans les deux principales cliniques sur une période de près de deux ans ont été diagnostiqués avec un paludisme. Aucune tendance saisonnière, comme c'est généralement le cas, n'a été observée pour les diagnostics de paludisme [12,14]. Les données prospectives tirées de plus de 400 cas suspects de paludisme ont démontré un énorme surdiagnostic de la maladie dans les deux cliniques. Malgré la disponibilité de microscopes, ainsi que de microscopistes et de cliniciens

expérimentés qui demandaient souvent des tests, le ciblage des antipaludéens ne semblait pas s'améliorer [5,25]. L'une des raisons majeures, c'est que la lecture des tests sanguins étaient peu fiable dans les cliniques participant à cette étude : moins de 1 % ayant été considérés comme positifs pour le parasite du paludisme par les microscopistes de la clinique ont été confirmés par des chercheurs en microscopie qualifiés. De plus, les cliniciens semblaient utiliser les résultats des tests sanguins davantage comme un outil pour confirmer leurs suspicions médicales que pour éliminer la possibilité de paludisme [25]. Toutes les personnes avec des 'tests positifs' ont reçu un traitement antipaludéen, qui était également une possibilité en cas de « test négatif » [9]. C'est peut-être la conséquence des croyances profondément établies concernant les tests négatifs du paludisme. Il est vrai que le paludisme clinique peut provenir d'une parasitémie à faible densité dans des secteurs faiblement endémiques, et la maladie ne peut donc pas toujours être écartée en cas de test négatif [4]. Cependant, ce sont des cas exceptionnels et restreindre les antipaludéens aux tests positifs par microscopie est une approche sûre, même dans les secteurs faiblement endémiques [8]. La prescription de médicaments antipaludéens à Mbu Mto wa était clairement démesurée. Étonnamment, 99,6 % (248/249) des personnes traitées avec l'artéméther-luméfantrine (AL) ne présentaient aucun parasite du paludisme.

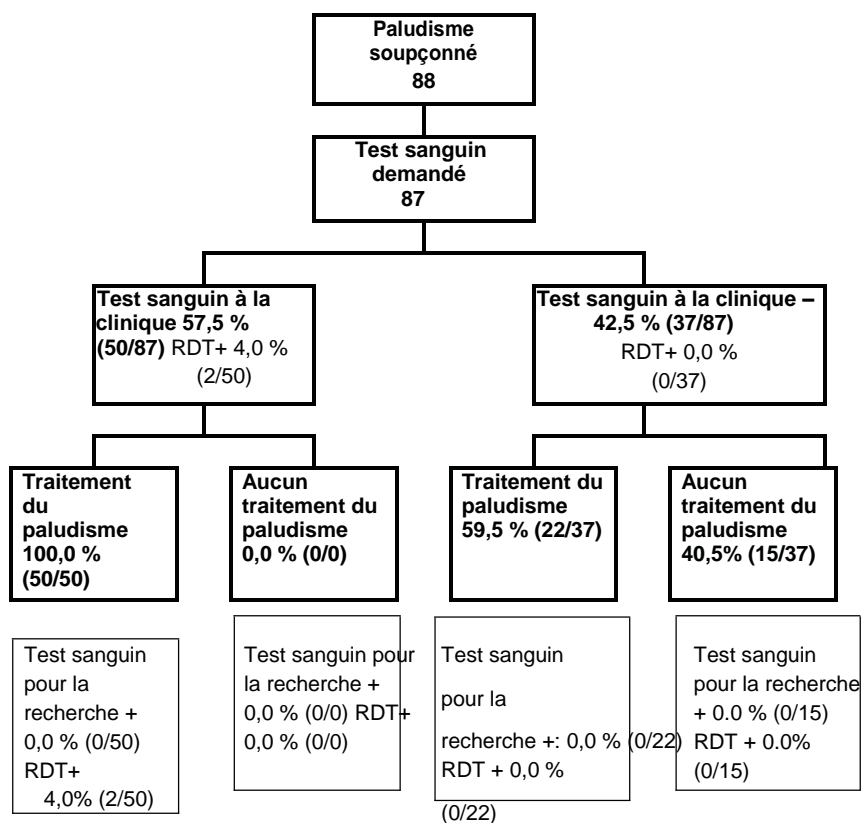


Figure 3

Prise en charge des personnes soupçonnées de paludisme à la clinique RCHF. Test sanguin à la clinique = test coloré et lu par le microscopiste de la clinique ; test sanguin de recherche = test coloré et lu par un chercheur en microscopie qualifié ; RDT = test de dépistage rapide

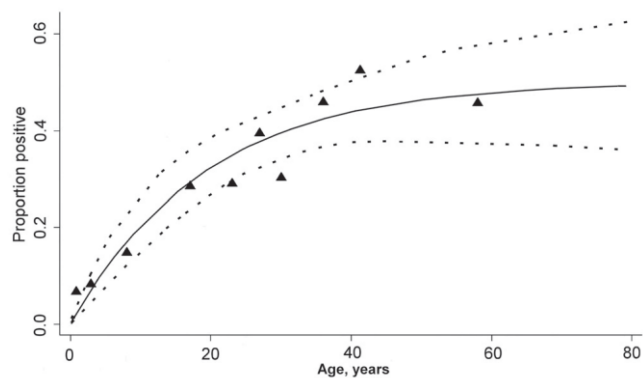


Figure 4
Courbe de la séroprévalence spécifique à l'âge des anticorps anti-MSP-1, L'axe vertical représente la proportion des personnes séropositives dans chaque tranche d'âge, l'axe horizontal le point médian en termes d'âge de chaque tranche. Les triangles pleins représentent les données brutes, les lignes représentent l'équation ajustée avec les paramètres $\lambda = 0,026$ et $\rho = 0,026$ et l'intervalle de confiance à 95 %.

Même si une hypothèse récemment publiée suggère que le surdiagnostic et le surtraitement du paludisme peut avoir un effet prophylactique bénéfique pour la lutte contre la maladie [6], les résultats actuels sont inquiétants pour plusieurs raisons. En premier lieu, notre région est faiblement endémique et un effet prophylactique bénéfique est peu probable [6]. Deuxièmement, le dépistage du paludisme et le traitement adéquat peuvent simplement être une stratégie clinique 'pratique' qui permet d'éviter de rechercher d'autres causes plus compliquées de la maladie présente [25]. Le traitement de tous les épisodes fébriles comme le paludisme est susceptible d'entraîner un sous-diagnostic d'autres troubles à l'origine de fièvre, par exemple la pneumonie chez l'enfant [2]. Troisièmement, on a observé un surtraitement avec l'AL, qui est onéreux. L'AL et les autres ACT sont généralement 10 fois plus chères que les médicaments utilisés auparavant, par exemple la sulfadoxine-pyriméthamine [26,27] ; un dépistage fiable est donc crucial en termes de rentabilité [28]. Le composant à base d'artémisinine dans l'ACT n'a pas non plus l'effet prophylactique qui a été suggéré comme bénéfique dans le traitement présomptif opportuniste [6]. L'artémisinine est éliminée de la circulation sanguine en quelques heures [29], ce qui laisse le médicament associé, dans ce cas la luméfántrine, sans protection. Ce qui nous amène au quatrième motif d'inquiétude. La susceptibilité réduite des parasites du *P. falciparum* pour l'ACT est une préoccupation [29] et leur diffusion peut être accrue en cas d'usage irrationnel des médicaments [30]. Des comptes-rendus sur le choix des allèles après l'artéméthér-luméfántrine [31] fournissent des mises en garde supplémentaires concernant la surconsommation d'ACT.

Il est important de comprendre pourquoi le surdiagnostic et le surtraitement sont si importants dans le secteur de l'étude. Une étude récente dans une autre région de la Tanzanie a démontré que la pression du patient, généralement citée comme un

facteur de contribution majeur [32], n'est pas forcément une cause de surtraitement [33]. Les patients préfèrent souvent faire l'objet d'un test sanguin et être traités conformément aux résultats [33]. Dans les cliniques de Mto wa Mbu, la lecture des tests était clairement inadéquate. Les microscopistes auront besoin d'une formation complémentaire et de plus, davantage d'outils de dépistage objectifs comme les RDT peuvent jouer un rôle dans l'amélioration du diagnostic. Les cliniciens dans cette étude n'ont pas souhaité éliminer la possibilité de paludisme en cas de RDT négatif (et un patient dans notre étude était en fait un faux RDT négatif). Il faudra du temps pour les inciter à envisager les RDT comme des outils de dépistage utiles [34]. Faire passer un message aux personnels de santé et au public expliquant que la lutte contre le paludisme a été une réussite dans certaines régions pourrait peut-être permettre d'améliorer la situation. Si les deux parties comprennent que la fièvre n'est pas forcément due à un paludisme, la qualité des soins peut être améliorée et le « surdiagnostic systématique » devenir une histoire ancienne.

Conclusion :

On observe une divergence entre les niveaux perçu et réel de l'intensité de la transmission dans de nombreuses régions d'Afrique subsaharienne. Il faut donc définir les niveaux de transmission de manière plus précise à l'échelle locale. Il est sans doute nécessaire de remplacer les politiques nationales par des politiques locales plus sensées, qui ont recours à plusieurs interventions avérées dans des secteurs où la transmission est élevée/modérée et à un accent sur un dépistage et un traitement précis dans les environnements où elle est faible.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs

CM, AN, BM et SM étaient responsables du recueil des données et impliqués dans l'analyse de données et la préparation du manuscrit ; SS et HM étaient impliqués dans l'analyse des données statistiques et la préparation du manuscrit ; FM et RS dans la conception de l'étude ; CD, RG et TB étaient responsables de la conception de l'étude, de l'interprétation de données et de la préparation du manuscrit.

Remerciements

Nous remercions la communauté de Mto wa Mbu et le personnel médical des établissements de santé pour leur coopération. Nous remercions Alutu Masokoto, Aneth Masha, Faraja King'ori, Liselotte Wolters et Abdalla Jambia de leur soutien sur le terrain et en laboratoire. L'étude a été financée par NWO- WOTRO (W07.05.203.00 par l'intermédiaire de APRIORI) ; S.A. Shekalaghe a été soutenu par NWO-WOTRO (WIZ93-465) par l'intermédiaire de PRIOR ; C.J. Drakeley par une subvention de Wellcome Trust (078925). Cette étude a été conduite par PRIOR et le Programme conjoint de lutte contre le paludisme, une collaboration entre l'Institut pour la recherche médicale en Tanzanie, le Centre médical chrétien de Kilimandjaro, l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres et l'université de Copenhague.

Références

1. Biritwum RB, Welbeck J, Barnish G: **Incidence and management of malaria in two communities of different socio-economic level, in Accra, Ghana.** *Ann Trop Med Parasitol* 2000, **94**:771-778.

2. Amexo M, Tolhurst R, Barnish G, Bates I: **Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable.** *Lancet* 2004, **364**:1896-1898.
3. Mundy C, Ngwira M, Kadewele G, Bates I, Squire SB, Gilks CF: **Evaluation of microscope condition in Malawi.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000, **94**:583-584.
4. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B: **Use of clinical algorithms for diagnosing malaria.** *Trop Med Int Health* 2002, **7**:45-52.
5. Barat L, Chipipa J, Kolczak M, Sukwa T: **Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia?** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999, **60**:1024-1030.
6. Gosling R, Drakeley CJ, Mwita A, Chandramohan D: **Presumptive treatment of fever cases as malaria: help or hindrance for malaria control?** *Malar J* 2008, **7**:132.
7. Ndyomugenyi R, Magnussen P, Clarke S: **Diagnosis and treatment of malaria in peripheral health facilities in Uganda: findings from an area of low transmission in south-western Uganda.** *Malar J* 2007, **6**:39.
8. Njama-Meya D, Clark TD, Nzarubara B, Staedke S, Kanya MR, Dorsey G: **Treatment of malaria restricted to laboratory-confirmed cases: a prospective cohort study in Ugandan children.** *Malar J* 2007, **6**:7.
9. Reyburn H, Ruanda J, Mwerinde O, Drakeley C: **The contribution of microscopy to targeting antimalarial treatment in a low transmission area of Tanzania.** *Malar J* 2006, **5**:4.
10. Barnes KI, Durrheim DN, Little F, Jackson A, Mehta U, Allen E, Dlamini SS, Tsoka J, Bredenkamp B, Mthembu DJ, White NJ, Sharp BL: **Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa.** *PLoS Med* 2005, **2**:e330.
11. Bhattacharai A, Ali AS, Kachur SP, Martensson A, Abbas AK, Khatib R, Al Mafazy AW, Ramsan M, Rotllant G, Gerstenmaier JF, Molteni F, Abdulla S, Montgomery SM, Kaneko A, Bjorkman A: **Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar.** *PLoS Med* 2007, **4**:e309.
12. Mboogo CM, Mwangangi JM, Nzovu J, Gu W, Yan G, Gunter JT, Swalm C, Keating J, Regens JL, Shililu JI, Githure JI, Beier JC: **Spatial and temporal heterogeneity of Anopheles mosquitoes and Plasmodium falciparum transmission along the Kenyan coast.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003, **68**:734-742.
13. Onori E, Payne D, Grab D, Grab B, Horst HI, Almeida FJ, Joia H: **Incipient resistance of Plasmodium falciparum to chloroquine among a semi-immune population of the United Republic of Tanzania. I. Results of in vivo and in vitro studies and of an oophthalmological survey.** *Bull World Health Organ* 1982, **60**:77-87.
14. Oesterholt MJ, Bousema JT, Mwerinde OK, Harris C, Lushino P, Masokoto A, Mwerinde H, Moshia FW, Drakeley CJ: **Spatial and temporal variation in malaria transmission in a low endemicity area in northern Tanzania.** *Malar J* 2006, **5**:98.
15. Mboera LE, Kihonda J, Braks MA, Knols BG: **Influence of centers for disease control light trap position, relative to a human-baited bed net, on catches of Anopheles gambiae and Culex quinquefasciatus in Tanzania.** *Am J Trop Med Hyg* 1998, **59**:595-596.
16. Mboera LE: **Sampling techniques for adult Afrotropical malaria vectors and their reliability in the estimation of entomological inoculation rate.** *Tanzan Health Res Bull* 2005, **7**:117-124.
17. Wirtz RA, Burkot TR, Graves PM, Andre RG: **Field evaluation of enzyme-linked immunosorbent assays for Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax sporozoites in mosquitoes (Diptera: Culicidae) from Papua New Guinea.** *J Med Entomol* 1987, **24**:433-437.
18. Drakeley C, Schellenberg D, Kihonda J, Sousa CA, Arez AP, Lopes D, Lines J, Mshinda H, Lengeler C, Armstrong-Schellenberg J, Tanner M, Alonso P: **An estimation of the entomological inoculation rate for Ifakara: a semi-urban area in a region of intense malaria transmission in Tanzania.** *Trop Med Int Health* 2003, **8**:767-774.
19. Corran PH, Cook J, Lynch C, Leendertse H, Manjurano A, Griffin J, Cox J, Abeku T, Bousema T, Ghani AC, Drakeley C, Riley E: **Dried blood spots as a source of anti-malarial antibodies for epidemiological studies.** *Malar J* 2008, **7**:195.
20. Drakeley CJ, Corran PH, Coleman PG, Tongren JE, McDonald SL, Carneiro I, Malima R, Lusingu J, Manjurano A, Nkya WM, Lemnge MM, Franks S, Baton L, Tetteh K, Tongren E, Dewin D, Akanmori BD, Koram KA, Ranford-Cartwright L, Riley EM: **Genetic diversity and antigenic polymorphism in Plasmodium falciparum: extensive serological cross-reactivity between allelic variants of merozoite surface protein 2.** *Infect Immun* 2003, **71**:3485-3495.
21. Corran P, Coleman P, Riley E, Drakeley C: **Serology: a robust indicator of malaria transmission intensity?** *Trends Parasitol* 2007, **23**:575-582.
22. Lemnge M, Alifrangis M, Kafuye MY, Segeja MD, Gesase S, Minja D, Massaga JJ, Ronn AM, Bygbjerg IC: **High reinfection rate and treatment failures in children treated with amodiaquine for falciparum malaria in Muheza villages, Northeastern Tanzania.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006, **75**:188-193.
23. Schellenberg JR, Abdulla S, Nathan R, Mukasa O, Marchant TJ, Kikumbih N, Mushi AK, Mponda H, Minja H, Mshinda H, Tanner M, Lengeler C: **Effect of large-scale social marketing of insecticide-treated nets on child survival in rural Tanzania.** *Lancet* 2001, **357**:1241-1247.
24. Zurovac D, Midia B, Ochola SA, English M, Snow RW: **Microscopy and outpatient malaria case management among older children and adults in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2006, **11**:432-440.
25. Wiseman V, Kim M, Mutabingwa TK, Whitty CJ: **Cost-effectiveness study of three antimalarial drug combinations in Tanzania.** *PLoS Med* 2006, **3**:e373.
26. Barnish G, Bates I, Iboro J: **Newer drug combinations for malaria.** *Brmj* 2004, **328**:1511.
27. Lubell Y, Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi R, Chonya K, Whitty CJM, Mills A: **The cost-effectiveness of parasitologic diagnosis for malaria-suspected patients in an era of combination therapy.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007, **77**:128-132.
28. White NJ: **Qinghaosu (artemisinin): the price of success.** *Science* 2008, **320**:330-334.
29. Jambou R, Legrand E, Niang M, Khim N, Lim P, Volney B, Ekala MT, Bouchier C, Esterre P, Fandeur T, Mercereau-Puijalon O: **Resistance of Plasmodium falciparum field isolates to in-vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6.** *Lancet* 2005, **366**:1960-1963.
30. Humphreys GS, Merinopoulos I, Ahmed J, Whitty CJ, Mutabingwa TK, Sutherland CJ, Hallett RL: **Amodiaquine and artemether-lumefantrine select distinct alleles of the Plasmodium falciparum mdr1 gene in Tanzanian children treated for uncomplicated malaria.** *Antimicrob Agents Chemother* 2007, **51**:991-997.
31. Muller C: **The overmedicated society: forces in the marketplace for medical care.** *Science* 1972, **176**:488-492.
32. Chandler CI, Jones C, Boniface G, Juma K, Reyburn H, Whitty CJ: **Guidelines and mindlines: why do clinical staff over-diagnose malaria in Tanzania? A qualitative study.** *Malar J* 2008, **7**:53.
33. Reyburn H, Mbakilwa H, Mwangi R, Mwerinde O, Olomi R, Drakeley C, Whitty CJ: **Rapid diagnostic tests compared with malaria microscopy for guiding outpatient treatment of febrile illness in Tanzania: randomised trial.** *BMJ* 2007, **334**:403.

Publiez avec **BioMed Central** et tous les scientifiques peuvent consulter gratuitement vos travaux.

« BioMed Central sera l'évolution la plus importante pour la diffusion des résultats issus de la recherche biomédicale dans notre génération. »

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Vos articles de recherche seront :

- disponibles gratuitement pour l'intégralité de la communauté biomédicale évalués par des pairs et publiés immédiatement
- après acceptation cités dans PubMed et archivés sur PubMed Central
- à vous — vous conservez les droits d'auteur



Soumettez votre manuscrit ici : http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp

BioMedcentral

Cox J, Reyburn H, Riley EM: **Estimating medium- and long-term**

Articles

Le recul des admissions liées au paludisme chez les enfants sur la côte kenyenne Emelda A Okiro*¹, Simon I Hay^{1,2}, Priscilla W Gikandi¹, Shahnaaz K Sharif³, Abdisalan M Noor¹, Norbert Peshu⁴, Kevin Marsh^{4,5} et Robert W Snow^{1,5}

Adresse : ¹Malaria Public Health & Epidemiology Group, Centre de recherche médicale géographique – Coast, Kenya Institut pour la recherche médicale/Programme de recherche Wellcome, BP 43640, 00100 GPO, Nairobi, Kenya, ²Spatial Ecology and Epidemiology Group, Département de zoologie, université d'Oxford, Bâtiment Tinbergen, South Parks Road, Oxford, OX1 3PS, UK, ³Ministère de la santé, Afya House, Cathedral Road, BP 30016, 00100 GPO, Nairobi, Kenya, ⁴Centre de recherche médicale géographique – Coast, Kenya Institut pour la recherche médicale, BP 230, Kilifi, Kenya et ⁵Centre de médecine tropicale, université d'Oxford, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, OX3 9DU, UK

E-mail : Emelda A Okiro* - eokiro@nairobi.kemri-wellcome.org ; Simon I Hay - shay@nairobi.kemri-wellcome.org ; Priscilla W Gikandi - pgikandi@nairobi.kemri-wellcome.org ; Shahnaaz K Sharif - sksharif@africaonline.co.ke ; Abdisalan M Noor - anoor@nairobi.kemri-wellcome.org ; Norbert Peshu - npeshu@kilifi.kemri-wellcome.org ; Kevin Marsh - kmarsh@kilifi.kemri-wellcome.org ; Robert W Snow - rsnow@nairobi.kemri-wellcome.org

* Auteur correspondant

Publié : jeudi 15 novembre 2007

Reçu : vendredi 27 juillet 2007

Malaria Journal 2007, **6**:151 doi:10.1186/1475-2875-6-151

Accepté : jeudi 15 novembre 2007

Cet article est disponible sur : <http://www.malariajournal.com/content/6/1/151>

© 2007 Okiro et al; licensee BioMed Central Ltd.

Ceci est un article en accès libre distribué en vertu de la licence Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), qui permet l'utilisation, la distribution et la reproduction illimitée sous quelque forme que ce soit, à condition que l'œuvre originale soit correctement citée.

Extrait

Contexte : les informations sur l'impact sanitaire de l'extension de la lutte contre le paludisme et des stratégies préventives en Afrique sont limitées.

Méthodes : les chiffres sur les admissions pédiatriques ont été rassemblés pendant 8,25 ans dans trois hôpitaux de district ; Kilifi, Msambweni et Malindi, situés le long des côtes kenyennes. Les tendances des admissions mensuelles liées au paludisme entre janvier 1999 et mars 2007 ont été analysées à l'aide de plusieurs modèles de série temporelle, qui tenaient compte des taux d'admission mensuels non liés au paludisme ainsi que du caractère saisonnier et des tendances en matière de précipitations.

Résultats : depuis janvier 1999, les admissions pédiatriques liées au paludisme ont nettement reculé dans tous les hôpitaux, alors qu'à l'inverse celles non liées au paludisme étaient en hausse ou constantes, et que les précipitations à long terme n'avaient aucun impact sur leur évolution tout au long de la période de surveillance. En mars 2007, le déclin proportionnel estimé des cas de paludisme était de 63 % à Kilifi, 53 % à Kwale et 28 % à Malindi. Les modèles de série temporelle suggèrent fortement que la baisse observée dans les admissions liées au paludisme était le résultat d'initiatives de lutte contre le paludisme dans les bassins démographiques des hôpitaux.

Conclusion : Cette étude apporte des preuves que le fléau de la maladie évolue sur la côte kenyenne, et que l'explication la plus parcimonieuse est une expansion de la portée des interventions, comme l'utilisation des moustiquaires imprégnées et la disponibilité des médicaments antipaludéens. Même si on ne sait pas précisément quelle importance donner à la portée des interventions, il semble évident que cette région du Kenya connaît une transition épidémiologique du paludisme.

Contexte

Depuis le lancement du mouvement Roll Back Malaria (RBM) en 1996 [1], plusieurs milliards de dollars ont été engagés par la communauté des donateurs internationaux pour réduire le fléau du paludisme en Afrique [2]. On estime le nombre de décès annuels directement dus au *Plasmodium falciparum* à plus d'un million [3]. Néanmoins, les exemples d'évolution du fléau de la maladie liés à un meilleur accès et aux interventions financées par les nouveaux organismes donateurs internationaux sont très peu nombreux.

Au Kenya l'expansion de la portée des MII et d'une thérapie ACT efficace (artéméther-luméfanthrine) est très récente. Entre 2004 et 2005, la portée des MII parmi les enfants de moins de cinq ans est passée de 7 à 24 % et elle avait atteint 67 % à la fin de l'année 2006 [4]. En dépit des retards de mise en application de la politique

de mise à jour sur les médicaments, justifiant l'utilisation d'AL [5], plus de 85% des cliniques rurales en avaient en stock entre août et décembre 2006 [6]. Des séries temporelles des admissions pédiatriques de trois hôpitaux kenyans ont été assemblées afin d'explorer l'impact des changements parallèles en termes de portée d'intervention et de fléau du paludisme.

Méthodes

Chiffres des admissions pédiatriques

Trois hôpitaux de district ont été choisis à dessein le long d'une bande de 170 km de la côte kenyane, à Malindi, Kilifi et Msambweni (situés dans le district de Kwale). Ils sont situés dans trois districts différents de la province de la côte, et ils servent tous des populations qui partagent les mêmes caractéristiques climatiques, écologiques et économiques (Figure 1).

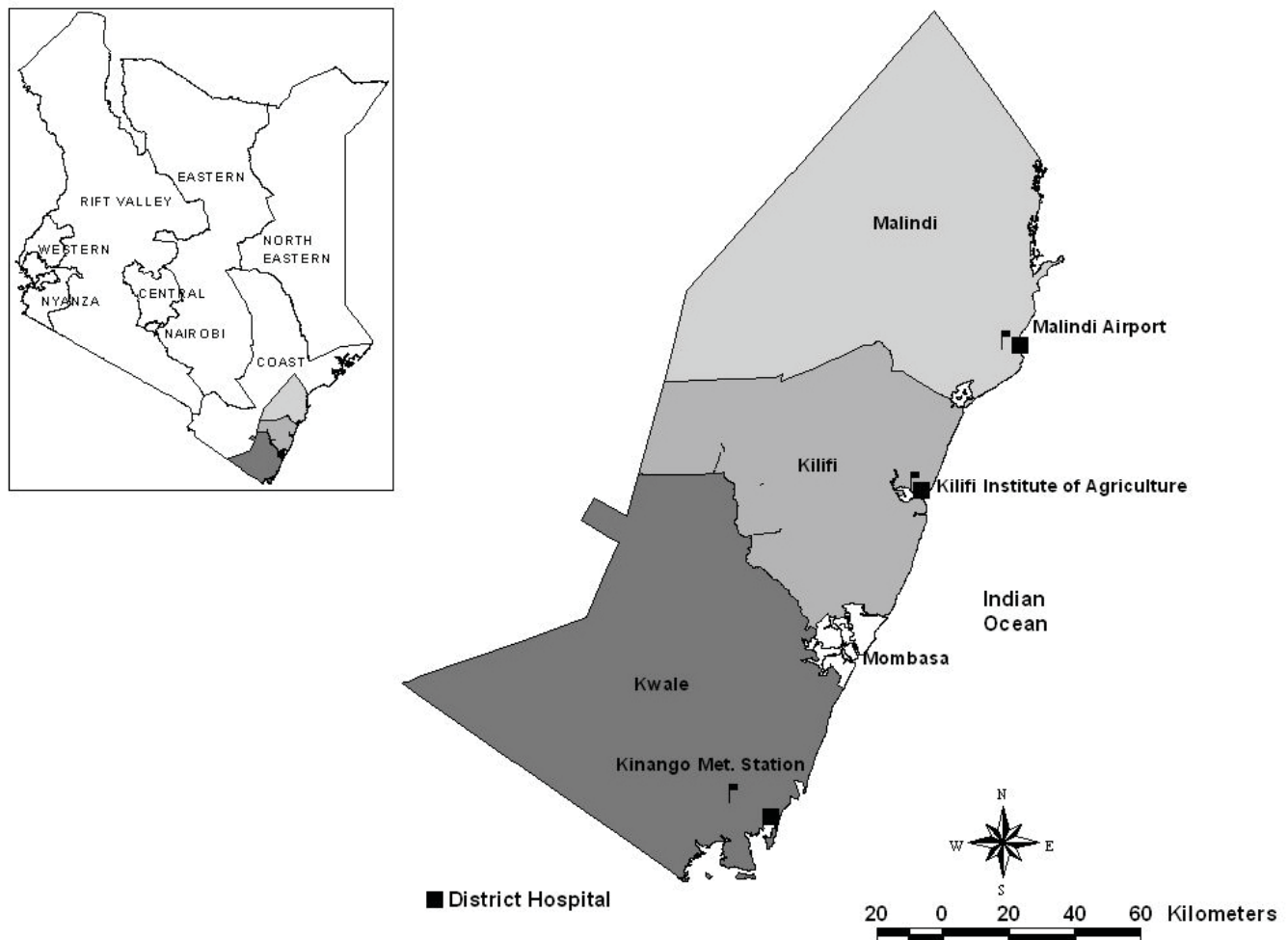


Figure 1

Carte montrant les trois districts d'étude et l'emplacement de la station météorologique en relation avec l'établissement hospitalier. L'encadré comprend une carte du Kenya montrant l'emplacement des trois districts.

Les registres des patients hospitalisés du service de pédiatrie à Malindi et Msambweni ont été identifiés pour chaque mois de janvier 1999 à mars 2007. Ils ont été triés en série, pour vérifier s'ils représentaient ou non une série continue et ininterrompue. Chaque admission inscrite dans les registres a été enregistrée sur une fiche de pointage distincte, indiquant le mois d'admission, si un diagnostic de travail primaire de paludisme avait été défini pour l'enfant, si oui ou non le diagnostic à l'admission n'était pas le paludisme et si l'enfant avait survécu après l'admission. Les certificats de décès à l'hôpital ont été passés en revue séparément pour la même période, afin d'identifier tous les décès pédiatriques qui ont pu ne pas avoir été enregistrés dans les registres de la salle des admissions. On a supposé que toutes les admissions pédiatriques étaient entre la naissance et l'âge de 15 ans. Les différentes entrées du registre n'ont pas été recoupées avec les notes des patients, et par conséquent nous avons supposé que le diagnostic à l'admission demeurait le diagnostic de prise en charge clinique, et il est employé ici comme diagnostic d'analyse. La fiabilité du diagnostic de paludisme confirmé par un test à l'admission n'a pas été validée dans les archives de l'hôpital ou du laboratoire, car ces procédures sont réalisées dans des conditions diverses dans la plupart des hôpitaux de district kenyans [7] et les résultats sont rarement employés pour affiner un diagnostic [8-10].

À l'hôpital de district de Kilifi, un système de surveillance pédiatrique sophistiqué est en place depuis 1989. Il sert de base à une série d'études cliniques sur la pathogénie du paludisme, de la pneumonie, de la malnutrition et des maladies néonatales [11-14]. Une couverture en clinique et en laboratoire est fournie 24h/24 7j/7 tout au long de l'année. Des détails démographiques et les antécédents cliniques sont enregistrés à chaque admission, et une prise de sang en piquant le bout du doigt est effectuée pour la parasitologie du paludisme et l'hématologie de base. Après un examen clinique à l'admission, d'autres enquêtes cliniques et en laboratoire sont entreprises comme indiqué. Les conclusions cliniques et en laboratoire, les progrès cliniques et la réponse à la thérapie ont été passés en revue à la sortie, afin de dresser un diagnostic primaire et enregistrés sur un formulaire d'admission standard, saisi ultérieurement sur une base de données centralisée. Les données pour la présente étude ont été recueillies pour la période allant de janvier 1999 à mars 2007, et récapitulées par mois avec un diagnostic à la sortie, de paludisme ou non, pour toutes les admissions entre la naissance et 15 ans.

Données auxiliaires

Les tendances saisonnières des hospitalisations liées au paludisme sont associées aux précipitations mensuelles le long de la côte kenyane [15], et se rapportent principalement à la dynamique des populations des espèces vectorielles dominantes [16]. Les chiffres des précipitations mensuelles en mm ont été obtenus auprès de bureaux météorologiques situés à 3 km (Malindi), 2 km (Kilifi) et 25 km (Msambweni) des hôpitaux de district respectifs, et étaient complètes pour la même période que la surveillance de la salle pédiatrique (Figure 1). La côte kenyane est un secteur où la sporogonie dans la population des vecteurs, et par conséquent la transmission du paludisme, n'est pas limitée par la température ambiante

et les données de température n'ont dès lors pas été incluses dans l'analyse.

La croissance démographique naturelle au cours des 8,25 années d'observation est susceptible d'avoir affecté la taille de la population ayant accès à ces trois hôpitaux. Obtenir des taux précis d'admission ajustés au dénominateur mensuel n'était pas possibles pour les hôpitaux, car les bassins démographiques pour ces services ne peuvent pas être rigoureusement définis dans le temps [17]. Néanmoins, des données des admissions non liées au paludisme ont été également recueillies afin d'étalonner en fonction de la population et d'autres questions influant sur les visites dans les hôpitaux.

Analyse des données

L'analyse a été entreprise à l'aide de STATA version 9.2 (Statacorp 2003, College Station, Etats-Unis). Les données d'admission à l'hôpital ont été obtenues au cours des 99 mois de surveillance entre janvier 1999 et mars 2007. Tous les cas d'admission dus au paludisme ont été rassemblés chronologiquement, par mois d'admission et par nombre d'admissions non liées au paludisme à des fins de comparaison. Ils ont été examinés avec une analyse de série temporelle pour laquelle les cas d'admission dus au paludisme sont le principal résultat.

Des techniques de lissage (moyennes mobiles) ont été employées pour filtrer les fluctuations annuelles à court terme et ainsi mettre en évidence les tendances à plus long terme dans chacune des séries de données. Les données de série temporelle, liées au paludisme, non liées au paludisme et des précipitations, de Kilifi, Kwale et Malindi ont été soumises à une moyenne mobile à 13 points pour faciliter l'interprétation visuelle des tendances. Les déviations des précipitations mensuelles ont également été examinées en comparant les valeurs mensuelles des paramètres obtenus au cours de la période d'étude aux valeurs moyennes synoptiques calculées pendant les 8,25 années de surveillance. La disparité entre les valeurs à long terme et les valeurs actuelles a été considérée comme une anomalie et avait des valeurs positives ou négatives.

Un modèle de régression exprimant les cas de paludisme comme une combinaison linéaire des cas non liés à cette maladie et des précipitations a été employé pour déterminer la tendance. Les cas non liés au paludisme et les précipitations permettent de présenter des statistiques de tendance qui sont « conscientes » des autres influences longitudinales potentielles sur les admissions liées au paludisme. Une variable continue indiquant le temps écoulé en mois depuis le début de la période d'observation a été incluse dans le modèle de régression. Le coefficient de temps dans le modèle estime la tendance de la série (c.-à-d. le changement d'un mois à l'autre du nombre de cas d'admission). Une valeur $P < 0,05$ était considérée comme significative. On a observé de fortes fluctuations saisonnières pour les admissions dues au paludisme, avec une proportion plus élevée d'admissions enregistrées dans la saison des pluies que pendant la saison sèche. Pour contrôler l'effet de confusion du caractère saisonnier sur la tendance, des effets saisonniers ont été inclus dans le modèle de régression grâce à des termes d'indicateur (variables muettes). Les 11 variables muettes sont construites sous la forme d'une série temporelle avec la valeur un pour les observations survenant dans un mois donné et zéro dans le cas contraire.

Le dernier mois a été utilisé comme ligne de base pour la comparaison. Il y a 11 intersections potentielles générées en fonction du choix du mois de ligne de base pour la comparaison ; nous avons choisi de tracer et de discuter de l'intersection et de la tendance qui avaient la corrélation maximum avec la moyenne mobile à 13 points. Ces analyses ont été conduites séparément pour chaque district.

Une hypothèse essentielle lorsque l'on utilise la régression des moindres carrés ordinaire est que les résiduels du modèle sont indépendants [18] et elle n'est souvent pas respectée par les données longitudinales [19]. En présence d'une autocorrélation, les erreurs types des estimations des paramètres sont sous-estimées, ce qui entraîne une surestimation de la signification. La statistique de Durbin-Watson a été par conséquent employée pour déterminer l'autocorrélation en série [20]. La corrélation en série a été trouvée dans toutes les séries de données d'admission liées au paludisme (résultats non indiqués), ce qui indique que la correction était nécessaire. Une analyse de l'autocorrélation et de la fonction d'autocorrélation partielle des échantillons des données dessaisonnalisées [19,21] ont montré qu'une correction de cette corrélation en série avec un décalage de deux mois était optimale. Les erreurs types de Newey-West [21,22] avec un décalage de deux mois ont été donc employées pour corriger en tenant compte de l'autocorrélation et de l'hétéroscédasticité potentielle.

Résultats

Descriptions des données

Les données longitudinales ont été obtenues auprès de tous les hôpitaux pour la période de janvier 1999 à mars 2007. Pendant les 8,25 années de surveillance, on a dénombré un total de 76 101 admissions pédiatriques : 41 715 admissions à Kilifi, 13 492 à Kwale et 20 894 à Malindi. Un total de 34 % de toutes les admissions faisait l'objet d'un diagnostic

de paludisme ; 32 % (13 919) à Kilifi, 40 % (5 361) à Kwale, et 36 % (7 498) à Malindi.

Le nombre annuel d'admissions liées au paludisme a reculé au fil du temps (Tableau 1) dans chacun des trois emplacements. En 1999, la proportion des admissions liées au paludisme était de 46 % à Kilifi, 51 % à Kwale et 45 % à Malindi. En 2006, sept ans après le début de la surveillance, cette proportion avait baissé à 13 % à Kilifi, 26 % à Kwale et 24 % à Malindi. Le plus grand déclin proportionnel était à Kilifi (- 72 %) et le plus faible à Malindi (- 38 %). À l'inverse, au cours de la même période, la proportion d'admissions diagnostiquées comme non liées au paludisme avait augmenté (Tableau 1). L'augmentation proportionnelle la plus forte dans les cas non liés au paludisme a été observée à Malindi, à 64 %, alors que la plus faible a été enregistrée à Kwale à 15 %. L'augmentation proportionnelle des admissions non liées au paludisme à Kilifi était de 52 %.

Analyse des admissions par régression linéaire ajustée en fonction de la saison

Les admissions dues au paludisme dans chacun des trois sites d'étude indiquaient des tendances à la baisse significatives (Tableau 1). Lors de l'ajustement pour tenir compte des augmentations des admissions non liées au paludisme, la tendance décroissante des admissions dues à la maladie est devenue plus prononcée à Kilifi et Malindi (Tableau 2 ; $P < 0,001$). En mars 2007, le déclin proportionnel estimé des cas de paludisme était de 63 % à Kilifi, 53 % à Kwale et 28 % à Malindi. Les valeurs des interceptions et des coefficients de tendances sont détaillées dans le Tableau 1 et indiquées à la Figure 2 – volet de gauche. Inclure les précipitations comme un covariable supplémentaire a eu peu d'effet sur l'intersection et la pente des tendances observées, et les tendances étaient imperceptibles sur la Figure 2 (résultats non indiqués).

Tableau 1 : Tendances des admissions pédiatriques pendant la période janvier 1999-mars 2007 sur les trois sites de la côte kenyanne.

	1999	2006	Changement (%)	Intersection (intervalle de confiance à 95 %)	Tendance (intervalle de confiance à 95 %)
Admissions liées au paludisme					
Total sur tous les sites	4611	1796	-61		
Kilifi	2395	660	-72	259,57 (155,64, 363,49)	-1,67 [†] (-2,29, -1,05)
Kwale	1053	418	-60	80,12 (58,88, 101,35)	-0,43 [†] (-0,65, -0,21)
Malindi	1163	718	-38	119,15 (84,00, 154,31)	-0,33 [†] (-0,59, -0,08)
Admissions non dues au paludisme					
Total sur tous les sites	5215	7724	48		
Kilifi	2791	4243	52	236,72 (194,95, 278,50)	1,37 [†] (0,92, 1,81)
Kwale	1022	1175	15	73,47 (50,16, 96,78)	-0,01 [‡] (-0,31, 0,29)
Malindi	1402	2306	64	79,45 (57,55, 101,35)	0,91 [†] (0,60, 1,23)
Précipitations					
Kilifi	1197,7	2099,7	75	81,98 (38,27, 125,58)	0,10 [†] (-0,65, 0,85)
Kwale	1591,1	1910,2	20	48,96 (4,55, 93,37)	-0,04 [‡] (-0,89, 0,80)
Malindi	1020,7	1505,2	47	84,32 (52,82, 115,83)	0,02 [‡] (-0,40, 0,44)

[†]p < 0.001. [‡] Non significatif (p > 0,05).

Tableau 2 : Tendances des admissions mensuelles liées au paludisme pendant la période janvier 1999-mars 2007 sur les trois sites de la côte kenyane.

Paramètres	coefficient	NW SE*	t-stat	Valeur p	Intervalle de confiance 95 %	
Kilifi						
Intersection	145,887	71,50	2,04	0,044	3,69	288,08
Tendance	-2,320	0,40	-5,80	0,000	-3,12	-1,52
Cas non liés au paludisme	0,478	0,19	2,47	0,016	0,09	0,86
Précipitations	0,094	0,05	1,92	0,058	0,00	0,19
Kwale						
Intersection	52,933	12,62	4,20	0,000	27,84	78,02
Tendance	-0,425	0,10	-4,19	0,000	-0,63	-0,22
Cas non liés au paludisme	0,377	0,08	4,64	0,000	0,22	0,54
Précipitations	-0,018	0,02	-0,78	0,435	-0,06	0,03
Malindi						
Intersection	95,395	19,54	4,88	0,000	56,53	134,26
Tendance	-0,574	0,15	-3,78	0,000	-0,88	-0,27
Cas non liés au paludisme	0,262	0,14	1,84	0,069	-0,02	0,55
Précipitations	0,007	0,07	0,11	0,910	-0,12	0,14

*NWSE : Erreurs type Newey-West

Des tendances à la hausse importantes ($P < 0,001$) dans les cas d'admission non liés au paludisme ont été observées dans les hôpitaux de Kilifi et de Malindi au cours de la période d'étude (Tableau 1). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative à Kwale. En mars 2007, on a estimé que les cas d'admission non liés au paludisme à Kilifi et Malindi avaient augmenté de 56 % et de plus de 100 %, respectivement (Figure 2 – volet de droite) tout en restant relativement constants à Kwale. Une nouvelle fois, inclure les précipitations en tant que covariable supplémentaire avait peu d'effet sur l'intersection et la pente des tendances observées (résultats non indiqués).

Analyse des précipitations et des anomalies par régression linéaire ajustée en fonction de la saison

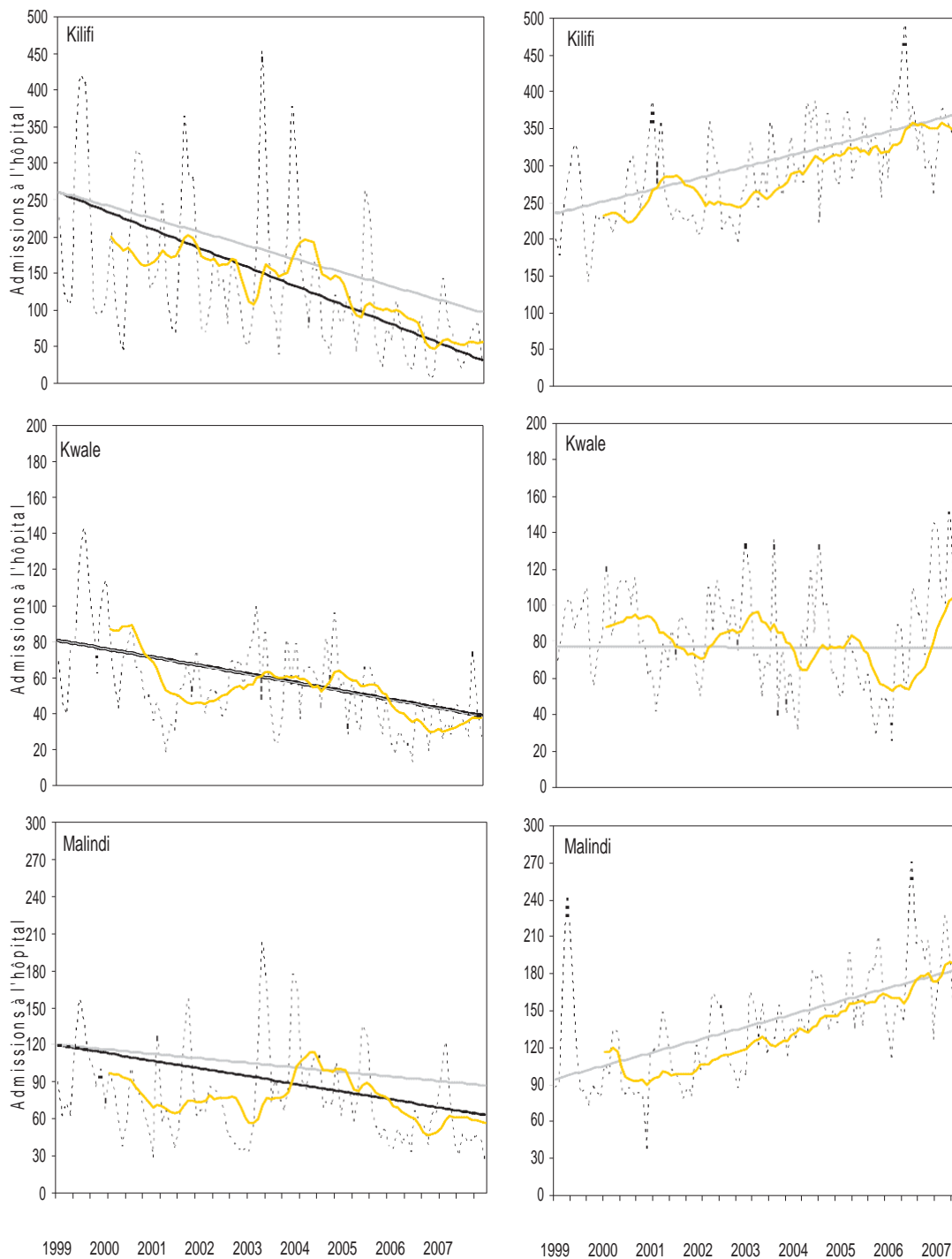
La tendance dans les modèles de précipitations est restée relativement stable pendant les 8,25 années de surveillance. Il n'y avait aucune preuve de changements systématiques dans les modèles de précipitations au cours de la période, et aucune tendance synoptique significative n'a été identifiée dans l'un des trois sites d'étude (Tableau 1, Figure 3 – volet de gauche). Les analyses d'anomalie prouvent que pendant la période 2004–2005, les précipitations mensuelles dans les trois sites d'étude étaient inférieures en moyenne aux moyennes à long terme calculées (Figure 3 – volet de droite). Par conséquent, il n'y a eu aucune année plus sèche, sauf au cours de cette période. Cela a été suivi par une nette augmentation des précipitations en 2006 dans tous les sites d'étude.

Discussion

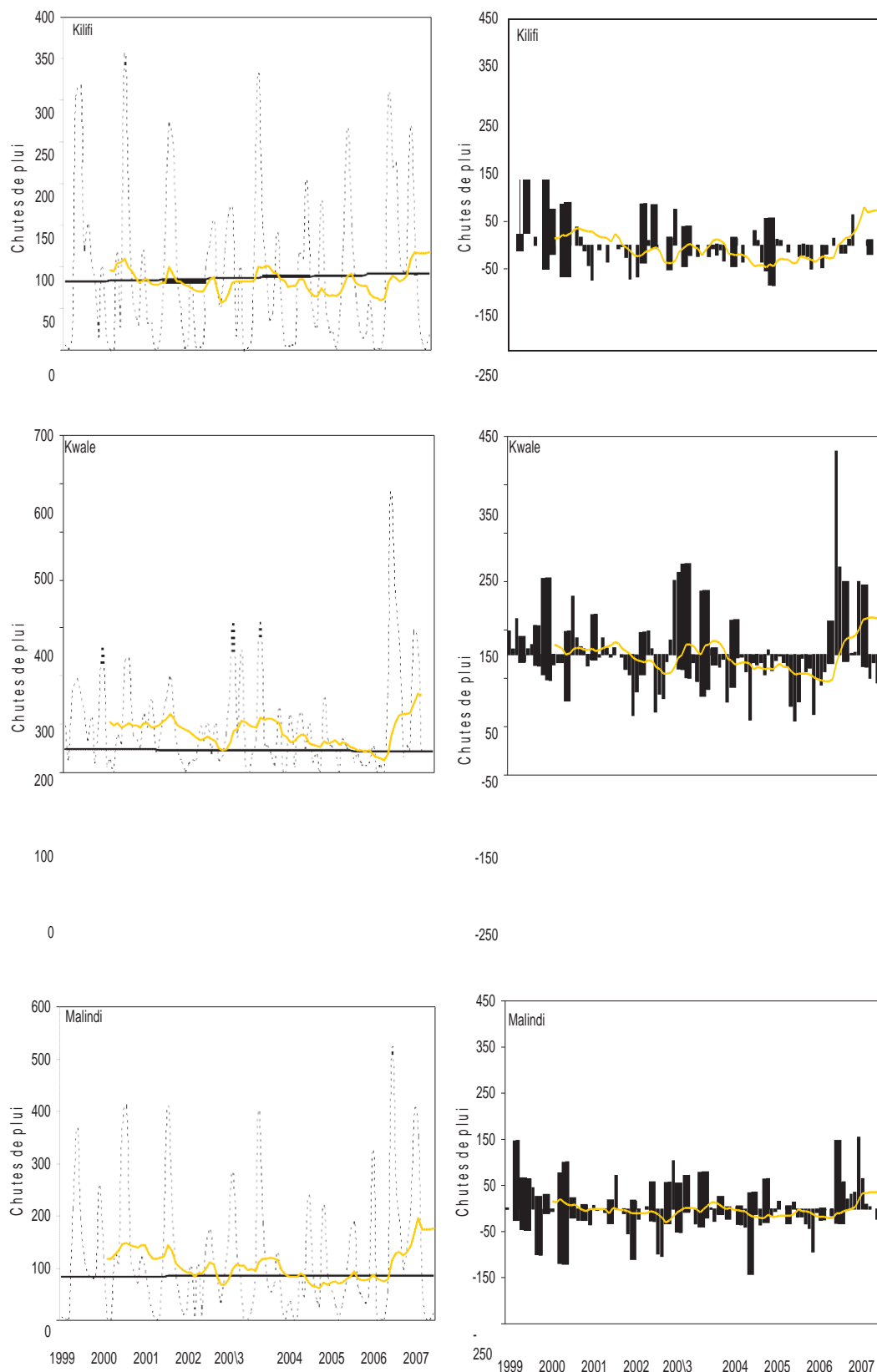
Entre janvier 1999 et mars 2007 (8,25 ans) les admissions liées au paludisme ont systématiquement diminuées sur les trois sites le long de la côte kenyane. Ces baisses ont été examinées par rapport aux changements possibles des visites à l'hôpital d'une population pédiatrique de plus en plus grande, et des variations des précipitations

d'une année sur l'autre. Le fait que le recul significatif des admissions dues au paludisme se soit produit simultanément à une hausse importante des autres admissions à Kilifi et Malindi et qu'elles soient restées inchangées à Kwale au cours de la période de surveillance (Figure 1, volet de droite) suggère que les admissions en baisse dues au paludisme étaient spécifiques à la maladie. On pourrait avancer qu'une augmentation des cas non liés au paludisme pourrait être attribuée à un modèle de diagnostic changeant au cours de la période de surveillance, avec moins de classifications erronées ou plus de médecins les acceptant comme des tests positifs de paludisme. Cette possibilité ne peut pas être écartée à Malindi ou Kwale, mais à Kilifi des pratiques de diagnostic normalisées ont été appliquées à toutes les admissions pédiatriques tout au long de la période de surveillance, et par conséquent des changements dans le modèle de diagnostic semblent une explication peu probable pour les tendances observées.

L'incidence mensuelle du paludisme est couplée aux modèles saisonniers des précipitations sur la côte kenyane. L'ajout des précipitations comme une covariable au modèle n'a exercé aucun effet sur la pente ou l'intersection des lignes de tendance dessaisonnalisées, car on a observé que les modèles de précipitations demeuraient relativement constants au cours de la période d'observation, sans aucune tendance croissante ou décroissante significative observée sur l'un des sites d'étude. Attribuer la réduction à long terme des cas de paludisme à un changement constant des précipitations est peu plausible, car il n'y avait aucune preuve d'un recul substantiel dans les précipitations à l'exception de l'anomalie enregistrée en 2004/5, où les précipitations étaient inférieures en moyenne aux estimations (Figure 3, volet droit). Ceci a cependant été suivi d'une augmentation considérable de la quantité de précipitations enregistrée en 2006. Malgré tout, on n'a observé aucune association avec les admissions liées au paludisme en 2006 ou au début de l'année 2007.

**Figure 2**

Admissions mensuelles pour la période janvier 1999-mars 2007 sur les trois sites de la côte kenyanne. La ligne du haut correspond à Kilifi, celle du milieu à Kwale et celle du bas à Malindi. Les graphiques montrent les admissions dues au paludisme (colonne de gauche) et les admissions non dues au paludisme (colonne de droite) sous la forme de lignes en pointillé. La ligne jaune pleine est une moyenne mobile à 13 points appliquée pour filtrer la variation saisonnière et mettre en évidence les mouvements à long termes dans les données. Les deux lignes pleines illustrent le changement dans les admissions ajustées en fonction du caractère saisonnier (gris clair) et du caractère saisonnier, des précipitations et des admissions non liées au paludisme (noir). L'intersection a été choisie (depuis le 11 potentiel) en fonction de la corrélation maximale avec la moyenne mobile à 13 points.

**Figure 3**

Précipitations mensuelles pour la période janvier 1999-mars 2007 sur les trois sites de la côte kenyanne. La ligne du haut correspond à Kilifi, celle du milieu à Kwale et celle du bas à Malindi. Les graphiques sur la colonne de gauche montrent les précipitations mensuelles en mm sous la forme de lignes en pointillé. La ligne jaune pleine est une moyenne mobile à 13 points appliquée pour filtrer la variation saisonnière et mettre en évidence les mouvements à long termes dans les données. Les tendances corrigées pour tenir compte du caractère saisonnier sont en noir. Les précipitations exprimées comme des anomalies relativement à la moyenne mensuelle 1999-2007 pour chaque site sont montrées dans la colonne du milieu. La moyenne mobile à

13 points est à nouveau indiquée. L'intersection a été choisie (depuis le II potentiel) en fonction de la corrélation maximale avec la moyenne mobile à 13 points.

L'utilisation de trois séries différentes d'admission à l'hôpital accroît la validité externe de l'observation d'un seul établissement. Nous considérons les données de Kilifi comme le diagnostic de référence basé sur l'utilisation de la microscopie et un diagnostic de sortie justifié par l'examen des notes cliniques. En utilisant ceci comme notre point de référence, la validité externe de ce résultat est assurée par les données de Msambweni (Kwale) et de Malindi. Il est rassurant qu'une tendance à la baisse constante des admissions dues au paludisme se maintienne à travers tous les sites d'étude. Cela renforce la fiabilité des résultats. En 2006, les admissions annuelles dues au paludisme avaient diminué en moyenne de 57 % par rapport à 1999 à travers tous les sites.

Il y a plusieurs facteurs possibles qui pourraient expliquer ces observations et sont considérés comme des arguments plausibles, proposés par Habicht [23] et Victora [24], plutôt que des corrélations mesurables. Le changement programmatique le plus notable au cours des 8,25 années de surveillance a été l'utilisation croissante des MII [4]. Nous avons assemblé une estimation ajustée de la population des modèles de distribution

des MII entre 1999 et 2007 à travers les trois districts réunis (Figure 4). Au début de la période d'observation, la distribution des MII sur les trois sites d'étude était négligeable. Au cours de la période 2001-2004, on a observé une augmentation régulière de la distribution cumulée de MII par habitant (Figure 4). Un an après le début d'un programme dans le secteur de la vente (début 2003), la distribution cumulée de MII a été estimée à 3 % par habitant à travers les trois districts. En décembre 2004, trois mois après le début d'un programme de ventes cliniques SMI, la distribution cumulée de MII était supérieure à 13 moustiquaires pour 100 personnes. La plus grande augmentation s'est produite en septembre 2006 pendant la campagne de distribution de masse, passant d'une estimation de 0,34 moustiquaire par habitant en août 2006 à 0,49 en septembre 2006. Le prolongement de la surveillance de 2006 à mars 2007 correspond à la période de portée la plus élevée des MII, à la mise en place d'une nouvelle politique efficace de traitement de première intention et à des précipitations en hausse. Néanmoins, l'anomalie dans les admissions dues au paludisme enregistrée était la plus élevée au cours de cette période, avec une moyenne de -79 à Kilifi, -34 à Malindi et -14 à Kwale. Il doit cependant être souligné que la diminution

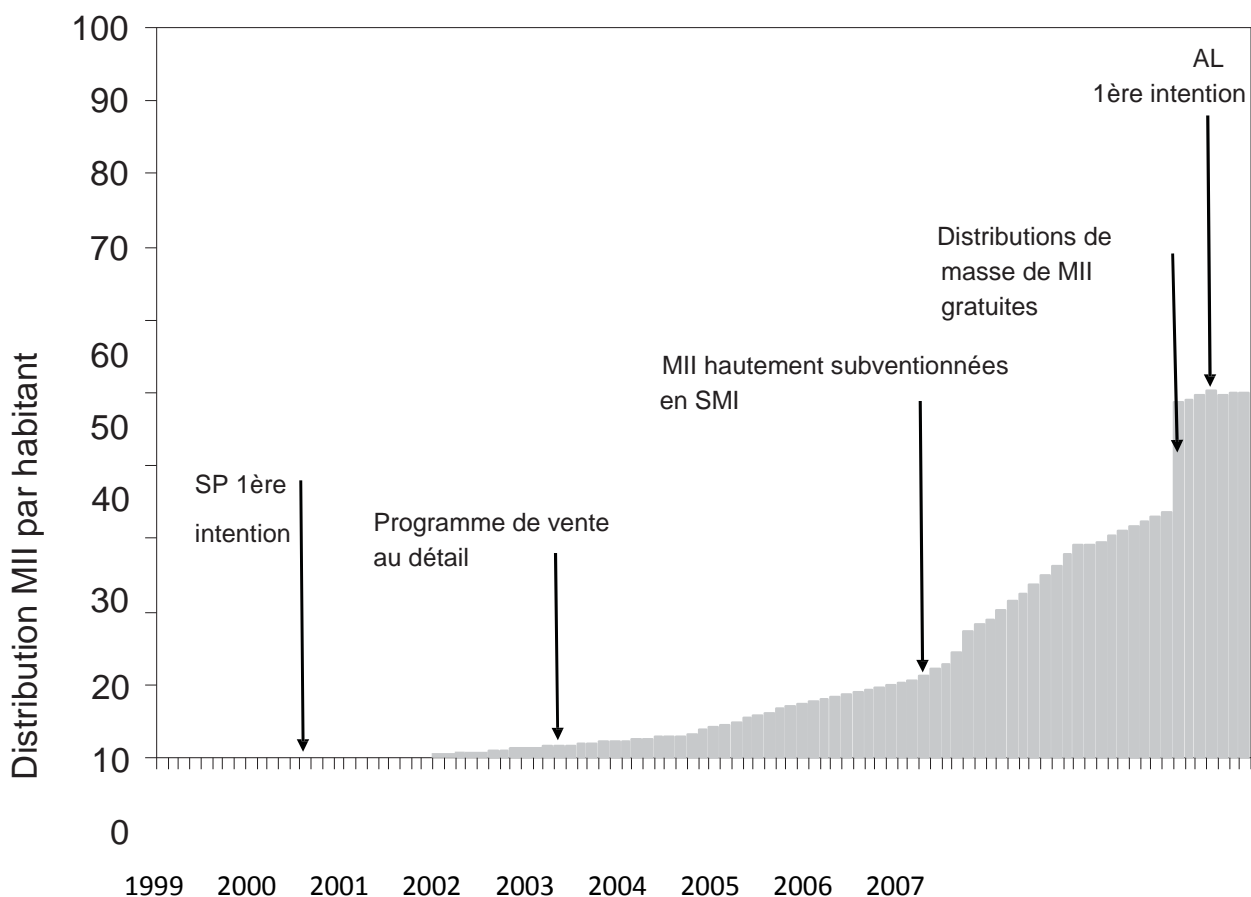


Figure 4

Volumes de distribution cumulatifs mensuels de MII exprimés par habitant à travers les trois districts de Malindi, Kilifi et Kwale.

des cas de paludisme avait commencé avant l'expansion principale de la couverture de prévention en 2006, les raisons restent floues.

Des données sur l'utilisation en série d'un traitement antipaludéen rapide et efficace dans chacun des trois districts n'ont pas pu être recueillies. Cependant, une description semi-qualitative et temporelle de l'efficacité des médicaments est possible conformément aux recommandations nationales pour le traitement de première intention entre 1999 et 2007. Entre janvier 1999 et le début de l'an 2000, la chloroquine était encore le seul antipaludéen disponible au sein des cliniques gouvernementales en dépit d'indices de résistance répandue sur la côte [25]. Entre le milieu de l'an 2000 et avril 2006, la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) était le traitement de première intention recommandé à l'échelle nationale disponible dans la plupart des cliniques gouvernementales, et l'efficacité du médicament a diminué rapidement pendant cette période à Kilifi et Kwale jusqu'à ce que la plupart des études montrent des taux d'échec d'au moins 25 %, pour celles conduites après 2002 [26,27]. La politique a été modifiée en avril 2004 pour passer à l'artéméther-luméfathrine (AL), mais elle n'a pas été réellement mise en place avant décembre 2006 [5]. L'efficacité de l'AL a été définie à Kilifi comme étant supérieure à 94 % en 2002-2003 [28]. L'accès des patients aux antipaludéens dans un délai de 48 heures à partir de l'apparition des symptômes a été étudié dans le district de Kwale en 2001 (15 %) et 2006 (17 %) ([29] ; données non publiées). Les deux chiffres sont des estimations très basses et ne correspondent pas un accès rapide, et nous supposons qu'ils étaient relativement proches dans les districts de Kilifi et Malindi au cours de la même période. Cependant, la grande disponibilité de la SP sans ordonnance, même si elle est moins efficace, à partir de 2000 à Kwale [30,31] et Kilifi [32], a pu avoir exercé un effet suppressif sur les risques de maladie clinique, de la même manière que les stratégies invitant au traitement présomptif intermittent chez les enfants en bas âge [33].

L'utilisation des données hospitalières fournit un indicateur utile de l'impact à long terme et à court terme des interventions de lutte contre le paludisme à grande échelle. Il n'est pas possible d'attribuer de manière certaine des changements soigneusement contrôlés et ajustés des taux d'admissions dues au paludisme à une couverture élargie des interventions préventives et curatives ; cependant elles semblent être les explications les plus plausibles pour les observations rapportées ici le long de la côte kenyane.

Contributions des auteurs

EA Okiro a rassemblé toutes les données hospitalières, a développé les modèles analytiques et a rédigé le manuscrit ; SI Hay a fourni une assistance technique pour les modèles de série temporelle et a contribué à la rédaction du manuscrit ; PW Gikandi a supervisé le recueil de toutes les données hospitalières depuis 1999 ; SK Sharif était le responsable médical pour la province de la côte entre 1999 et 2005, responsable de la livraison des services et du recueil des informations de santé et a contribué à la version finale du manuscrit ; AM Noor était responsable de l'assemblage des données MII dans chaque district et a contribué au manuscrit final ; N

Peshu and K Marsh étaient responsables de l'ensemble des données fournies par l'hôpital de district de Kilifi et ont contribué aux versions préliminaires du manuscrit. RW Snow était responsable de la conception et du financement continu du projet et de la gestion scientifique, l'analyse, l'interprétation et la préparation du manuscrit final. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit définitif.

Annexe

Tableau 1 :

Note de base de page : L'intersection fait référence au niveau ajusté des variations saisonnières du paludisme et des cas dus au paludisme ou non et des précipitations au début de la période d'observation. Les modèles pour les cas dus au paludisme ou non comprenaient une covariable pour les précipitations. Les régressions ont été effectuées avec des erreurs types de Newey-West, avec un décalage de deux mois pour les modèles avec les cas dus au paludisme ou non et d'un mois pour les modèles avec les précipitations.

Tableau 2

Note de base de page : L'intersection fait référence au niveau ajusté des variations saisonnières du paludisme et des cas dus au paludisme au début de la période d'observation. Les modèles comprenaient une covariable pour les cas non dus au paludisme et les précipitations. Les régressions ont été effectuées avec des erreurs types de Newey-West, avec un décalage de deux mois pour les modèles avec les cas dus au paludisme ou non.

Figure 4

Note de base de page : Les informations sur les livraisons de moustiquaires ont été recueillies auprès de plusieurs sources pour chaque district. Nous avons supposé que la portée des MII était inférieure à 5 % entre janvier 1999 et décembre 2002. Cette hypothèse est étayée par les examens de l'utilisation de moustiquaires conduits au Kenya au cours de cette période [34]. Dans le district, de Kilifi, un essai de grande envergure des MII a été réalisé en 1993 [35] et en 1997, on notait peu de remplacements ou de retraitements de moustiquaires [36]. À partir de 2002, Population Services International (PSI) avait lancé une campagne de marketing social dans le secteur de la vente pour la distribution des MII [37]. Les chiffres des ventes annuelles pour la côte ont été obtenus auprès de PSI pour la période allant de janvier 2002 à décembre 2004. Vers la fin 2004, PSI a livré des MII hautement subventionnées par l'intermédiaire des cliniques et les ventes mensuelles par les cliniques géolocalisées dans chacun des trois districts étaient disponibles pour la période allant de novembre 2004 à mars 2007. En septembre 2006, le Ministère de la santé a lancé une campagne de distribution gratuite à grande échelle de MII aux enfants de moins de cinq ans [4]. Les volumes de distribution de moustiquaires ont été enregistrés pour chaque point de distribution géolocalisé dans chaque district. En conclusion, les projets de distribution à petite échelle communautaire pendant la surveillance par l'équipe de gestion sanitaire du district, les ONG et les organismes philanthropiques ont été analysés grâce à des entretiens avec des membres de cette équipe

et des parties prenantes du district, et enregistrés avec les volumes de distribution et le mois de livraison. Les volumes mensuels cumulatifs de distribution des MII par district ont distalculs cumulatifs de distribution des MII par district ont distruptations dérivées à partir des données de recensement nationales et des taux de croissance annuels. Ceci a nationalest ont distr avec les courbes projetce annuels. Ceci a nationalest ont distrm, ec les courbes projetce annuels. Ceci a nationalest ont distr recensements nationaux d'augmentation nette de la population dérivée en 1989 et 1999 [38].

Remerciements

Cette iements 1999 [38]. d'augmentation net Wellcome Trust au Royaume-Uni (#058922), du programme pour le Kenya du Département du Développement international du Royaume-Uni (#KEN/2004/085), du Ministt international du Royaume-Uni (#KEN/2004/085),ur le Kenya du DF/06/416254) et de l'Insitut kenyan pour la recherche mur le Kenya du D soutenu par le Wellcome Trust en tant que chargcherche mur le Kenya du D(#079081). Nous remercions les responsables des archives médicales à Kwale et Malindi : Katana Ndegwa, Joseph Rimba, Priscilla Folonzi et Ambrose Munga pour leur aide afin de rassembler les donn et Ambrose Munga pour lex. Le soutien précieux apporté par les docteurs James Nokes, Jay Berkley, Antony Scott, Charles Newton et Evasius Bauni du programme KEMRI pour lei afin de maintenir la surveillance sius Bauni du programme KEMRI pour leitons de maintenir la surveillance sius Bauni du programme KEMRI pour lenté, Veronica Musembi de PSI-Kenya, et Samuel Waweru du service métrologique pour leur assistance afin d'obtenir divers ensembles de donnrologi le remercions Wendy Omeara pour ses commentaires sur les versions prlogi lees du manuscrit. Cet article est publié avec la permission du directeur de KEMRI.

Références

1. Nabarro DN, Tayler EM: **The "roll back malaria" campaign.** *Science* 1998, **280**:2067-2068.
2. **World Malaria Report 2005.** Geneva, Switzerland: Prepared by Roll Back Malaria, World Health Organization and United Nations Children Fund.
3. Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K: **Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population.** *Bull World Health Organ* 1999, **77**:624-640.
4. Noor AM, Amin AA, Akhwale WS, Snow RW: **Increasing coverage and decreasing inequity in insecticide-treated bed net use among rural Kenyan children.** *PLoS Med* 2007, **4**:e255.
5. Amin AA, Zurovac D, Kangwana BB, Greenfield J, Otieno DN, Akhwale WS, Snow RW: **The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya.** *Malar J* 2007, **6**:72.
6. Zurovac D, Ngigi J, Akhwale WS, Hamer DH, Snow RW: **Transla- tion of artemether-lumefathrine paediatric malaria treatment policy into clinical practice: the example of Kenya.** *Trop Med Int Health, under review.*
7. English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogutu B, Wamae A, Snow RW, Peshu N: **Assessment of inpatient paediatric care in first referral level hospitals in 13 districts in Kenya.** *Lancet* 2004, **363**:1948-1953.
8. Font F, Alonso Gonzalez M, Nathan R, Kimario J, Lwilla F, Ascaso C, Tanner M, Menendez C, Alonso PL: **Diagnostic accuracy and case management of clinical malaria in the primary health serv- ices of a rural area in south-eastern Tanzania.** *Trop Med Int Health* 2001, **6**:423-428.
9. Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O, Saganda K, Shao J, Kitua A, Olomi R, Greenwood BM, Whitty CJ: **Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study.** *Bmj* 2004, **329**:1212.
10. Zurovac D, Media B, English M, Ochola SA, Snow RW: **Current and potential effects of microscopy on outpatient malaria case management among older children and adults in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2006, **11**:432-440.
11. Berkley J, Mwangi I, Griffiths K, Ahmed I, Mithwani S, English M, New- ton C, Maitland K: **Assessment of severe malnutrition among hospitalized children in rural Kenya: comparison of weight for height and mid upper arm circumference.** *Jama* 2005, **294**:591-597.
12. Berkley JA, Lowe BS, Mwangi I, Williams T, Bauni E, Mwarumba S, Ngetsu C, Slack MP, Njenga S, Hart CA, Maitland K, English M, Marsh K, Scott JA: **Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya.** *N Engl J Med* 2005, **352**:39-47.
13. English M, Ngama M, Musumba C, Wamola B, Bwika J, Mohammed S, Ahmed M, Mwarumba S, Ouma B, McHugh K, Newton C: **Causes and outcome of young infant admissions to a Kenyan district hospital.** *Arch Dis Child* 2003, **88**:438-443.
14. Snow RW, Howard SC, Mung'Ala-Odera V, English M, Molyneux CS, Waruiru C, Mwangi I, Roberts DJ, Donnelly CA, Marsh K: **Paediatric survival and re-admission risks following hospitalization on the Kenyan coast.** *Trop Med Int Health* 2000, **5**:377-383.
15. Snow RW, Schellenberg JR, Peshu N, Forster D, Newton CR, Win- stanley

- PA, Mwangi I, Waruiru C, Warn PA, Newbold C, Marsh K: **Periodicity and space-time clustering of severe childhood malaria on the coast of Kenya.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993, **87**:386-390.
16. Mbogo CM, Mwangangi JM, Nzovu J, Gu W, Yan G, Gunter JT, Swalm C, Keating J, Regens JL, Shililu JI, Githure JI, Beier JC: **Spatial and temporal heterogeneity of Anopheles mosquitoes and Plasmodium falciparum transmission along the Kenyan coast.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003, **68**:734-742.
 17. Noor AM, Amin AA, Gething PW, Atkinson PM, Hay SI, Snow RW: **Modelling distances travelled to government health services in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2006, **11**:188-196.
 18. Altman D: **Practical statistics for medical research.** Boca Raton (Florida): Chapman & Hall/CRC; 1999.
 19. Chatfield C, (Ed.): **The analysis of time series. An introduction.** 4th edition. London: Chapman and Hall; 1989.
 20. Durbin J, Watson GS: **Testing for serial correlation in least squares regression. II.** *Biometrika* 1951, **38**:159-178.
 21. StataCorp: *Time-Series* Texas: StataCorp; 2005.
 22. Newey W, West K: **A simple, positive semidefinite, heteroskedasticity and autocorrelation consistent covariance matrix.** *Econometrica* 1987, **55**:703-708.
 23. Habicht JP, Victora CG, Vaughan JP: **Evaluation designs for adequacy, plausibility and probability of public health programme performance and impact.** *J Med Entomol* 1999, **28**:10-18.
 24. Victora CG, Habicht JP, Bryce J: **Evidence-based public health: moving beyond randomized trials.** *Am J Public Health* 2004, **94**:400-405.
 25. Shretta R, Omumbo J, Rapuoda B, Snow RW: **Using evidence to change antimalarial drug policy in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2000, **5**:755-764.
 26. **The efficacy of antimalarial monotherapies, sulphadoxine-pyrimethamine and amodiaquine in East Africa: implications for sub-regional policy.** *Trop Med Int Health* 2003, **8**:860-867.
 27. Ogotu BR, Nzila AM, Ochong E, Mithwani S, Wamola B, Olola CH, Lowe B, Kokwaro GO, Marsh K, Newton CR: **The role of sequential administration of sulphadoxine/pyrimethamine following quinine in the treatment of severe falciparum malaria in children.** *Trop Med Int Health* 2005, **10**:484-488.
 28. Falade C, Makanga M, Premji Z, Ortmann CE, Stockmeyer M, de Palacios PI: **Efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) tablets (six-dose regimen) in African infants and children with acute, uncomplicated falciparum malaria.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005, **99**:459-467.
 29. Amin AA, Marsh V, Noor AM, Ochola SA, Snow RW: **The use of formal and informal curative services in the management of paediatric fevers in four districts in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2003, **8**:1143-1152.
 30. Abuya TO, Mutemi W, Karisa B, Ochola SA, Fegan G, Marsh V: **Use of over-the-counter malaria medicines in children and adults in three districts in Kenya: implications for private medicine retailer interventions.** *Malar J* 2007, **6**:57.
 31. Amin AA, Hughes DA, Marsh V, Abuya TO, Kokwaro GO, Winstanley PA, Ochola SA, Snow RW: **The difference between effectiveness and efficacy of antimalarial drugs in Kenya.** *Trop Med Int Health* 2004, **9**:967-974.
 32. Marsh VM, Mutemi WM, Willetts A, Bayah K, Were S, Ross A, Marsh K: **Improving malaria home treatment by training drug retailers in rural Kenya.** *Trop Med Int Health* 2004, **9**:451-460.

33. Schellenberg D, Cisse B, Menendez C: **The IPTi Consortium: research for policy and action.** *Trends Parasitol* 2006, **22**:296-300.
34. Shretta R: **NETMARK Briefing Book : Insecticide Treated materials in Kenya.** Malaria Consortium, UK, for Academy for Educational Development; 1999.
35. Nevill CG, Some ES, Mung'ala VO, Mutemi W, New L, Marsh K, Lengeler C, Snow RW: **Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast.** *Trop Med Int Health* 1996, **1**:139-146.
36. Snow RW, McCabe E, Mbogo CN, Molyneux CS, Some ES, Mung'ala VO, Nevill CG: **The effect of delivery mechanisms on the uptake of bed net re-impregnation in Kilifi District, Kenya.** *Health Policy Plan* 1999, **14**:18-25.
37. Noor AM, Omumbo JA, Amin AA, Zurovac D, Snow RW: **Wealth, mother's education and physical access as determinants of retail sector net use in rural Kenya.** *Malar J* 2006, **5**:5.
38. Central Bureau of Statistics: **1999 population and housing census: counting our people for development. Volume 2: Socio-economic profile of the people. Volume 2.** Central Bureau of Statistics : Ministry of Finance & Planning, GoK; 2001.

Publiez avec **BioMed Central** et tous les scientifiques peuvent consulter gratuitement vos travaux.

« BioMed Central sera l'évolution la plus importante pour la diffusion des résultats issus de la recherche biomédicale de notre génération. »

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Vos articles de recherche seront :

- disponibles gratuitement pour l'intégralité de la communauté biomédicale
- évalués par des pairs et publiés immédiatement après acceptation
- cités dans PubMed et archivés sur PubMed Central
- à vous — vous conservez les droits d'auteur

Soumettez votre manuscrit ici :
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



Articles

La contribution de la microscopie au ciblage des traitements antipaludéens dans une région de faible transmission en Tanzanie

Hugh Reyburn*^{1,2}, John Ruanda³, Ombeni Mwerinde^{2,4} et Chris Drakeley^{1,2}

Adresse : ¹Service des maladies infectieuses et tropicales, École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, Keppel St, Londres WC1E 7HT, Royaume-Uni, ²Programme conjoint de lutte contre le paludisme (JMP), Boîte postale 2228, KCMC, Moshi, Tanzanie, ³Responsable médical de district, district de Njombe, Tanzanie et ⁴Centre médical chrétien de Kilimandjaro, Moshi, Tanzanie

E-mail : Hugh Reyburn* - hugh.reyburn@lshtm.ac.uk; John Ruanda - jruanda@hotmail.com; Ombeni Mwerinde - okmwerinde@hotmail.com; Chris Drakeley - chris.drakeley@lshtm.ac.uk

* Auteur correspondant

Publié : vendredi 20 janvier 2006

Reçu : vendredi 4 novembre 2005

Malaria Journal 2006, 5:4 doi:10.1186/1475-2875-5-4

Accepté : 20 janvier 2006

Cet article est disponible sur :
<http://www.malariajournal.com/content/5/1/4>

© 2006 Okiro et al; licensee BioMed Central Ltd.

Ceci est un article en accès libre distribué en vertu de la licence Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), qui permet l'utilisation, la distribution et la reproduction illimitée sous quelque forme que ce soit, à condition que l'œuvre originale soit correctement citée.

Extrait

Contexte : pour que le lancement en Afrique de la thérapie combinée à base d'artémisinine donne des résultats probants, le ciblage des traitements antipaludéens doit être amélioré. Cette étude visait à étudier les raisons pour lesquelles les tests du paludisme sont demandés et en quoi le résultat oriente les décisions de traitement dans une région à faible de *P. falciparum*.

Méthodes : Les patients externes se rendant dans un hôpital de district dans les régions montagneuses de la Tanzanie ont été étudiés sur une période de trois semaines. Des données cliniques et sociales ont été recueillies auprès des patients auxquels on avait prescrit un médicament antipaludéen ou orienté vers un spécialiste pour un test de dépistage de la maladie. Les tests réalisés à l'hôpital ont été relus ultérieurement avec des méthodes de recherche.

Résultats : parmi les 1 273 consultations 132 (10 %) ont été traitées de manière présomptive pour le paludisme et 214 (17 %) ont été orientées vers un spécialiste pour un test de la maladie ; seuls 13 (6 %) ont été enregistrés comme positifs au *P. falciparum* mais 96 (48 %) des 201 cas de tests négatifs ont quand même reçu un traitement contre le paludisme. Dans un modèle de régression logistique, les adultes (RC 3,86, $P < 0,01$), un épisode de fièvre (RC 1,72, $P = 0,03$) et un trajet plus long pour se rendre à la clinique (RC 1,77 par heure de trajet, $P < 0,01$) étaient des facteurs prédictifs indépendants d'une demande de test du paludisme. Seul un épisode de toux a permis de prévoir (négativement) la prescription d'un médicament antipaludéen avec un résultat de test négatif (RC 0,44, $P < 0,01$). La sensibilité et la spécificité des résultats des tests à l'hôpital étaient de 50 et 96 % respectivement.

Conclusion : les avancées en termes de ciblage des médicaments antipaludéens dans les secteurs à faible transmission de la maladie peuvent dépendre d'un usage systématique de la microscopie et de l'empressement des personnels de santé à être guidés par les résultats de dépistage négatifs. D'autres études sont nécessaires pour déterminer comment ces avancées peuvent être faites.

Contexte

En Tanzanie, comme dans un certain nombre de pays africains, les traitements antipaludéens existants (sulfadoxine-pyriméthamine, SP) sont en train d'être remplacés par la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (ACT) comme traitement de première intention pour les cas de paludisme non grave.

Néanmoins, son coût étant de 5 à 10 supérieur à celui de la SP, son lancement doit coïncider avec un examen urgent des pratiques en matière de dépistage et de traitement, qui ont évolué depuis de nombreuses années pour conduire à des médicaments antipaludéens peu onéreux et sans danger [1-3].

En l'absence d'accès à la microscopie, le dépistage présomptif du paludisme (fièvre sans aucune autre cause évidente) est largement pratiqué et entraîne un grand usage inutile de médicaments antipaludéens, tout particulièrement dans les régions de faible transmission, et chez les enfants plus âgés et les adultes dans les secteurs endémiques [4]. La microscopie représente l'avenir mais pour l'instant son impact est peu important, car les personnels de santé prescrivent fréquemment des médicaments antipaludéens même en cas de résultat négatif [5]. Des rapports anecdotiques suggèrent également que de nombreux patients sont traités contre le paludisme de manière présomptive même lorsque la microscopie est disponible, et on ne sait pas clairement si des tests sont nécessaires pour confirmer ou exclure un paludisme, ou si la demande du patient ou sa capacité à payer le test influence aussi la décision de le réaliser. Peu d'études ont abordé ces questions, tout particulièrement dans les environnements où la transmission est faible, alors qu'environ un tiers de la population africaine vit dans ces régions [6]. Cette étude a donc été menée dans le service de consultation externe d'un hôpital de district dans une région de faible transmission en Tanzanie, afin de mieux comprendre pourquoi un test du paludisme est demandé et en quoi les résultats orientent le traitement.

Méthodes

Le secteur d'étude

La ville de Njombe (42 332 habitants) est située dans les montagnes du sud de la Tanzanie à une altitude entre 1 800 et 1 920 m, et avec une saison des pluies entre novembre et mai. L'activité économique dans la région consiste en l'agriculture de subsistance, avec notamment la culture commerciale de pyrèthre et de café.

L'initiative « Évaluation du risque que représente le paludisme en Afrique » (qui utilise des estimations des précipitations et de la température) définit le niveau de la transmission du *P. falciparum* dans la région de Njombe comme « instable ou absente » [7]. Une enquête menée auprès de 100 enfants consécutifs de moins de 15 ans qui attendaient une consultation médicale à l'hôpital de Njombe en juillet 2004 a démontré que seuls 4 % étaient positifs au *P. falciparum* [8].

L'hôpital du district de Njombe sert la population de la ville et des villages environnants, dont la plupart sont servis par une officine sans microscopie du paludisme. Selon les données recueillies en 2003, on dénombrait 53 546 consultations de patients externes, dont 19 812 (37 %) ont conduit à un diagnostic de paludisme ; 10 165 tests sanguins ont été examinés au laboratoire de l'hôpital par 4 membres du personnel qualifiés et 2 assistants non qualifiés. Le nombre moyen de tests/jour de travail/lecteur était de 10,6 (écart-type 2,0). Les tests du paludisme étaient facturés à environ 0,2 \$ pour les patients de plus de 5 ans.

Recueil des données cliniques et sociales

Tous les patients sortant d'une consultation médicale au cours d'une période de trois semaines et auxquels on avait prescrit un traitement antipaludéen ou qui avait fait une demande de test du paludisme

ont été identifiés. Après les procédures de consentement, les données ont été recueillies sur l'âge, le sexe, le village de résidence, la distance et le temps de trajet jusqu'à la clinique et la présence dans les 2 jours précédents de toux, de fièvre, de vomissements ou de diarrhée, de « douleurs corporelles », ou tout autre symptôme. Des indicateurs possibles du statut socio-économique ont été identifiés au cours d'entretiens au niveau local et grâce à l'opinion de chercheurs en Tanzanie. Des données sur 8 éléments (présence dans le ménage d'une voiture, d'une moto, d'un vélo, d'une radio, d'un téléphone portable, d'une télévision, d'un réfrigérateur et d'une moustiquaire quelle qu'elle soit) ont été analysées et mises en corrélation ; les ménages possédant un vélo ou une moustiquaire ont été écartés en raison d'une mauvaise corrélation et les autres facteurs présentaient un taux de corrélation élevé ($\alpha = 0,77$) et ont été additionnés pour produire un score socio-économique.

Les patients ont été identifiés en sortant de leur consultation et tout changement apporté à leur traitement a été noté. Un patient qui semblait trop malade pour participer a été renvoyé vers le personnel médical de la clinique et n'a pas été inclus dans l'étude.

Les données ont été recueillies par des assistants de recherche recrutés au niveau local, et qui ne faisaient pas partie du personnel hospitalier.

Recueil des données de laboratoire

Les résultats des tests sanguins ont été suivis à la fin de chaque journée et enregistrés sur le registre du laboratoire, mais il était impossible de déterminer si des erreurs de transcription s'étaient produites. Les tests sanguins effectués dans le laboratoire de l'hôpital ont été colorés avec du Giemsa et 50 champs à film épais et haute puissance ont été examinés avant d'affirmer qu'un test était négatif, sans aucun système de compte-rendu des densités de parasite. Tous les tests sanguins de la clinique ont été identifiés avec le numéro du patient dans l'étude et conservés pour une lecture ultérieure en recherche, où le nombre de parasites asexués de *P. falciparum* pour 200 leucocytes a été compté sur des frottis sanguins épais colorés au Giemsa. Un test était considéré comme négatif seulement après balayage de 100 champs à haute puissance. Tous les tests ont été lus deux fois indépendamment avec une troisième lecture en cas de désaccord, et le résultat majoritaire était considéré comme définitif.

Approbation éthique et gestion des données

Le consentement verbal du personnel en charge des patients externes et l'accord écrit des patients a été obtenu dans tous les cas. L'approbation morale pour l'étude a été obtenue auprès des comités de révision du Centre médical chrétien de Kilimandjaro (Tanzanie) et de l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres.

Les données ont été saisies en double dans Access (Microsoft Corporation, Redmond, Washington) et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide de STATA 8 (Stata Corporation, College Station, Texas).

Tableau 2 : Modèle de régression logistique* des facteurs influant sur la décision de demander un test du paludisme.

	Traitement antipaludéen sans demande de test (n = 132)	Demande de test (n = 214)	RC initial ajusté	P	RC final ajusté	P
Âge 15 ans ou plus, n (%)	47 (36 %)	139 (65 %)	4,03	<0,01	3,86	<0,01
Homme (%)	58 (44 %)	78 (37%)	1,01	0,16		
Distance depuis le village/km [†] : moyenne (IQR) [‡]	5 (5–25) kms	10 (5–25) kms	1,02	0,78		
Temps de trajet jusqu'à la clinique en heures : moyenne (IQR)	1 (1–2) h	2 (1–2) h	1,95	<0,01	1,77	<0,01
Score socioéconomique [§] : moyenne	0,97	1,05	1,16	0,26		
Nombre de jours de maladie : moyenne (IQR)	3 (2–4) jours	4 (3–7) jours	0,97	0,15		
Traitement antipaludéen pris dans les 48 heures précédentes : n (%)	3 (2,3 %)	8 (3,8 %)	0,90	0,89		
Fièvre dans les 48 heures précédentes : n (%)	85 (64 %)	149 (70 %)	2,23	0,03	1,72	0,03
« Douleur corporelle » dans les 48 heures précédentes n (%)	92 (70 %)	168 (79%)	1,06	0,84		
Toux dans les 48 heures précédentes (%)	71 (54 %)	97 (46 %)	0,93	0,79		
Diarrhées ou vomissements dans les 48 heures précédentes : n (%)	55 (43 %)	82 (38 %)	0,87	0,60		
Autre symptôme dans les 48 heures précédentes : n (%)	33 (25 %)	46 (22%)	0,66	0,18		

*Modèle de régression logistique avec variable dépendante = test demandé (1) ou non demandé (0), variables indépendantes dans le modèle : âgé de 15 ans ou plus, score socio-économique, distance depuis le village, temps de trajet jusqu'à la clinique en heures, nombre de jours de maladie, utilisation d'un médicament antipaludéen dans les 48 heures précédant la consultation, un épisode signalé dans les 48 heures précédentes de fièvre, douleurs corporelles, toux, diarrhée ou vomissements ou « autre » symptôme (non précisé). Les variables ont été éliminées de manière régressive si $p \geq 0,1$. Toutes les variables binaires utilisaient la réponse négative comme rapport initial (c.-à-d. RC = 1).

[†]Distance estimée entre le service des consultations externes de l'hôpital et le village de résidence.

[‡]IQR = Écart interquartile

[§]Le score socio-économique a été dérivé à partir de l'analyse des principaux éléments de possession du ménage : voiture, moto, radio, téléphone portable, télévision, ou réfrigérateur.

Résultats

Cas de l'étude, résultats des tests et traitement administré

Au cours de la période de trois semaines de l'étude, on a dénombré 1 273 visites de patients externes, dont 240 (19 %) étaient traités pour un paludisme. (Figure) Parmi les 346 patients qui ont été recrutés à l'étude, environ la moitié (160, 46 %) avaient moins de 15 ans. Les femmes étaient prédominantes chez les 186 patients de plus de 15 ans (129, 69 %).

Un test sanguin a été demandé pour 214 patients et un résultat de test en laboratoire hospitalier a été enregistré pour chacun d'entre eux. Treize (6 %) d'entre eux ont été enregistrés comme positifs par le laboratoire de l'hôpital pour les parasites asexués *P. falciparum* et 35 cas supplémentaires (16 %) ont été signalés comme positifs pour les gamétocytes *P. falciparum*. Aucune autre espèce *Plasmodium* n'a été signalée. Douze (92 %) des cas enregistrés comme positifs pour les parasites asexués ont été traités avec un médicament antipaludéen. Trente-trois (94 %) des 35 patients avec une gamétocytémie signalée par le laboratoire de l'hôpital ont également été traités avec un médicament antipaludéen et tous ont été enregistrés comme négatifs pour les parasites asexués. Les gamétocytes n'étant à l'origine d'aucune maladie humaine, ces cas ont été classés comme 'test négatif'.

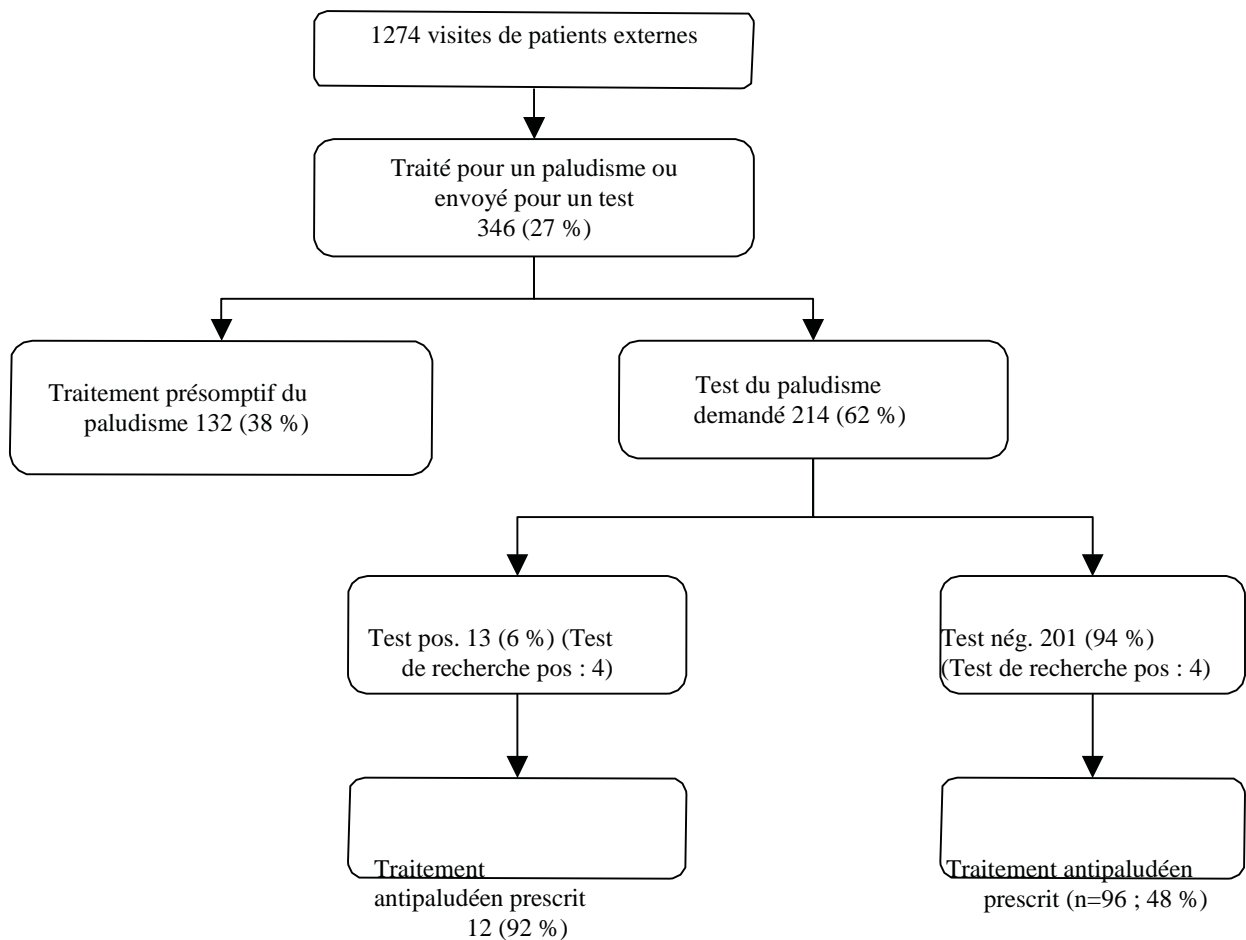
La sensibilité et la spécificité des résultats des tests à l'hôpital pour la parasitémie asexuelle (en utilisant le résultat du test de recherche comme référence) étaient de 50 % (IC 95 % 43-57) et 96 % (IC 95 % 93-98) respectivement, et les valeurs prédictives positives et négatives étaient 31 % (IC 95 % 26-37) et 98 % (IC 95 %– 100) respectivement. Cinq tests ont été jugés illisibles

(tous ont été enregistrés comme négatifs par le laboratoire de l'hôpital). Les densités du parasite asexué *P. falciparum* des 8 résultats de test de recherche positif étaient de 2 à <2 000/μl, 2 à 2 000–4 999/μl, et 4 à >5 000/μl. Les résultats des tests de recherche ont identifié seulement 3 cas positifs pour les gamétocytes, dont 2 ont été signalés comme négatif par le laboratoire de l'hôpital.

Facteurs associés aux demandes de test sanguin et aux décisions de traitement

Dans un modèle de régression logistique, la demande d'un test du paludisme (par rapport au traitement présomptif sans demande de test) a été prévue indépendamment en fonction de si le sujet était âgé de 15 ans ou plus (RC 3,86, $P < 0,01$), si de la fièvre avait été signalée dans les 48 heures précédentes (RC 1,72, $P = 0,03$) et s'il y avait un temps de trajet plus long jusqu'à la clinique (augmentation de 77 % dans les rapports par heure de trajet, $P < 0,01$) La demande d'un test du paludisme n'était pas associée de manière significative au score socio-économique ($P = 0,26$). (Tableau 2).

Parmi les 201 patients dont le test a été signalé comme négatif, 44 (22 %) ont été traités uniquement avec un médicament antipaludéen, 52 (26 %) avec un antipaludéen et un antibiotique, 68 (34 %) avec un antibiotique uniquement, et 37 (18 %) avec ni l'un ni l'autre. Ainsi, dans l'ensemble 96 (48 %) des patients dont le test était enregistré comme négatif ont été traités avec un médicament antipaludéen et parmi eux 29 (30 %) n'ont signalé aucun épisode de fièvre dans les 48 heures précédentes. De la même manière, 47 (36 %) des personnes précédemment traités de manière présomptive pour un paludisme ont également démenti avoir eu de la fièvre dans les 48 heures précédentes.

**Figure 1**

Nombre de cas dans l'étude pour chaque résultat de test du paludisme et traitement donné.

Un modèle de régression logistique utilisant les facteurs énumérés dans le tableau 2 a été employé pour déterminer une association avec la prescription (par rapport à la non prescription) d'un traitement antipaludéen lorsque le résultat du test à l'hôpital était enregistré comme négatif ; le seul facteur considéré comme indépendamment prédictif était une association négative avec un épisode de toux dans les 48 heures précédentes (RC 0,44, $P < 0,01$). En utilisant les mêmes variables pour tester les probabilités de se voir prescrire un antipaludéen indépendamment du fait qu'un test du paludisme soit demandé ou non, seul le fait d'avoir moins de 15 ans était un facteur prédictif indépendant (RC 2,25, $p < 0,01$).

Discussion

Dans cette étude, près de 20 % de tous les patients externes ont été diagnostiqués et traités pour un paludisme, et les données de routine ont indiqué que cette proportion était pratiquement de 40 % l'année précédente, suggérant une influence peut-être modératrice de l'étude elle-même. Un test sanguin n'a pas été recueilli auprès des cas traités de manière présomptive par crainte d'influencer la pratique clinique, mais même si deux fois plus étaient positifs par rapport à

ceux qui ont été envoyés pour un test du paludisme, bien plus de 90 % des cas traités ne souffraient pas de la maladie, ce qui est une conclusion conforme à d'autres études [4,9]. Hay et al. ont estimé que plus d'un tiers de la population des pays endémiques du paludisme en Afrique vivent en-dessous des niveaux de transmission faible ou favorisant une épidémie de paludisme [6] et, même si les données qui permettraient de faire une extrapolation détaillée sont insuffisantes, il semble vraisemblable qu'une proportion substantielle de traitements antipaludéens évitables en Afrique soit prodiguée dans ces environnements.

Les personnels de santé ont fait preuve d'une confiance démesurée quant à leur capacité à faire un diagnostic clinique du paludisme. Ainsi, comme cela serait raisonnable dans un secteur où la transmission est forte, les enfants ont tendance à faire l'objet d'un traitement présomptif. L'absence de demande d'un test sanguin ne semblait pas justifiée par une charge de travail trop importante (même si elle peut être un facteur dans de nombreux environnements) et aucune donnée concernant l'influence des temps d'attente sur la demande de test n'a été recueillie. Cependant, si un test sanguin est demandé, il est logique de s'attendre à ce que le résultat oriente les décisions de traitement mais pratiquement la moitié des sujets avec un

Tableau 1 : Nombre total de visites de patients externes pendant la période de 21 jours de l'étude conformément au diagnostic primaire.

Dépistage	*Âge <5 ans	Âge 5 ans et plus	Total
Infection respiratoire aiguë	184 (40 %)	174 (21 %)	358 (28 %)
Paludisme	96 (21 %)	144 (18 %)	240 (19 %)
Diarrhée	58 (13 %)	59 (7 %)	117 (9 %)
Infection cutanée	23 (5 %)	21 (3 %)	44 (3 %)
Ver parasite	17 (4 %)	9 (1 %)	26 (2 %)
Otite	7 (2 %)	7 (1 %)	14 (1 %)
Infection urinaire	3 (1 %)	11 (1 %)	14 (1 %)
Anémie	2 (0,4 %)	10 (1 %)	12 (1 %)
Autre	70 (15 %)	378 (46 %)	448 (35 %)
Total	460	813	1 273

*Tranches d'âge déterminées par compte-rendu de routine des visites de patients externes conformément aux directives du Ministère de la santé.

résultat négatif ont été traitées avec un antipaludéen quoi qu'il en soit. Le résultat du test peut être remis en cause en cas de forte suspicion clinique de paludisme (même si dans ce cas on pourrait se poser la question, pourquoi demander un test ?) mais 30 % des cas de tests négatifs traités pour un paludisme n'ont signalé aucun épisode récent de fièvre. Une fois la demande faite, il n'était pas clair si les résultats d'un test servaient à confirmer ou écarter le paludisme ; alors que les enfants étaient pratiquement 4 fois moins susceptibles de faire l'objet d'un test que les adultes, ceux pour qui c'était le cas étaient plus susceptibles d'avoir signalé un épisode récent de fièvre que ceux traités de manière présomptive.

Nos résultats suggèrent que les tests du paludisme en clinique peuvent avoir un rôle social ou rituel. Dans cette étude, une demande de test était plus probable si les patients avaient effectué un long trajet (ce qui indique la motivation du patient à se rendre dans un établissement où la microscopie était disponible), même s'il n'y avait aucune association avec le statut socio-économique suggérant que le coût du test ne joue pas un rôle important. Pour les personnels de santé, le paludisme représente à l'évidence un diagnostic pratique et acceptable pour une maladie non spécifique, alors que non seulement on ne dispose que de peu d'éléments en ce sens, et que de plus on ne sait pas si le phénomène vient plus des patients ou des personnels de santé.

Le dépistage présomptif du paludisme est une stratégie efficace pour augmenter la portée des antipaludéens dans des secteurs de forte transmission où la maladie est répandue, le risque de progression vers le paludisme grave élevé, et le matériel de dépistage insuffisant. Dans des secteurs de faible transmission, un dépistage présomptif est bien plus difficile à justifier. Les directives actuelles pour le paludisme en Tanzanie [10] ne varient pas en fonction de l'intensité de transmission (même si la version la plus récente fait la distinction entre les moins et les plus de 5 ans) mais en raison du coût des ACT, il semble évident que dans les secteurs de faible transmission, les traitements antipaludéens doivent dans la mesure du possible être limités aux cas avérés d'un point de vue parasitologique [1]. Cette approche aura des avantages supplémentaires car les patients ont de meilleures chances d'être traités pour la cause réelle de leur maladie et la production de

données systématiques plus fiables peut contribuer à un meilleur plan de santé, ainsi que permettre de mettre en garde plus tôt en cas d'épidémie. Comment faire en sorte que les personnels de santé respectent les résultats des tests négatifs ? Dans un hôpital universitaire, cela s'est avéré possible chez les patients de plus de 5 ans [11] mais nous n'avons connaissance d'aucun autre cas où cela s'est produit dans des environnements moins surveillés, c'est-à-dire ceux où sont examinés la majorité de patients. Des directives nationales claires, de meilleures normes de laboratoire et RDT jouent un rôle, mais il est illusoire de penser qu'elles auront un impact majeur si on ignore les habitudes en matière de prescription et les attentes des patients, des sujets sur lesquels on n'a actuellement peu d'informations précises.

La précision de la lecture des tests dans cette étude était faible même si la valeur prédictive négative (qui dépend de la prévalence) était encore supérieure à 95 %, ce qui signifie que ne pas donner un traitement antipaludéen en cas de test négatif était très probablement la bonne décision. Néanmoins, il est urgent d'améliorer les normes de laboratoire ; Bates et al. [12] ont montré qu'on peut y parvenir avec un système relativement simple de contrôle qualité, et d'autres d'améliorations sont possibles si le personnel de laboratoire constatent que leurs résultats influencent véritablement les décisions cliniques.

Conclusion :

Réduire la surconsommation de médicaments antipaludéens est un défi important et complexe. Les critères utilisés pour demander un test du paludisme sont contradictoires, et lorsqu'il est réalisé les résultats négatifs sont ignorés. Si les RDT sont lancés à grande échelle en Afrique, des questions semblables seront posées, quant à un usage cohérent, au contrôle qualité et à l'utilisation des résultats.

Contributions des auteurs

HR et CD ont élaboré l'étude et ont rédigé le manuscrit. JR a coordonné le recueil des données et OM les a analysées ; JR et OM ont formulé des commentaires critiques sur le manuscrit.

Remerciements

Nous aimerions remercier les patients et le personnel de l'hôpital du district de Njombe de leur coopération au cours de l'étude. Alutu Masokoto, Edwin Nyale, Hatibu Athumani et Edward Sambu ont examiné les tests de recherche.

L'étude a été menée dans le cadre du Programme conjoint de lutte contre le paludisme (JMP), une collaboration entre le Centre médical chrétien de Kilimandjaro, l'Institut pour la recherche médicale en Tanzanie, l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres et l'université de Copenhague.

Références

1. Agnamey P, Brasseur P, Cisse M, Gaye O, Dumoulin J, Rigal J, Taylor WR, Olliaro P: **Economic evaluation of a policy change from single-agent treatment for suspected malaria to artesunate-amodiaquine for microscopically confirmed uncomplicated falciparum malaria in the Oussouye District of south-western Senegal.** *Trop Med Int Health* 2005, **10(9)**:926-933.
2. Barnish G, Bates I, Iboru J: **Newer drug combinations for malaria.** *BMJ* 2004, **328(7455)**:1511-1512.
3. Whitty CJ, Allan R, Wiseman V, Ochola S, Nakyanzi-Mugisha MV, Vonhm B, Mwita M, Miaka C, Oloo A, Premji Z, Burgess C, Mutabingwa TK: **Averting a malaria disaster in Africa--where does the buck stop?** *Bull World Health Organ* 2004, **82(5)**:381-384.
4. Amexo M, Tolhurst R, Barnish G, Bates I: **Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable.** *Lancet* 2004, **364(9448)**:1896-1898.
5. Barat L, Chipipa J, Kolczak M, Sukwa T: **Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia?** *AmJTropMedHyg* 1999, **60(6)**:1024-1030.
6. Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Atkinson PM, Snow RW: **Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa.** *Nat Rev Microbiol* 2005, **3(1)**:81-90.
7. MARA: **Malaria risk in Africa.** [<http://www.mara.org.za/>].
8. Molteni F: **Internal Report on the use of Paracheck rapid diagnostic tests in the diagnosis of P.falciparum malaria.** National Malaria Control Programme, United Republic of Tanzania; 2004.
9. Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B: **Use of clinical algorithms for diagnosing malaria.** *Trop Med Int Health* 2002, **7(1)**:45-52.
10. MinistryofHealthTanzania: **National Guidelines for Malaria Diagnosis and Treatment. Volume 1.** 1st edition. Ministry of Health, United Republic of Tanzania, National Malaria Control Programme; 2000:p.41.
11. Jonkman A, Chibwe RA, Khoromana CO, Liabunya UL, Chaponda ME, Kandiero GE, Molyneux ME, Taylor TE: **Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi.** *BullWorld Health Organ* 1995, **73(2)**:223-227.
12. Bates I, Bekoe V, Asamoah-Adu A: **Improving the accuracy of malaria-related laboratory tests in Ghana.** *Malar J* 2004, **3(1)**:38.

Publiez avec **BioMed Central** et tous les scientifiques peuvent consulter gratuitement vos travaux.

« BioMed Central sera l'évolution la plus importante pour la diffusion des résultats issus de la recherche biomédicale dans notre génération. »

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Vos articles de recherche seront :

- disponibles gratuitement pour l'intégralité de la communauté biomédicale
- évalués par des pairs et publiés immédiatement après acceptation
- cités dans PubMed et archivés sur PubMed Central
- à vous — vous conservez les droits d'auteur

Soumettez votre manuscrit ici :
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



Téléchargé sur bmj.com le 14 avril 2009

BMJ

Tests de dépistage rapides comparés à la microscopie du paludisme pour guider le traitement des états fébriles chez les patients externes en Tanzanie : essai randomisé

Hugh Reyburn, Hilda Mbakilwa, Rose Mwangi, Ombeni Mwerinde, Raimos Olomi, Chris Drakeley and Christopher J M Whitty

BMJ 2007;334:403 ; publié pour la première fois en ligne le 26 janvier 2007 ; doi:10.1136/bmj.39073.496829.AE

Les informations et services mis à jour sont consultables sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403>

Ils comprennent :

Références

Cet article cite 25 articles, dont 5 peuvent être consultés gratuitement sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403#BIBL>

17 articles en ligne cités dans cet article peuvent être consultés sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403#otherarticles>

Réponses rapides

4 réponses rapides ont été postées sur cet article, vous pouvez les consulter sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/334/7590/403#responses>

Service d'alerte e-mail

Vous pouvez répondre à cet article à :
<http://bmj.com/cgi/eletter-submit/334/7590/403>

Recevez des alertes e-mail gratuites lorsque de nouveaux articles citent cet article - inscrivez-vous dans la case en haut à gauche de cet article

Recueils d'articles sur un sujet

Des articles sur des sujets similaires peuvent être consultés dans les recueils suivants :

[Maladies infectieuses](#) (7503 articles)
[Tests de dépistage clinique](#) (3553 articles)

Remarques

Pour demander des autorisations, allez à :
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

Pour commander des réimpressions, allez à :
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

Pour s'abonner à *BMJ*, allez à :
<http://resources.bmj.com/bmj/subscribers>

Tests de dépistage rapides comparés à la microscopie du paludisme pour guider le traitement des états fébriles chez les patients externes en Tanzanie : essai randomisé

Hugh Reyburn, chargés externes en Tanzanie¹, Hilda Mbakilwa, agent hospitalier,² Rose Mwangi, sociologue,³ Ombeni Mwerinde, biostatisticien et gestionnaire des données du projet,³ Raimos Olomi, professeur en patistoci,⁴ Chris Drakeley, chargé d'enseignement et chef de projet scientifique,¹ Christopher J M Whitty, professeur en santé internationale et coordinateur du projet¹

¹Service des maladies infectieuses et tropicales, École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, Londres WC1E 7HT, et Programme conjoint de lutte contre le paludisme, Moshi, Tanzanie

²Programme conjoint de lutte contre le paludisme, Moshi, Tanzanie

³Centre médical chrétien de Kilimandjaro, Moshi, Tanzanie, et Programme conjoint de lutte contre le paludisme, Moshi, Tanzanie

⁴Centre médical chrétien de Kilimandjaro, Moshi, Tanzanie

Correspondance à adresser à : H Reyburn, Programme conjoint de lutte contre le paludisme, BP 2228, KCMC, Moshi, Tanzanie hugh.reyburn@lshtm.ac.uk

doi:10.1136/bmj.39073.496829.AE

EXTRAIT

Objectif Comparer les tests de dépistage rapide (RDT) du paludisme à la microscopie de routine pour l'orientation des décisions de traitement chez les patients fébriles.

Conception Essai randomisé.

Environnement Services de consultation externe au nord-est de la Tanzanie avec des niveaux variables de transmission du paludisme.

Participants 2416 patients pour lesquels un test du paludisme a été demandé.

Intervention Le personnel a reçu une formation aux tests de dépistage rapide ; les patients envoyés pour des tests du paludisme ont été randomisés pour le test de dépistage rapide ou la microscopie de routine. Principal indicateur de résultat Proportion de patients avec un test négatif auxquels on a prescrit un médicament antipaludéen.

Résultats Parmi les 7 589 patients examinés, 2425 (32 %) ont fait l'objet d'une demande de test du paludisme. Parmi les 1 204 patients randomisés pour la microscopie, 1 030 (86 %) avaient un test de paludisme négatif, et 523 (51 %) d'entre eux ont été traités avec un médicament antipaludéen. Parmi les 1 193 patients randomisés pour le test de dépistage rapide, 1 005 (84 %) avaient un test négatif ; et 540 (54 %) d'entre eux avaient été traités pour le paludisme (rapport des cotes 1,13, intervalle de confiance à 95 % 0,95 à 1,34 ; P=0,18). Les enfants de moins de 5 ans avec des tests de dépistage rapide négatifs avaient plus de chances de se voir prescrire un médicament antipaludéen que ceux avec des tests négatifs (P=0,003). Les patients présentant un test négatif quelle que soit la méthode avaient plus de chances de se voir prescrire un antibiotique (rapport des cotes 6,42, 4,72 à 8,75 ; P<0,001). Plus de 90 % de prescriptions de médicaments antipaludéens dans les environnements où la transmission est faible ou modérée concernaient les patients pour lesquels un test demandé par un clinicien était négatif pour le paludisme.

Conclusions Même si de nombreux cas de paludisme sont omis en dehors du secteur formel, cette maladie y est tout de même largement surdiagnostiquée, ce qui est une menace pour la durabilité du lancement du traitement de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. De plus, des maladies bactériennes traitables sont susceptibles d'être ignorées. L'utilisation

des tests de dépistage rapide, accompagnée d'une formation de base du personnel clinique, n'a en soi mené à aucune réduction du surtraitement du paludisme. Les interventions visant à améliorer la prise en charge par les cliniciens des états fébriles sont essentielles mais ne seront pas faciles à mettre en œuvre.

Enregistrement de l'essai Essais cliniques NCT00146796.

INTRODUCTION

Le paludisme est le diagnostic le plus fréquent dans la plupart des pays d'Afrique,¹ mais la précision du diagnostic clinique est limitée par la faible spécificité des symptômes et des signes de cette maladie.²⁻⁴ Un traitement antipaludéen présomptif pour un cas de fièvre, sans aucune autre cause évidente, est très souvent administré, et les études suggèrent que cela mène à une surconsommation des médicaments antipaludéens à travers l'Afrique.⁵⁻⁹ Ce surdiagnostic du paludisme dans le secteur officiel de la santé coïncide avec le sous-diagnostic de la maladie au sein de la communauté. La conséquence est que des antipaludéens sont donnés à des personnes qui n'en ont pas besoin et ne sont pas donnés à des enfants qui sont dans le cas inverse.

Avec la croissance de la résistance aux médicaments antipaludéens plus anciens, des traitements plus récents mais plus onéreux doivent être employés, et la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine est désormais lancée dans la plupart des pays d'Afrique.¹⁰

¹¹ Le coût de ces médicaments – jusqu'à 10 fois supérieur à celui des traitements actuels – est leur principale contrainte, et leur mise à disposition aux personnes qui en ont besoin dépendra donc principalement des subventions.¹² Cette solution pourrait donc ne pas être durable si la plupart des médicaments antipaludéens continuent à être prescrits à des patients ne souffrant pas de paludisme. Si les patients atteints d'une maladie bactérienne, qui sont une cause importante de mortalité évitable chez les enfants en Afrique,^{13 14} sont considérés comme des cas de paludisme, il est possible qu'ils ne reçoivent pas le traitement approprié.⁸ Améliorer le dépistage des états fébriles graves afin que les médicaments antipaludéens soient mieux ciblés vers les patients qui en ont besoin, ainsi que le diagnostic des autres patients est donc une priorité de santé publique en Afrique.

Les tests de dépistage rapide peuvent être un formidable outil pour améliorer le dépistage du paludisme.^{15 16} Plusieurs tests disponibles dans le commerce sont sensibles, spécifiques, et stables dans les conditions de fonctionnement.¹⁷ Même si la microscopie reste la référence pour le dépistage du paludisme, sa précision dans les conditions de fonctionnement en Afrique est souvent basse, et les cliniciens en sont conscients.⁴ Les résultats des tests de dépistage rapide sont disponibles dans un délai court, moins exposés au risque théorique de faux négatif dû au piégeage de parasites, et visibles pour le prescripteur et le patient. Ils peuvent donc entraîner une meilleure adhésion aux résultats du test. Les données initiales indiquent que la rentabilité des tests de dépistage rapide est raisonnable à une époque où les traitements comme la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine sont plus chers, et leur utilisation pourrait permettre des économies importantes, tout particulièrement dans les régions de faible transmission.¹⁸ Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme dans plusieurs pays, notamment la Tanzanie, envisagent donc d'intégrer les tests de dépistage rapide au système officiel de santé, dans le cadre du lancement de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. Même si les études de la performance technique des tests de dépistage rapide (sensibilité, spécificité, et stabilité) sont bien avancées, aucune d'entre elles n'a étudié si leur utilisation mène réellement à un changement des pratiques de prescription par rapport aux méthodes de dépistage actuelles, ce qui est fondamental pour savoir si leur lancement sera efficace et rentable. Nous avons prévu de comparer les tests de dépistage rapide à la microscopie de routine en termes d'orientation des décisions de traitement pour les patients fébriles, dans les services de consultation externe au nord-est de la Tanzanie.

MÉTHODES

Nous avons mené services de consultation externe autypes désignés par le gouvernement au nord-est de la Tanzanie, dans des régions où la transmission de *Plasmodium falciparum* est très faible, faible-moderée et élevée (<1, 1-10, et >100 piqûres infectées/personne/an). Nous avons planifié l'étude afin d'y inclure la saison où la transmission du paludisme est la plus élevée sur chaque site. Dans les régions de faible transmission, le paludisme est saisonnier, atteignant son maximum dans la période janvier mars ; alors que dans les secteurs de forte transmission, il est constant, avec un pic en juin-août.¹⁹ Comme c'est le cas dans la plupart des hôpitaux en Afrique australe, les soins ambulatoires dans les hôpitaux d'étude sont principalement prodigués par des agents hospitaliers disposant d'une formation clinique de trois ans.

Nous avons invité le personnel clinique à participer ; tous ont accepté et assisté à la formation, conçue pour être équivalente voire surpasser ce qui pourrait être fourni par un programme national de lutte contre le paludisme. La formation comprenait une discussion sur les tests de dépistage rapide, et plus particulièrement Paracheck (Orchid Pharmaceuticals), un test spécifique de *P falciparum* (protéine riche en histidine 2) recommandé par le programme national de lutte contre le paludisme en Tanzanie qui répond aux normes de l'Organisation mondiale de la santé pour le dépistage du paludisme, et qui coûte environ 0,7 \$ (0,4 ; 0,5 €) par test en Tanzanie.^{20 21} Les formateurs ont discuté des études montrant une sensibilité de 94-100 % et une spécificité de 89-100 % pour Paracheck et ont souligné les avantages des résultats de test visibles, moins susceptibles aux faux négatifs causés par le piégeage des parasites. Ils ont passé en revue les directives nationales tanzaniennes pour le dépistage et le traitement du paludisme, afin de souligner qu'en cas de test négatif il est nécessaire d'envisager un autre diagnostic.²¹

Les tests de dépistage du paludisme étaient gratuits pendant toute l'étude, que les patients y aient consenti ou

non. Avant l'essai, nous avons réalisé une étude d'observation initiale pour déterminer le modèle de dépistage de routine du paludisme. Nous avons inspecté les prescriptions de tous les patients après une consultation externe et leur avons demandé si un test du paludisme avait été demandé. Pour ceux qui avaient été envoyés pour une analyse, nous avons enregistré le résultat et la prescription qui s'en est suivie. Un test de référence a été réalisé en même temps que le test de routine.

Le critère d'inscription à l'essai principal était la décision d'un clinicien à demander un test du paludisme chez un patient quel que soit son âge. Les seuls patients exclus étaient ceux pour lesquels le clinicien avait spécifié la microscopie ou qui avaient été hospitalisés pour une maladie grave. Les patients ayant fait l'objet d'une demande d'un clinicien pour un test du paludisme ont été invités à participer. Si eux-mêmes ou leurs tuteurs légaux ont fourni un consentement éclairé, des antécédents normalisés ont été enregistrés, suivie d'une randomisation pour le test de dépistage rapide ou le test sanguin, par numéros générés de manière aléatoire par ordinateur par blocs de 10 ; les attributions insérées dans des enveloppes opaques ont été ouvertes devant le patient lors du recrutement. Tous les bordereaux devaient être attribués.

Le personnel de laboratoire à la clinique a réalisé les tests de dépistage rapide, a enregistré leur résultat, et a donné la bande du test au patient afin que le clinicien l'interprète indépendamment et l'enregistre lors de l'examen. Nous avons utilisé les résultats enregistrés par des cliniciens lors de l'analyse primaire de prescription. Les patients randomisés pour la microscopie ont été examinés conformément aux pratiques hospitalières habituelles, et les cliniciens ont été informés des résultats du test. Nous avons obtenu un test de référence en vue d'une double lecture ultérieure dans les deux groupes. Deux microscopistes expérimentés qui ne connaissaient pas l'attribution ont coloré les tests de référence au Giemsa et ont compté les parasites pour 200 globules blancs ; ils ont examiné 100 champs avant de déclarer les tests négatifs. Nous avons effectué une troisième lecture en cas de divergence et l'avons considéré comme le résultat final.

Le personnel de clinique disposant du résultat d'un test (test de dépistage rapide ou test d'hôpital) a passé en revue les patients de l'étude et a pris les décisions cliniques qui lui semblaient appropriées. Au départ des patients, le personnel d'étude a inspecté leurs prescriptions et les a archivées en les considérant comme un recueil objectif des décisions des cliniciens.

Calcul de la taille des échantillons

Nous avons conçu l'étude afin de détecter une réduction de la surprescription estimée à environ 45 % à 25 % dans le groupe des tests de dépistage rapide. Nous avons eu besoin de 128 cas avec des résultats de test négatifs dans chaque groupe pour détecter cette réduction avec une confiance de 95 % et une puissance de 90 %. En estimant qu'a une transmission élevée, modérée et faible, 40 %, 70 %, et 90 % des cas respectivement seraient des tests négatifs et en tenant compte d'un taux de 25 % de refus, nous avons eu besoin d'un total de 800, 457, et 356 cas dans les trois bandes de transmission. Pour ansmissla possible influence d'un site à l'autre d'une tendance de changement de la pratique dans le temps

à mesure que les personnels de santé se familiarisent au test de dépistage rapide, nous avons décidé de recruter 800 cas dans chaque site.

Analyse statistique

Nous avons saisi les données dans Microsoft Access et les avons analysées avec Stata version 9. Nous avons finalisé le plan analytique avant l'analyse. Le principal résultat de l'étude était la proportion de patients dans chaque groupe pour lesquels les cliniciens avaient demandé un test du paludisme, qui avaient reçu un résultat négatif, et qui avaient eu une prescription de médicament antipaludéen de toute façon. Nous avons calculé les rapports de cotes non ajustés puis les avons ajustés dans un modèle de régression logistique avec des facteurs de confusion potentiels prédéfinis d'âge,

Téléchargé sur bmj.com le 14 avril 2009

Tableau 1 |Caractéristiques initiales des patients randomisés pour le test sanguin ou le test de dépistage rapide. Les valeurs sont des nombres (pourcentages) sauf indication contraire

Caractéristique	Test sanguin (n=1204)	Test rapide (n=1193)
Moyenne (IQR) âge (ans)	11,4 (2-30)	7,3 (2-29)
Femmes	679 (56)	668 (56)
Fièvre dans les 48 heures précédentes	979 (81)	952 (80)
Toux dans les 48 heures précédentes	493 (41)	499 (42)
Traitement antipaludéen utilisé au préalable pour la maladie actuelle	66 (5,5)	66 (5,5)
Moins de huit années de scolarité*	888 (74)	876 (73)
Moins d'une heure de trajet pour se rendre à la clinique	698 (58)	685 (57)
Nombre de jours de maladie moyen (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)

IQR = Écart interquartile

*Patient ou mère du patient s'il est âgé de moins de 15 ans.

Tableau 2 |Patients avec un résultat de test négatif traité avec un antipaludéen par méthode de test et tranche d'âge, stratifiés par intensité de la transmission de *Plasmodium falciparum*

Tranche d'âge (années)	Test sanguin négatif		Test de dépistage rapide négatif		Valeur P*
	Nombre	Nombre ayant reçu un antipaludéen (%)	Nombre	Nombre ayant reçu un antipaludéen (%)	

Transmission faible

<5	185	116(63)	172	129(75)	0,013
5-15	38	17 (45)	35	18 (51)	0,568
Total	416	227 (55)	401	233 (58)	0,308

Transmission faible/modérée

<5	141	88 (62)	171	110 (64)	0,727
5-15	55	39 (71)	59	44 (75)	0,660
>15	171	103 (60)	156	88 (56)	0,484
Total	367	230 (63)	386	242 (63)	0,995

Transmission élevée

<5	88	20 (23)	78	32 (41)	0,012
5-15	29	14 (48)	25	9 (36)	0,364
>15	130	32 (25)	115	24 (21)	0,486
Total	247	66 (27)	218	65 (30)	0,459

Tous les sites

<5	414	224 (54)	421	271 (64)	0,003
5-15	122	70 (57)	119	71 (60)	0,719
>15	494	229 (46)	465	198 (43)	0,240
Total	1030	523 (51)	1005	540 (54)	0,182

*Signification statistique des associations dans chaque strate évaluée avec le modèle de régression logistique entièrement interactif, qui comprenait des interactions entre le traitement et les variables d'indicateur pour chaque strate en tant que covariables.

de site hospitalier, d'antécédents de fièvre, d'un antécédent de toux (utilisé comme un indicateur d'une cause possible de maladie non paludéenne), et de mise en grappes des sites d'étude. Nous avons effectué des analyses supplémentaires par site d'étude et tranche d'âge. Les résultats secondaires étaient la proportion de patients fébriles ayant reçu un antibiotique en fonction du résultat de test et les proportions de patients pour lesquels des médicaments antipaludéens étaient correctement prescrits, définis comme étant donnés aux patients avec des parasites du paludisme observés et non donnés à ceux sans parasites observés sur le test de recherche. Nous avons également employé la double lecture du test de recherche comme référence pour calculer la sensibilité et la spécificité du test de dépistage rapide et le test d'hôpital pour chaque site.

RÉSULTATS

Dans l'étude initiale d'un mois, 4081 consultations ont eu lieu ; 70 (1,7 %) d'entre elles ayant entraîné un traitement présomptif contre le paludisme, et 2011 (49,3 %) une

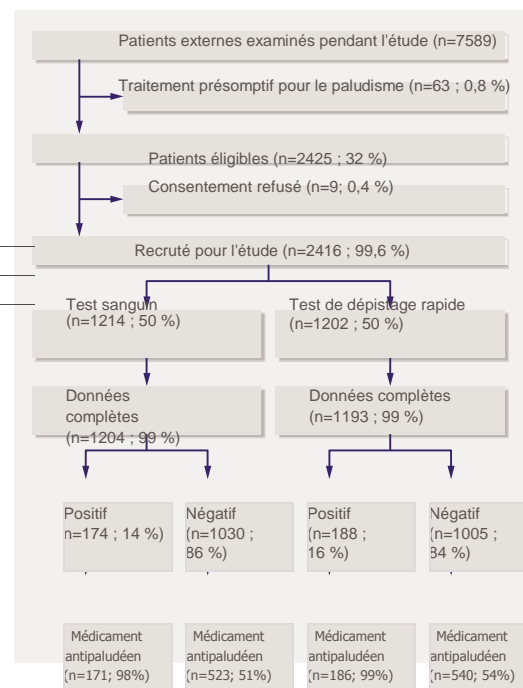


Fig 1 | Nombre total de visites à la clinique et de patients recrutés dans l'étude par résultat du test de dépistage du paludisme et traitement antipaludéen prescrit. Données manquantes de neuf patients randomisés pour le test de dépistage rapide (huit résultats manquants, un âge manquant) et 10 patients randomisés pour l'analyse de lame (neuf résultats de test manquants, un âge manquant)

demande de dépistage de la maladie. Pour 1813 (90,2 %), le test a été signalé comme négatif, et 962 (53,1 %) d'entre eux ont été traités pour un paludisme.

L'intervention a été menée de janvier à août 2005. Parmi 7589 consultations, 63 patients (0,8 %) ont été soignés de manière présomptive pour un paludisme et 2425 (32,0 %) ont été envoyés pour un test de du paludisme, parmi eux 2416 (99,6 %) ont consenti à participer et ont été randomisés pour le test de dépistage rapide ou le test sanguin (Figure 1). Les données étaient incomplètes chez 19 (0,8%) patients, et les résultats sont indiqués pour les 2397 cas restants.

Les caractéristiques des patients dans chaque groupe étaient semblables (Tableau 1).

Dans l'ensemble, 523/1030 (50,8 %) patients présentant un test d'hôpital négatif et 540/1005 (53,7 %) de patients présentant un test de dépistage rapide négatif ont reçu un médicament antipaludéen (rapport des cotes 1,13, intervalle de confiance à 95 % 0,95 1,34 ; P=0,18). Les tests de dépistage rapide n'ont montré aucun avantage dans l'un des environnements de transmission (Figure 2) ; le rapport des cotes était de 1,16 (0,88 à 1,52) sur le site de faible transmission, 1,00 (0,76 à 1,35) à transmission faible-modérée, et 1,17 (0,78 à 1,75) à transmission élevée. Nous avons déterminé une tendance pour un effet dû à l'âge : les enfants âgés de moins de 5 ans avaient plus de chances d'être traités avec un médicament antipaludéen si leur test de dépistage rapide était négatif que si c'était le cas avec un test de routine (Tableau 2). La proportion de patients au test négatif traités avec un médicament antipaludéen est resté constante tout au long de l'essai, qu'ils soient analysés par test sanguin (rapport des cotes 0,99 (0,95 1,05) par

semaine d'essai) ou par test de dépistage rapide (1,02 (0,97 à 1,07) par semaine).

page 3 sur 7

RECHERCHE

Téléchargé sur bmj.com le 14 avril 2009

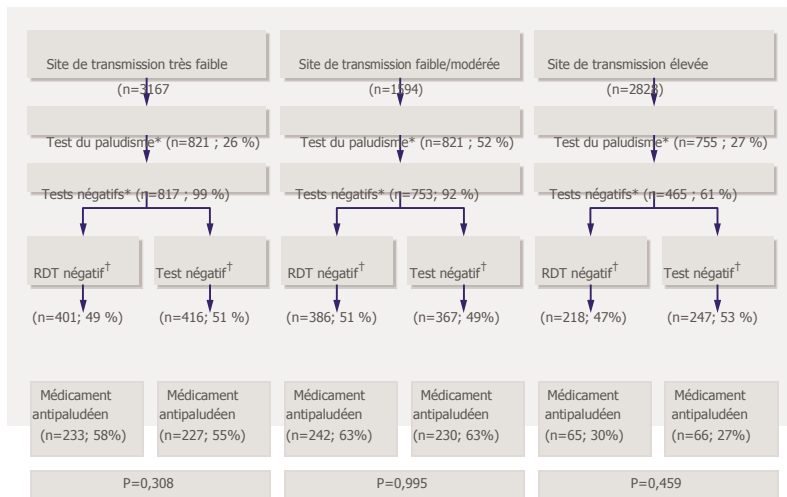


Figure 2 | Visites à la clinique, résultats du test du paludisme, et traitement antipaludéen prescrit sur chacun des sites d'étude. *Les données sont indiquées pour les cas où elles sont complètes ; 3, 3, et 13 cas avaient des données incomplètes sur les sites de transmission faible, faible-modérée et élevée. †Les résultats de test positif dans les hôpitaux où la transmission était faible, faible-modérée et élevée étaient : test de dépistage rapide 3, 15, et 168; test sanguin 1, 53, et 168. Tous les patients sauf cinq avec des résultats de test positif ont été traités avec un médicament antipaludéen ; la raison d'omission du traitement dans ces cinq cas n'est pas connue.

Nous avons utilisé un modèle logistique pour étudier les associations entre la présentation des caractéristiques et la prescription d'un médicament antipaludéen à un patient avec un résultat de test négatif. Les adultes et les patients avec des antécédents de fièvre dans les 48 heures précédentes avaient plus de chances de se voir prescrire un médicament antipaludéen malgré un test négatif ; nous n'avons trouvé aucune association significative avec le type de test utilisé (Tableau 3). Dans 203 cas sur 1063 (19,1 %) pour lesquels un traitement contre le paludisme a été donné avec un résultat de test négatif, le patient n'avait signalé aucun antécédent de fièvre. Des antibiotiques ont été prescrits à 51 patients sur 362 (14,1 %) dont le test du paludisme était positif et à 1044 sur 2035 (51,3 %) avec un test négatif (rapport des cotes 6,42, 4,72 à 8,75 ; $P < 0,001$) ; la différence était particulièrement marquée chez les enfants de moins de 5 ans (16,8, 11,3 à 25,1 ; $P < 0,001$) (Tableau 4). La prescription d'un antibiotique n'était pas influencée par la méthode de test : 525 patients sur 1030 (51,0 %) dont le test était négatif et 519 sur 1005 (51,6 %) dont le test de dépistage rapide était négatif se sont vus prescrire un antibiotique ($P = 0,76$), contre 308 sur 414 (74,4 %) et 310 sur 421 (73,6 %) chez les enfants de moins de 5 ans ($P = 0,80$).

Lorsque nous avons utilisé la double lecture des résultats des tests de recherche comme méthode de référence, 269

Tableau 3 | Cotes brutes et ajustées de prescription d'un médicament antipaludéen en présence d'un résultat de test négatif pour le paludisme

	Brut		Ajusté*	
	Rapport de cotes (IC)	Valeur P	Rapport de cotes	Valeur P
Test de dépistage				
Test sanguin	1		1	
Test rapide	1,13 (0,95 à 1,34)	0,182	1,11 (0,97 à 1,26)	0,128
Tranche d'âge (années)				
<5	1		1	
5-15	0,97 (0,72 à 1,30)	0,829	1,01 (0,44 à 2,33)	0,978
>15	0,55 (0,46 à 0,67)	<0,001	0,60 (0,38 à 0,94)	0,025
Intensité de la transmission				
Faible	1		1	
Faible/modéré	1,30 (1,07 à 1,60)	0,010	1,26 (1,20 à 1,31)	<0,001
Elevée	0,30 (0,24 à 0,39)	<0,001	0,28 (0,28 à 0,29)	<0,001
Fièvre dans les 48 heures précédentes				
Non	1		1	
Oui	1,37 (1,11 à 1,69)	0,004	1,56 (1,48 à 1,64)	<0,001
Toux dans les 48 heures précédentes				
Non	1		1	
Oui	1,07 (0,90 à 1,28)	0,330	1,06 (0,92 à 1,05)	0,330

Faible/modéré 1,30 (1,07 à 1,60) 0,010 1,26 (1,20 à 1,31) <0,001

Elevée 0,30 (0,24 à 0,39) <0,001 0,28 (0,28 à 0,29) <0,001

Fièvre dans les 48 heures précédentes

Non 1 1
Oui 1,37 (1,11 à 1,69) 0,004 1,56 (1,48 à 1,64) <0,001

sur patients 1420 (18,9 %) qui n'avaient pas vu prescrire un médicament antipaludéen

présentant des parasites de *P. falciparum*, et sur les sites de transmission faible et faible-modérée, cette proportion chutait à 20/1004 (2,0 %). Parmi les enfants de moins de 5 ans, 3 sur 99 (3,0 %) ayant fait l'objet d'un test de

*Modèle de régression logistique dans lequel la variable dépendante était la prescription d'un médicament antipaludéen avec un résultat de test du paludisme négatif (1) par rapport à sans antipaludéen (0) ; variables indépendantes telles que spécifiées dans le tableau. Les erreurs types pour les cotes ajustées représentent la mise en grappes au sein des sites d'étude.

dépistage rapide avait >2000 parasites asexués de *P. falciparum* / μ l sur le test de recherche et n'avait pas reçu de

médicament antipaludéen, contre 4/72 (5,6 %) dans le groupe des tests d'hôpital ($P=0,41$). Un médicament antipaludéen doit être prescrit lorsque des parasites sont présents sur le test de recherche et non prescrits dans le cas contraire. Conformément à cette définition, 616/1193 (51,6 %) des patients randomisés pour le test de dépistage rapide et 606/1204 (50,3 %) de ceux randomisés pour un test avaient fait l'objet d'une prescription correcte d'un médicament antipaludéen (rapport des cotes 1,05, 0,90 à 1,12; $P=0,524$). Nous avons comparé les résultats des tests d'hôpital et ceux des tests de dépistage rapide avec la double lecture des tests de recherche (Tableau 5). Les tests de dépistage rapide étaient généralement efficaces (sensibles et spécifiques) sur le terrain. Cependant, dans sept cas le résultat du test de dépistage rapide était négatif selon le prescripteur de la santé et l'assistant de laboratoire, mais le test de recherche était positif ; et dans cinq d'entre eux la densité des parasites *P. falciparum* était $>5000/L$. Dans deux cas, des espèces autres que *falciparum* ont été détectées. Les résultats des tests du laboratoire de l'hôpital étaient moins sensibles que les tests de dépistage rapide (71,3 % vs. 95,4 %), et 39 cas positifs de cas avec test de référence positif ont été enregistrés comme négatifs par le laboratoire de l'hôpital ; parmi eux 13 avaient une densité de parasites $>5000/L$. L'accord entre le personnel de santé et l'assistant de laboratoire quant à l'interprétation du résultat du test de dépistage rapide était forte ($\kappa=0,913$) ; 4 tests de dépistage rapide sur 996 (0,4 %) étaient enregistrés comme négatifs par le personnel de santé et positifs par l'assistant de laboratoire, et 22 sur 1014 (2,2 %) comme positifs par le personnel de santé et négatifs par l'assistant de laboratoire.

DISCUSSION

Le paludisme est le diagnostic le plus fréquent dans la plupart des hôpitaux d'Afrique, et il consomme une proportion considérable des ressources disponibles. À une époque où les médicaments antipaludéens sont peu onéreux et disponibles en quantité pratiquement illimitée, la politique concernant le traitement du paludisme suppose qu'il est moins risqué de soigner plusieurs cas d'état fébrile non-paludéen avec un médicament antipaludéen que d'omettre un cas réel. Notre étude prouve que cette politique est associée à des niveaux élevés de surconsommation de médicaments antipaludéens, tout particulièrement dans des environnements où la transmission est faible-moderée, qui représente une proportion importante des personnes vivant dans les pays d'Afrique endémiques du paludisme.²² Les cliniciens demandaient souvent des tests, mais ils portaient peu d'attention aux résultats négatifs, indépendamment de l'intensité de la transmission. Sur un site de faible transmission, moins de 1 % de patients soignés avec un médicament antipaludéen présentait des parasites de paludisme dans leur sang.

Impact du surdiagnostic sur la rentabilité

L'impact potentiel d'un tel niveau de surprescription est considérable. Il est pratiquement certain que de nombreux cas d'état fébrile potentiellement mortel traitable avec des antibiotiques bon marché sont ignorés.²³ Le surdiagnostic du paludisme à cette échelle menace également la durabilité du lancement de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. Ces médicaments extrêmement efficaces sont essentiels en Afrique de l'Est, où les traitements alternatifs sont un échec, mais ils sont nettement plus chers que la monothérapie actuelle et dépendent des subventions du Fonds mondial et d'autres pour toucher les groupes les plus pauvres qui sont les plus vulnérables au paludisme.²⁴ Maintenir la subvention pour la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, qui est essentielle pour la lutte contre le paludisme en Afrique, sera possible seulement si ce régime est jugé rentable. Ces médicaments sont rentables s'ils sont utilisés contre le paludisme dans les régions où d'autres médicaments sont un échec, mais cela dépend du médicament employé pour les enfants étant des cas réels de paludisme, car la rentabilité chute rapidement si les mauvais diagnostics sont nombreux.²⁵ Reconnaisant l'importance croissante d'un diagnostic précis alors que la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine est plus coûteuse, les gouvernements, encouragés par les experts, avaient passé des commandes substantielles de tests de dépistage rapide pour orienter le traitement des états fébriles. Même si les tests de dépistage rapide sont nettement plus chers que la microscopie dans un environnement hospitalier, ils sont potentiellement rentables, mais seulement si les cliniciens qui y ont recours tiennent compte du résultat.²⁶

Trouver des moyens réalistes d'améliorer la qualité des soins de santé dans les hôpitaux en Afrique est une priorité.²⁷ Même si on trouve de nombreuses publications sur la prescription dans les pays développés, une étude récente de l'OMS identifiait seulement 36 essais de stratégies visant à améliorer les comportements en matière de prescription dans les pays en voie de développement, dont six considéraient la prescription des antipaludéens comme un résultat majeur.²⁸ Améliorer le diagnostic des états fébriles est essentiel mais ne sera pas facile. Cela dépend tout d'abord des améliorations du matériel de dépistage, afin que les cliniciens puissent se fier aux tests, mais aussi des changements du comportement adopté depuis longtemps par les cliniciens en matière de dépistage. Ce sont deux choses difficiles à réaliser avec des ressources limitées, mais l'expérience de l'Europe en matière de prescription des antibiotiques suggère qu'encourager les cliniciens à changer de comportement sera la plus ardue.

Les défis pour les laboratoires de dépistage en Afrique, qui possèdent des microscopes défectueux, une alimentation électrique intermittente, des consommables insuffisants, et un temps limité pour examiner les lames, sont bien connus.²⁹ Améliorer les laboratoires hospitaliers jusqu'au point où leurs résultats seront aussi précis qu'un test de dépistage rapide ne sera ni simple ni facile à maintenir.³⁰ Les tests de dépistage rapide sont le seul nouvel outil disponible pour améliorer le dépistage du paludisme dans le secteur officiel et là où le diagnostic est actuellement

Tableau 4 | Prescription de tout antibiotique pour les patients avec des tests du paludisme positifs ou négatifs par tranche d'âge

Tranche d'âge (années)	Test positif		Test négatif			
			Médicament antipaludéen		Pas de médicament	
	Nombre	Nombre ayant reçu un antibiotique (%)	Nombre	Nombre ayant reçu un antibiotique (%)	Nombre	Nombre ayant reçu un antibiotique (%)
<5	228	33 (14)	495	365 (74)	340	253 (74)
5-15	50	7 (14)	141	49 (35)	100	55 (55)
>15	84	11 (13)	427	143 (33)	532	179 (34)
Total	362	51 (14)	1063	557 (52)	972	487 (50)

Tableau 5 | Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives du test de dépistage rapide ou du test sanguin de routine jugés par rapport aux résultats des tests de recherche

	Test de recherche*		Sensibilité (%) (IC 95 %)	Spécificité (%) (IC 95 %)	Négatif valeur prédictive (%)	Positif valeur prédictive (%)
	Positif	Négatif				
Test de dépistage rapide†						
Positif	146	42	95,4 (94,2 à 96,6)	95,9 (94,8 à 97,0)	99,3	77,7
Négatif	7‡	985				
Test d'hôpital						
Positif	97	77	71,3 (68,8 à 73,9)	92,8 (91,3 à 94,3)	96,2	55,8
Négatif	39§	991				

*Les résultats des tests sont positifs ou négatifs pour tous les parasites asexués de *Plasmodium falciparum* ; de plus, deux tests étaient positifs pour les parasites de *P. malariae* asexués.

†Jugé positif par un technicien de laboratoire ou un prescripteur de santé.

‡Les densités de parasite/l étaient <1000, 0 ; 1000-4999, 2 ; 5000-100 000, 2 ; >100 000, 3.

§Les densités de parasite/l étaient <1000, 15 ; 1000-4999, 11 ; 5000-100 000, 8 ; >100 000, 5.

syndromique, et ils peuvent potentiellement grandement améliorer le diagnostic. Dans cette étude, les tests de dépistage rapide étaient plus précis que l'analyse de lame de routine, et les patients et les cliniciens ont affirmé les apprécier. Cependant, leur intégration aux soins de routine, gratuitement et après une formation ciblée, n'a eu aucun impact sur la surconsommation de médicaments antipaludéens. Engager le coût d'un test puis prescrire des médicaments antipaludéens pour les patients présentant un résultat négatif représente le pire résultat possible d'un point de vue économique. Le lancement des tests de dépistage rapide ou de n'importe quel autre test de dépistage pour encourager la durabilité de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine en Afrique a de bonnes chances d'échouer, sauf si des moyens permettant un changement majeur du comportement de prescription actuel sont mis en œuvre.

Même si les résultats des tests de dépistage rapide et des lames étaient aussi décevants les uns que les autres en termes d'orientation du traitement antipaludéen, le fait qu'ils semblaient tous les deux influencer la décision de prescrire des antibiotiques est quelque part encourageante, étant donné que l'importance des maladies bactériennes comme cause de mortalité chez les nourrissons et les enfants est de plus en plus acceptée.²³ Les cliniciens avec un test du paludisme positif étaient cependant très peu susceptibles de prescrire un médicament autre qu'un antipaludéen ; ce qui n'est pas toujours approprié, car une double infection peut se produire quel que soit l'âge.

Limitations potentielle des tests de dépistage rapide et de cette étude. Les tests de dépistage rapide actuels comportent des limitations. Cette étude a montré des résultats faux négatif chez les patients avec de grands nombres de parasites, mais nous ne sommes pas en mesure de déterminer si la raison était que le test était mal réalisé ou en raison de ses limitations techniques. Les problèmes techniques possibles comprennent la suppression des gènes HRP-2 dans certains parasites,³¹ « l'inondation » des sites de capture d'antigène, et des défauts dans la membrane du dispositif (Anthony Moody, communication personnelle, 2006). Ceci renforce le souci légitime voulant que dans les régions de transmission très élevée du paludisme, ne pas donner des médicaments antipaludéens à des enfants de moins de 5 ans présentant un état fébrile est potentiellement dangereux même en cas de résultats de test négatifs, même si dans l'hypothèse où les cliniciens ont l'intention d'administrer un traitement antipaludéen de toute façon, il semble illogique de demander un test. Dans d'autres environnements et tranches d'âge épidémiologiques, la valeur prédictive négative des tests sera excellente et le risque de ne pas donner des médicaments antipaludéens aux patients présentant des tests négatifs sera minime.

Il existe trois raisons pour lesquelles cet essai pourrait ne pas refléter la réalité du reste de l'Afrique, et peut-être faire penser que lancer les tests de dépistage rapide sans intervention supplémentaire majeure pourrait avoir un impact limité. En premier lieu, les prescripteurs auront peut-être modifié leurs pratiques normales suite à l'étude (effet Hawthorne) ; néanmoins, la probabilité la plus grande est qu'elle les ait encouragé à suivre la politique nationale et à prendre en considération les résultats de test. Ensuite, les niveaux de surdiagnostic étaient atypiques, mais toutes les preuves disponibles indiquent que les conclusions en la matière reflètent totalement la situation dans tous les hôpitaux sur tout le continent⁵⁻⁹ ; ce sont des établissements choisis par le gouvernement, bien dirigés, situés dans un secteur stable, dotés d'un personnel ayant reçu une formation type pour les prestataires de santé en Afrique. Troisièmement, la formation dispensée dans l'essai n'était pas adéquate, mais puisqu'elle était nettement plus intensive et

personnalisée aux différents environnements qu'elle ne l'aurait été avec un lancement national, il est peu probable qu'elle ait défavorisé les tests de dépistage rapide. Le fait que les tests de dépistage rapide étaient une technologie nouvelle pourrait avoir influé sur leur utilisation, que ce soit positivement ou négativement, mais nous avons constaté que la tendance à respecter les tests de dépistage rapide négatifs n'avait pas varié tout au long de l'essai.

Le lancement de médicaments antipaludéens plus onéreux peut mener à un changement comportemental, dès lors en théorie les résultats de cet essai ne reflèteront pas ce qui se produira si les cliniciens prescrivent la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. Le coût de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine subventionnée de manière centralisée pour les cliniciens et les patients, sera néanmoins identique à celui des médicaments existants, il semble donc peu probable qu'il conduise à un changement marqué en termes de comportement. L'étude reflète le comportement dans un environnement hospitalier, et une proportion substantielle d'états fébriles (souvent la grande majorité) est traitée en dehors de l'hôpital ou pas traitée du tout ; un paradoxe du traitement du paludisme dans toute l'Afrique est qu'une grande proportion de patients recevant des médicaments antipaludéens ne sont pas atteints de la maladie, et que dans le même temps de nombreuses personnes (souvent la majorité) qui en souffrent réellement n'en bénéficient pas.³²

Le comportement peut-il être changé ?

Les tests de dépistage rapide pourraient avoir un impact majeur sur la prise en charge du paludisme en Afrique.³³ Cet essai montre qu'apporter des outils de dépistage rapides et fiables avec une formation de base peut, en soi, n'avoir que peu d'impact sur la surconsommation des médicaments antipaludéens. L'association de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine et des tests de dépistage rapide engendre une grande opportunité à la fois de réduire le fléau de la mortalité du paludisme en Afrique et d'améliorer le traitement des maladies bactériennes. Comprendre les raisons derrière les habitudes de surprescription des médicaments antipaludéens, puis les changer, devra être une priorité pour profiter pleinement des avantages potentiels de la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine ; de simples ajustements techniques sont peu probables. Nos résultats indiquent un besoin urgent d'identifier et de mettre en application des moyens plus efficaces d'améliorer l'utilisation des traitements antipaludéens et antibiotiques en Afrique.

Nous remercions tous les patients et le personnel des sites d'étude pour leur aide et leur participation. Alan Minja, Kereja Mlay et Rajabu Malahiyo étaient les principaux membres du personnel hospitalier. Anna Mtei, Emmanuel Mwakasungula, Lilian Ngowi, Boniface Njau, Yustina Mushi, Happiness Manaso, Mary Urio, et Nico Funga ont recueilli les données auprès des patients externes. Kini Chonya et Jan Ostermann ont contribué à l'analyse des données. Magdalena Massawe, James Kalabashanga, et Hatibu Athumani ont lu les frottis sanguins de recherche. Cette étude a été effectuée dans le cadre du Programme conjoint de lutte contre le paludisme dans le nord-est de la Tanzanie.

Contributeurs : HR, CD, et CJMW ont conçu l'essai, avec l'aide de RO. HR était le chef de projet. HM, RM et OM ont dirigé l'équipe d'étude, et CD a dirigé tous les travaux en laboratoire. HR et CJMW ont rédigé l'article, avec la contribution de tous les auteurs. HR est le garant.

Financement : L'étude a été sponsorisée par le partenariat Gates Malaria, avec le financement de la Fondation Bill & Melinda Gates. Les sponsors n'ont joué aucun rôle dans la conception, la conduite ou l'analyse de l'étude.

Conflits d'intérêt : Aucun déclaré.

Approbation éthique : Comité d'éthique de l'Institut pour la recherche médicale en Tanzanie et l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres.

CE QUE L'ON SAIT DÉJÀ SUR CE SUJET

Des cas de paludisme sont souvent ignorés au sein de la communauté, mais dans le même temps le surdiagnostic de la maladie est répandu en Afrique.

Les tests de dépistage rapide sont sensibles et spécifiques du paludisme falciparum, et pourraient être rentables si leur utilisation guidait les pratiques.

CE QU'APPORTE CETTE ÉTUDE

Dans les secteurs où la transmission du paludisme est basse ou modérée, la maladie est très surdiagnostiquée parmi les patients externes des hôpitaux et les résultats de la microscopie sont souvent ignorés. Le lancement des tests de dépistage rapide pour le paludisme, accompagné d'une formation standard, n'a modifié en rien le surdiagnostic de la maladie chez les patients fébriles.

- 1 World Health Organization. *The Africa malaria report 2003*. Geneva: WHO, 2003:70-112. (WHO/CDS/MAL/2003.1093 ed.)
- 2 Chandramohan D, Jaffar S, Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria. *Trop Med Int Health* 2002;7:45-52.
- 3 Kallander K, Nsungwa-Sabiiti J, Peterson S. Symptom overlap for malaria and pneumonia – policy implications for home management strategies. *Acta Trop* 2004;90:211-4.
- 4 Mwangi TW, Mohammed M, Dayo H, Snow RW, Marsh K. Clinical algorithms for malaria diagnosis lack utility among people of different age groups. *Trop Med Int Health* 2005;10:530-6.
- 5 Amexo M, Tolhurst R, Barnish G, Bates I. Malaria misdiagnosis: effects on the poor and vulnerable. *Lancet* 2004;364:1896-8.
- 6 Barat L, Chipipa J, Kolczak M, Sukwa T. Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia? *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:1024-30.
- 7 Makani J, Matuja W, Liyombo E, Snow RW, Marsh K, Warrell DA. Admission diagnosis of cerebral malaria in adults in an endemic area of Tanzania: implications and clinical description. *QJM* 2003;96:355-62.
- 8 Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakusungula E, Mwerinde O, et al. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ* 2004;329:1212.
- 9 Zurovac D, Midia B, Ochola SA, English M, Snow RW. Microscopy and outpatient malaria case management among older children and adults in Kenya. *Trop Med Int Health* 2006;11:432-40.
- 10 Mutabingwa TK, Anthony D, Heller A, Hallett R, Ahmed J, Drakeley C, et al. Amodiaquine alone, amodiaquine+sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine+artesunate, and artemether-lumefantrine for outpatient treatment of malaria in Tanzanian children: a four-arm randomised effectiveness trial *Lancet* 2005;365:1474-80.
- 11 White NJ, Nosten F, Looareesuwan S, Watkins WM, Marsh K, Snow RW, et al. Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999;353:1965-7.
- 12 Global Fund. *Global Fund on Malaria Treatments: Global Fund, 2006*. www.theglobalfund.org/en/about/publications/.
- 13 Berkley JA, Lowe BS, Mwangi I, Williams T, Bauni E, Mwarumba S, et al. Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med* 2005;352:39-47.
- 14 Brent AJ, Ahmed I, Ndiritu M, Lewa P, Ngetsu C, Lowe B, et al. Incidence of clinically significant bacteraemia in children who present to hospital in Kenya: community-based observational study. *Lancet* 2006;367:482-8.
- 15 World Health Organization. *The use of malaria rapid diagnostic tests*. 2nd ed. Geneva: WHO, 2006. (WHO-TDR/WHO-WPRO 2006.)
- 16 Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nat Rev Microbiol* 2006;4:682-95.
- 17 Murray CK, Bell D, Gasser RA, Wongsrichanalai C. Rapid diagnostic testing for malaria. *Trop Med Int Health* 2003;8:876-83.
- 18 Coleman PG, Goodman C, Mills A, Morrell C, Shillcutt S, Yeung SM. When are confirmed malaria diagnosis cost-effective? [electronic response to Barnish G et al. Newer drug combinations for malaria] *BMJ* 2004. www.bmj.com/cgi/eletters/328/7455/1511#68084.
- 19 Drakeley CJ, Carneiro I, Reyburn H, Malima R, Lusingu JP, Cox J, et al. Altitude-dependent and -independent variations in Plasmodium falciparum prevalence in northeastern Tanzania. *J Infect Dis* 2005;191:1589-98.
- 20 Proux S, Hkirijareon L, Ngamngonkiri C, McConnell S, Nosten F. Paracheck-Pf: a new, inexpensive and reliable rapid test for P. falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 2001;6:99-101.
- 21 Ministry of Health, Tanzania. *National guidelines for malaria diagnosis and treatment*. 1st ed. United Republic of Tanzania: Ministry of Health, 2000:41.
- 22 Hay SI, Guerra CA, Tatem AJ, Atkinson PM, Snow RW. Urbanization, malaria transmission and disease burden in Africa. *Nat Rev Microbiol* 2005;3:81-90.
- 23 Berkley JA, Maitland K, Mwangi I, Ngetsu C, Mwarumba S, Lowe BS, et al. Use of clinical syndromes to target antibiotic prescribing in seriously ill children in malaria endemic area: observational study. *BMJ* 2005;330:995.
- 24 Wiseman V, Onuvjekwe O, Matovu F, Mutabingwa TK, Whitty CJM. Differences in willingness to pay for artemisinin-based combinations or monotherapy: experiences from the United Republic of Tanzania. *Bull World Health Organ* 2005;83:845-52.
- 25 Wiseman V, Kim M, Mutabingwa TK, Whitty CJM. Cost-effectiveness study of three antimalarial drug combinations in Tanzania. *PLoS Med* 2006;3:e373.
- 26 Lubell Y, Reyburn H, Mbakiliwa H, Mwangi R, Chonya K, Whitty CJM, Mills A. The cost-effectiveness of parasitological diagnosis for malaria-suspected patients in an era of combination therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2007 (in press).
- 27 English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogutu B, Wamae A, et al. Delivery of paediatric care at the first-referral level in Kenya. *Lancet* 2004;364:1622-9.
- 28 World Health Organization. *Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries*. Geneva: WHO, 2001. (WHO/CDS/CSR/DSR/2001.9.)
- 29 Mundy C, Ngwira M, Kadeweile G, Bates I, Squire SB, Gilks CF. Evaluation of microscope condition in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:583-4.
- 30 Bates I, Bekoe V, Asamoah-Adu A. Improving the accuracy of malaria-related laboratory tests in Ghana. *Malar J* 2004;3:38.
- 31 Baker J, McCarthy J, Gatton M, Kyle DE, Belizario V, Luchavez J, et al. Genetic diversity of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 (PfHRP2) and its effect on the performance of PfHRP2-based rapid diagnostic tests. *J Infect Dis* 2005;192:870-7.
- 32 Patrick Kachur S, Schulden J, Goodman CA, Kassala H, Eling BF, Khatib RA, et al. Prevalence of malaria parasitemia among clients seeking treatment for fever or malaria at drug stores in rural Tanzania 2004. *Trop Med Int Health* 2006;11:441-51.
- 33 Rafael ME, Taylor T, Magill A, Lim Y-L, Giroi F, Allan R. Reducing the burden of childhood malaria in Africa: the role of improved diagnostics. *Nature* 2006;444(suppl 1):39-48.

Accepté : 13 décembre 2006



Surdiagnostic de paludisme chez les patients présentant un état fébrile grave en Tanzanie : une étude prospective

Hugh Reyburn, Redepmta Mbatia, Chris Drakeley, Ilona Carneiro, Emmanuel Mwakasungula, Ombeni Mwerinde, Kapalala Saganda, John Shao, Andrew Kitua, Raimos Olomi, Brian M Greenwood et Christopher J M Whitty

BMJ 2004;329;1212-; publié pour la première fois en ligne le 12 novembre 2004 ; doi:10.1136/bmj.38251.658229.55

Les informations et services mis à jour sont consultables sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212>

Ils comprennent :

Références Cet article cite 16 articles, dont 3 peuvent être consultés gratuitement sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212#BIBL>

5 articles en ligne cités dans cet article peuvent être consultés sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212#otherarticles>

Réponses rapides 4 réponses rapides à cet article ont été publiées. Vous pouvez les consulter gratuitement sur :
<http://bmj.com/cgi/content/full/329/7476/1212#responses>

Vous pouvez répondre à cet article à :
<http://bmj.com/cgi/eletter-submit/329/7476/1212>

Service d'alerte e-mail Recevez des alertes e-mail gratuites lorsque de nouveaux articles citent cet article - inscrivez-vous dans la case en haut à droite de cet article

Recueils d'articles sur un sujet Des articles sur des sujets similaires peuvent être consultés dans les recueils suivants

- [Tests de dépistage](#) (364 articles)
- [Autres maladies infectieuses](#) (1500 articles)
- [Santé mondiale](#) (1563 articles)

Remarques

Pour commander des réimpressions de cet article, aller à :
<http://www.bmjournals.com/cgi/reprintform>

Pour s'abonner à *BMJ*, allez à :
<http://bmj.bmjournals.com/subscriptions/subscribe.shtml>

Citer cet article : BMJ, doi:10.1136/bmj.38251.658229.55 (publié le 12 novembre 2004)

Articles

Surdiagnostic de paludisme chez les patients présentant un état fébrile grave en Tanzanie : une étude prospective

Hugh Reyburn, Redempta Mbatia, Chris Drakeley, Ilona Carneiro, Emmanuel Mwakasungula, Ombeni Mwerinde, Kapalala Saganda, John Shao, Andrew Kitua, Raimos Olomi, Brian M Greenwood, Christopher J M Whitty

Extrait

Objectif Étudier le diagnostic et les résultats chez les personnes admises à l'hôpital avec un diagnostic de paludisme grave dans des régions avec diverses intensités de transmission de la maladie.

Conception Étude d'observation prospective chez les enfants et les adultes pendant un an.

Environnement 10 hôpitaux dans le nord-est de la Tanzanie.

Participants 17 313 patients ont été admis à l'hôpital ; parmi eux 4474 (2851 children de moins de 5 ans) remplissaient les critères de maladie grave.

Principal indicateur de résultat Détails du traitement donné et résultat. Altitudes de résidence (un indicateur pour l'intensité de la transmission) mesurées avec un GPS.

Résultats La microscopie par frottis sanguin a montré que 2062 (46,1 %) des personnes traitées pour un paludisme présentait le *Plasmodium falciparum* (test positif). La proportion de cas positifs diminuait parallèlement à l'augmentation de l'âge et de l'altitude de résidence. Parmi les 1086 patients âgés ≥ 5 ans et qui vivaient à plus de 600 mètres d'altitude, seuls 338 (31,1 %) présentaient un test positif, alors que parmi les enfants < 5 ans vivant dans des secteurs de transmission intense (< 600 mètres), la plupart (958/1392, 68,8 %) étaient positifs. Parmi les 2375 personnes dont le test était négatif, 1571 (66,1 %) n'ont pas été traités avec des antibiotiques et parmi ceux-ci, 120 (7,6 %) sont décédés. La mortalité chez les patients avec un test négatif était plus élevée (292/2412, 12,1 %) que chez ceux avec un test positif (142/2062, 6,9 %) ($P < 0,001$). La détresse respiratoire et l'état modifié de conscience étaient les facteurs prédictifs les plus forts de la mortalité, que le test soit positif ou négatif, aussi bien chez les adultes que les enfants.

Conclusions En Tanzanie, le paludisme est souvent surdiagnostiqué chez les personnes présentant un état fébrile grave, tout particulièrement ceux qui vivent dans des régions où la transmission est faible à modérée et chez les adultes. Ceci est associé à un échec du traitement des autres causes d'infection grave. Le dépistage doit être amélioré et un traitement syndromique être envisagé. Il est possible que les données hospitalières de routine surestiment la mortalité due au paludisme d'un facteur deux.

Introduction

En l'an 2000, environ 42 % des diagnostics et 32 % des décès hospitaliers en Tanzanie ont été attribués au paludisme,¹ un chiffre typique pour des pays d'Afrique où la maladie est endémique.² Malgré ce chiffre inquiétant, on sait peu de choses sur la précision des diagnostics à l'hôpital et l'utilité du traitement. Une étude récente menée en Tanzanie a constaté que parmi 75 adultes diagnostiqués et traités pour un neuropaludisme dans un hôpital universitaire, seuls deux répondaient aux critères de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le diagnostic,³ et deux études d'hôpitaux de district en Afrique a identifié plusieurs problèmes avec l'organisation et la planification des soins.^{4,5}

Étant donné la proportion élevée d'admissions attribuées au paludisme, le surdiagnostic de la maladie et la négligence consécutive des diagnostics alternatifs ont pu mener à une morbidité et à une mortalité évitables. En outre,

le surdiagnostic est une charge pour les services de santé, avec des coûts qu'ils peuvent difficilement assumer.⁶ Des données hospitalières peu fiables freinent la planification des services de santé, et rendent impossible l'évaluation des avancées vers des objectifs comme ceux de l'initiative Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme). L'extension de la résistance aux médicaments est révélatrice d'un besoin de passer à des médicaments nettement plus onéreux, mais si une grande partie des personnes traitées pour un paludisme n'est en réalité pas atteinte de la maladie, cela augmentera considérablement les coûts liés à la transition.

La précision du diagnostic hospitalier du paludisme est susceptible de dépendre de la probabilité épidémiologique de la maladie (définie par l'intensité de la transmission et l'âge des patients) et est importante, car la majeure partie de la population d'Afrique Subsaharienne vit dans des secteurs où la transmission du paludisme est de faible à modérée.⁷ Nous avons étudié de manière prospective le diagnostic et les résultats chez tous les patients admis et traités pour un paludisme grave ou potentiellement compliqué pendant un an dans 10 hôpitaux servant les personnes dans des régions avec des intensités de transmission diverses. La décision d'un clinicien d'admettre un patient pour le traitement du paludisme définissait ceux qui étaient éligibles pour cette étude.

Méthodes

L'étude a été entreprise dans le nord-est de la Tanzanie, une région où l'on trouve les montagnes de l'Arc Oriental, avec une population vivant à des altitudes allant du niveau de la mer à environ 1800 mètres. Dans cette région, l'altitude s'est avérée être un indicateur valable pour l'intensité de la transmission du paludisme⁸ avec des taux d'inoculation entomologique mesurés de 300 piqures infectieuses par an sur la plaine côtière, 30 à une altitude de 930 mètres, et < 1 au-dessus de 1500 mètres.

Nous avons choisi des hôpitaux qui proposaient un service bien organisé et dont le personnel qualifié était disposé à participer. Cela représente la majorité des hôpitaux gouvernementaux dans ce secteur. Six étaient des hôpitaux de district des hautes montagnes, à des altitudes allant de 940 à 1450 mètres, un hôpital régional et un hôpital de référence servaient un secteur semi-urbain de 200 000 personnes à une altitude de 900-970 mètres, et deux étaient des hôpitaux de district sur la plaine côtière à 320 mètres et à 198 mètres.

L'étude a été menée sur neuf sites hospitaliers du 16 février 2002 au 15 février 2003, avec un hôpital supplémentaire pendant six mois (à partir du 15 août 2002). En raison du grand nombre d'admissions à l'hôpital de district à la plus basse altitude, les patients âgés < 13 ans ont été recrutés un jour sur deux (c'est-à-dire, un échantillon de 50 % des admissions pédiatriques). Dans les trois hôpitaux les plus fréquentés,

Articles

le personnel de recherche était basé dans le service pédiatrique et se rendait dans les autres services deux à trois fois par jour. Dans les sept hôpitaux de district restants, un clinicien dédié et une équipe de personnel clinique et de laboratoire au sein de chaque hôpital a rassemblé des données dans le cadre de leurs tâches normales, soutenu par deux visites hebdomadaires d'un clinicien de projet.

Tous les patients admis pour le traitement du paludisme étaient éligibles à l'étude. Après que les patients (ou les parents) aient donné leur consentement éclairé, les chercheurs ont rassemblé des détails sur l'âge, de sexe, et le village de résidence pour chaque cas. Les patients ont été évalués afin de déceler les maladies potentiellement graves selon les critères de l'OMS pour le paludisme grave⁹, avec en plus l'anémie modérée. Les critères comprenaient l'hémoglobine < 80 g/l (HaemoCue ab Angelhom), l'incapacité à boire ou sucer (observée), l'incapacité à s'asseoir sans être soutenu chez les patients > 1 an, l'incapacité à localiser la douleur chez les patients > 1 an, la confusion

chez les patients âgés > 5 ans, le tirage sous costal ou la respiration profonde, et la jaunisse. Si l'un de ces symptômes était présents, le chercheur a également enregistré la température axillaire, le profil et la fréquence respiratoire, et le score de coma de Blantyre.¹⁰ Le glucose sanguin a été mesuré (Accu- Check Active, Roche Diagnostics) si le score de coma de Blantyre était < 5. Les méthodes de coloration variant d'un hôpital à l'autre, un frottis sanguin séparé a été effectué (« test de recherche ») en plus du test d'hôpital, même si seul le résultat de ce dernier était disponible pour contribuer aux soins de patient. Les résultats et le traitement reçu ont été enregistrés à la sortie ou lors du décès.

Le personnel du laboratoire de recherche a coloré les tests sanguins au Giemsa et a compté le nombre de parasites asexués *Plasmodium falciparum* pour 200 leucocytes. Un test était considéré comme négatif si aucun parasite n'était trouvé après le balayage de 100 champs à haute puissance. Tous les tests ont été lus deux fois indépendamment par des microscopistes qui n'étaient pas informés des autres données. Les tests discordants ont été lus une troisième fois. Le résultat majoritaire a été accepté en cas de divergences positives/négatives, et la densité moyenne géométrique des lectures positives utilisée pour la densité des parasites. Les analyses se rapportent au résultat du test de recherche sauf indication contraire.

Les villages des personnes qui avaient été admises pour un paludisme ont été étudiés par un assistant de terrain qualifié, et un point de positionnement global pour l'altitude, la latitude, et la longitude a été enregistré depuis le point central du village.

Analyse

Nous avons saisi en double les données dans Microsoft Access et avons utilisé Stata 8 (StataCorp, College Station, TX) pour l'analyse statistique. Les tabulations initiales et les analyses invariables étudiaient la distribution des tests et de la mortalité des cas, dans l'ensemble et par catégorie. Nous avons utilisé une régression logistique à effets aléatoires pour évaluer l'effet ajusté des covariables sur la positivité des tests et la mortalité, et pour ajuster à la corrélation au sein des hôpitaux. Des données sont présentées sur les cas réels recrutés, sauf lorsque la régression logistique a été employée et que les données ont été pondérées pour prendre en compte l'échantillonnage des enfants un jour sur deux dans un hôpital de district et stratifiées par deux périodes de six mois pour tenir compte de l'hôpital qui a été inclus dans l'étude seulement pour les six derniers mois.

Résultats

Un total de 17 313 cas ont été recrutés dans l'étude en un an (Figure 1). Parmi eux, 12 643 patients ont eu un diagnostic de paludisme mais ne présentait aucun critère d'étude de maladie grave, et 120 (1,0 %) sont décédés.

Au total, 4670 patients avaient au moins un des critères

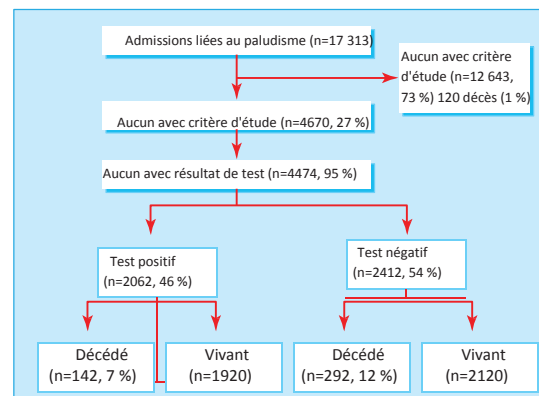


Figure 1 Patients admis dans les 10 hôpitaux avec un diagnostic de paludisme sur un an par résultat, présence de tout parasite asexué *P falciparum* sur le test sanguin de recherche, et mortalité des cas

d'étude de maladie grave et ont été admis à l'hôpital et traité pour un paludisme, dans 95 % des cas avec de la quinine. Parmi ces patients, 196 (4,2 %) n'avait pas fait l'objet d'un test sanguin ou il était illisible. Parmi les 4474 patients restants, 2062 (46,1 %) avait un test sanguin positif déterminé par la présence de parasites asexués *P falciparum* sur le test de recherche (test positif). La plupart des adultes à chaque altitude et la plupart des enfants de moins de 5 ans vivant à plus de 600 mètres avait un test négatif (Tableau 1). La proportion de patients avec des tests positifs a diminué systématiquement parallèlement à l'augmentation de l'âge et de l'altitude de résidence (Figure 2).

Lorsque nous avons employé la régression logistique, contrôlé pour la mise en grappes au sein des hôpitaux et ajusté pour l'échantillonnage différentiel dans un hôpital, les cotes d'un test positif ont diminué de 10 % (rapport des cotes 0,90 intervalle de confiance à 95 % 0,86 0,94, P < 0,001) avec chaque augmentation de 100 mètres de l'altitude. L'âge avait un effet significatif dans le modèle (P < 0,001). Par rapport aux enfants de moins de 2 ans, les cotes d'un test positif étaient plus élevées parmi les 2-4 ans (1,35, 0,96 à 1,89) puis diminuaient avec l'âge à 0,74 (0,39 à

Tableau 1 Patients admis à l'hôpital avec un diagnostic de paludisme et au moins un critère de maladie grave par résultat du test sanguin de recherche, âge, et altitude de résidence (mètres)

Altitude	Total*	Nb de tests positifs (%)	Nb de tests négatifs (%)
Âge <5 ans			
<600 m	1392	958 (68,8)	434 (31,2)
600-<1200 m	1185	584 (49,3)	601 (50,7)
≥1200 m	212	46 (21,7)	166 (78,3)
Âge ≥5 ans			
<600 m	457	88 (19,3)	369 (80,7)
600-<1200 m	750	264 (35,2)	486 (64,8)
≥1200 m	336	74 (22,0)	262 (78,0)

*Altitude de résidence manquante dans 141 cas, âge manquant dans un cas.

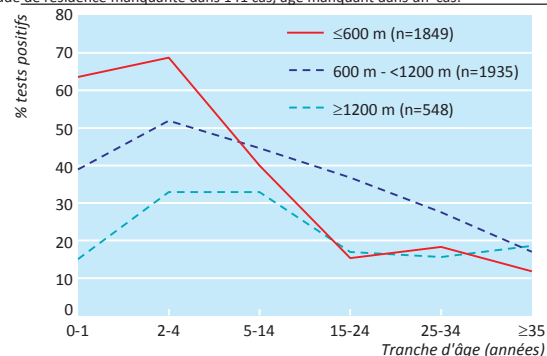


Figure 2 Pourcentage de patients avec au moins un critère de maladie grave qui avait un test sanguin de recherche positif pour tout parasite asexué *P falciparum* par âge et altitude de résidence.

Tableau 2 Prévalence des caractéristiques cliniques choisies par résultat de test sanguin de recherche et âge

Âge (années)	Nb de tests positifs (%)	Nb de tests négatifs
(%) Détresse respiratoires*:		
<5	162 (10,1)	241 (19,5)
5-14	27 (13,9)	25 (10,3)
≥15	26 (10,3)	108 (11,7)
Anémie grave† :		
<5	654 (40,7)	337 (27,8)
5-14	47 (24,4)	69 (28,8)
≥15	43 (17,8)	211 (23,5)
État modifié de conscience‡:		
<5	77 (5,4)	78 (7,2)
5-14	42 (264,5)	34 (16,9)
≥15	60 (25,1)	202 (23,8)

*Présence d'un tirage sous-costal (rétraction intercostale ou sous-costale) ou respiration anormalement profonde. Données manquantes ou incomplètes dans neuf cas.

†Hémoglobine <50 g/l à partir d'un échantillon par piqûre sur le bout du doigt. Données manquantes ou incomplètes dans 80 cas.

‡Incapacité à localiser les stimuli douloureux (ou, chez les enfants de moins d'un an, pas de réponse motrice à la douleur) en l'absence d'hypoglycémie (glucose sanguin <2,2 mmol/L) et sans convulsion dans les 60 minutes précédentes ni administration d'anticonvulsant dans les six heures précédentes. Données manquantes ou incomplètes dans un cas.

1,40) à 5-15 ans et 0,24 (0,10 à 0,59) à plus de 15 ans. Ajustement pour tenir compte de l'utilisation indiquée de médicaments antipaludéens dans les 48 heures précédant l'admission et de la saison des pluies n'ont pas modifié l'effet de l'âge et de l'altitude et aucun des facteurs ne présentait une association significative avec le résultat du test. Il n'y avait aucune différence significative dans la distribution des trois catégories principales de maladie grave (anémie grave, détresse respiratoire, et état modifié de la conscience) entre les patients avec un test positif et négatif, stratifiés par tranche d'âge, sauf chez les enfants de moins de 5 ans, l'anémie grave était plus commune parmi les patients avec un test positif ($P < 0,001$) et la détresse respiratoire était plus commune parmi ceux avec un test négatif ($P = 0,027$) (Tableau 2).

Les cotes non ajustées des décès parmi les patients avec un test négatif étaient plus élevées que parmi ceux avec un test positif (1,85, 1,37 à 2,49, $P < 0,001$), et c'est un effet observé dans toutes les tranches d'âge (Tableau 3). Le tableau 4 montre les rapports des cotes d'un modèle de régression logistique pour la mortalité après ajustement pour tenir compte de la mise en grappes au sein des hôpitaux. La détresse respiratoire, l'anémie grave, l'état modifié de la conscience, l'âge, et l'altitude de résidence étaient tous fortement associés à mortalité des cas. Une fois ces variables contrôlées, les personnes dont le test était négatif avaient toujours plus de chances de mourir mais la différence était négligeable (1,55, 0,94 à 2,53, $P = 0,08$). Après ajustement en tenant compte de l'effet du résultat du test, la détresse respiratoire et l'état modifié de conscience changée ont été associés à la plus grande augmentation des chances de décès. La mortalité augmentait avec l'âge et diminuait avec la hausse de l'altitude.

Dans 683 patients sur 4474 (15 %), on observait des divergences dans la lecture des tests de recherche entre le premier et le deuxième chercheur en microscopie. Ces lames ont été à nouveau lues par un troisième microscopiste. Lorsque nous avons utilisé le résultat définitif convenu comme référence, seules 2949 tests d'hôpital sur 4451 étaient corrects (accord de 66 %, $\kappa = 0,33$, $P < 0,0001$), avec 988 faux positifs (39 % de positifs) et 514 faux négatifs (27 % de négatifs). Ceci équivaut

à une sensibilité, une spécificité, et une valeur prédictive positive des tests d'hôpital dans ce groupe de 75 %, 59 %, et 61 %, respectivement.

Parmi 2375 patients dont le test était négatif selon les résultats de la recherche, 1571 (66,1 %) n'ont pas été traités avec des antibiotiques en plus du médicament antipaludéen. Le test de recherche n'était pas immédiatement disponible pour les cliniciens, car il était lu ultérieurement, mais le résultat du test d'hôpital était à la disposition du personnel clinique au moment du diagnostic. Les patients avec des tests d'hôpital négatifs étaient plus susceptibles d'avoir reçu des antibiotiques (661/1897, 34,8 %) que ceux avec des tests positifs (500/2499, 20,0 %) ($\chi^2 = 122,1$, 2 df, $P < 0,001$). Parmi les patients avec des tests d'hôpital négatifs, ceux qui étaient décédés avaient eu plus de chances de recevoir des antibiotiques que ceux qui avaient survécu ($\chi^2 = 13,5$, 2 df, $P < 0,001$) (Tableau 5).

Discussion

Les patients traités pour un paludisme grave n'ont souvent aucun parasite de la maladie

Des avancées considérables ont été faites dans la prise en charge des personnes présentant un état fébrile en Afrique, notamment en s'assurant que celles étant gravement malades se rendent dans un hôpital.¹¹⁻¹³ Ce qui se passe quand elles y arrivent a fait l'objet de moins d'attention, la situation peut donc être grandement améliorée dans ce domaine.⁴ Le paludisme est le motif le plus fréquemment invoqué d'admission dans un hôpital et de décès dans de nombreux pays africains. Même de petites améliorations de la prise en charge des états fébriles graves considérés comme un paludisme peuvent donc potentiellement mener à des bénéfices importants en matière de santé.

Sauf dans le cas des enfants de moins de 5 ans vivant dans des secteurs de forte transmission du paludisme, la plupart des enfants et adultes traités pour un paludisme ne présentaient aucune preuve de parasites sur les tests de recherche soigneusement examinés, et la probabilité qu'un épisode traité comme un paludisme en soit réellement un diminuait systématiquement parallèlement avec l'intensité de transmission. Même si on soupçonne fortement un surdiagnostic du paludisme, il n'a pas été démontré systématiquement à différents niveaux de transmission de la maladie et à différents âges.

Nos conclusions sont importantes pour une prise en charge individuelle et pour la santé publique. Les tentatives d'amélioration de la prise en charge des personnes diagnostiquées avec un paludisme grave, quelle que soit la qualité de leur mise en œuvre, auront peu d'impact si les la majorité des cas traités n'est en réalité pas atteinte de cette maladie. La proportion de patients admis et traités pour un paludisme dont le test était positif était semblable à la prévalence locale de la parasitémie du paludisme¹⁴ suggérant que le paludisme était souvent utilisé comme un diagnostic par défaut pour les états fébriles graves.

Les patients sans parasites ne sont pas souvent traités avec des antibiotiques

La mortalité était plus élevée chez les patients avec un test négatif que ceux avec un test positif dans toutes les tranches d'âge, un résultat que l'on retrouve également dans une autre étude récente,¹⁵ même si l'effet réduit dans le modèle ajusté soulève la possibilité d'une confusion résiduelle. Notre étude n'a pas été conçue pour déterminer la cause d'un état fébrile non associé au paludisme, et nous ne pouvons pas déterminer si la mortalité chez les patients avec un test négatif était évitable avec un traitement antibiotique. Cependant, elle identifie un usage plus large des antibiotiques comme une

Tableau 3 Mortalité des cas par résultat des tests de recherche et par âge avec au moins un critère d'étude de maladie grave

Âge* (années)	Total	Test positif		Test négatif	
		Nombre de cas	Nombre (%) de décès	Nombre de cas	Nombre (%) de décès
<2	1855	1016	67 (6,6)	839	82 (9,8)
2-4	996	598	27 (4,5)	398	28 (7,0)
5-14	441	196	21 (10,7)	245	29 (11,8)
≥15	1181	252	27 (10,7)	929	153 (16,5)

*Âge manquant dans un cas (non mortel).

Tableau 4 Modèle de régression logistique* des facteurs prédictifs de la mortalité parmi les cas avec au moins un critère d'étude de maladie grave

	Cas réels (décès, %)	Cas estimés† (décès, %)	Rapport de cotes (IC 95 %)	Valeur P‡
Tranche d'âge (années) :				
0-1	1855 (149, 8,0)	2465 (223, 9,1)	1,0	0,057
2-4	996 (55, 5,5)	1164 (74, 6,4)	0,87 (0,56 à 1,32)	
5-15	441 (50, 11,3)	483 (52, 10,8)	1,15 (0,63 à 2,11)	
≥15	1181 (180, 15,2)	1181 (180, 15,2)	1,70 (1,19 à 2,42)	
Défense respiratoire§ :				
Non	3876 (251, 6,5)	4542 (297, 6,5)	1,0	<0,001
Oui	589 (179, 30,4)	741 (228, 30,8)	6,61 (5,25 à 8,33)	
Anémie grave¶ :				
Non	3033 (285, 9,4)	3445 (330, 9,6)	1,0	0,02
Oui	1361 (138, 10,1)	1766 (188, 10,7)	1,42 (1,06 à 1,90)	
État modifié de conscience§ :				
Non	3476 (229, 6,6)	4209 (299, 7,1)	1,0	<0,001
Oui	493 (112, 22,7)	517 (125, 24,2)	3,83 (2,43 à 6,03)	
Test positif¶ :				
Non	2412 (292, 12,1)	2661 (336, 12,6)	1,0	0,08
Oui	2062 (142, 6,9)	2633 (193, 7,3)	1,55 (0,94 à 2,53)	
Altitude de résidence (100 m)				
<600	1849 (193, 10,4)	2616 (285, 10,9)	0,91 (0,84 à 0,97)	0,01
600-<1200 m	1936 (149, 7,7)	1974 (152, 7,7)		
≥1200	548 (65, 11,9)	549 (65, 11,8)		

*Basé sur les nombres de cas prévus en cas d'ajustement pour tenir compte des techniques d'échantillonnage comme décrit dans les méthodes. Les facteurs examinés dans le modèle mais dont l'effet a été considéré comme négligeable (P>0,1) étaient la saison des pluies, le traitement du paludisme signalé avant admission, l'alphabetisation du patient ou de la mère s'il a <15 ans.

†Cas prévus (%) après ajustement pour tenir compte de l'échantillonnage de 50 % des enfants de moins de 13 ans admis dans un hôpital de basse altitude ; les nombres estimés correspondent au nombre de cas si l'échantillonnage sur ce site était de 100 %.

‡Test de Wald pour une tendance linéaire.

§Définitions des cas conformément au tableau 2 ; données incomplètes dans 9 cas de défense respiratoire, 80 cas d'anémie, et 505 cas d'état modifié de la conscience. Âge manquant dans un cas, et altitude de résidence manquante dans 141 cas.

¶Double lecture des frottis sanguins de recherche pour détecter la présence de tous les parasites asexués de *P. falciparum* comme décrit dans les méthodes.

**Estimations du modèle pour chaque augmentation de 100 m d'altitude du village de résidence. Données descriptives indiquées pour les bandes d'altitude groupées.

intervention possible. Deux-tiers (66 %) des patients admis traités pour un paludisme grave mais dont le test d'hôpital était négatif n'ont pas été traités avec des antibiotiques, ce qui suggère que les cliniciens ignoraient les résultats des tests. La faible corrélation entre les tests d'hôpital et la double ou triple lecture des tests de recherche sous-entend que cela pourrait être justifié. Si les cliniciens sont incertains du diagnostic pour un patient présentant un état fébrile grave, il est raisonnable de le traiter pour un paludisme. Ce qui est plus étonnant, c'est que lorsque les cliniciens avaient des doutes sur un diagnostic, ils ont choisi de ne pas traiter les patients avec des antibiotiques. La mortalité des cas traités avec des antibiotiques dans un hôpital (en plus des médicaments antipaludéens) était plus élevée que celles des personnes traités avec les antipaludéens seuls, probablement parce que les cliniciens ciblent les patients les plus gravement malades pour la double thérapie. Cependant, près de la moitié (43 %) des patients qui sont décédés et présentaient un résultat de test d'hôpital négatif (disponible pour les cliniciens lors du diagnostic) n'avaient pas reçu d'antibiotique pendant leur séjour à l'hôpital.

Il est possible, mais peu probable, que les hôpitaux de notre étude n'étaient pas représentatifs de l'ensemble des hôpitaux en Afrique. Le secteur de Tanzanie où l'étude a été menée est stable et bien organisée, et l'étude comprenait la plupart des hôpitaux de district de la région.

Les cliniciens savaient que les pratiques hospitalières étaient observées (possible effet Hawthorn) et tout modification de celles-ci en raison de l'étude avait probablement stimulé un dépistage plus poussé. La nature bien définie des mesures (âge, altitude de résidence, caractéristiques de la maladie, résultats, et double lecture des tests sanguins) et la cohérence des conclusions en interne et par rapport à d'autres études en Afrique de l'est suggèrent également que les résultats sont fiables.^{16 17}

Les cas de tests vraiment négatifs de paludisme grave sont rares (même s'ils peuvent être uniquement confirmés avec une autopsie). Un test positif est néanmoins une découverte fortuite commune dans les régions où de nombreuses personnes sont semi-immunisées contre le paludisme et possèdent un porteur de parasite asymptomatique. La valeur prédictive des tests positifs pour le paludisme clinique peut être améliorée en considérant la densité des parasites.¹⁸ Si notre définition du paludisme avait comporté une densité de parasites > 1000 parasites asexués de *P. falciparum* par µl, le nombre de cas définis comme non paludéens aurait augmenté d'environ 15 %. Nous avons donc conclu que notre estimation de surdiagnostic du paludisme était prudente.

de parasites > 1000 parasites asexués de *P. falciparum* par µl, le nombre de cas définis comme non paludéens aurait augmenté d'environ 15 %. Nous avons donc conclu que notre estimation du surdiagnostic du paludisme était prudente.

Tableau 5 Nombre total de cas (%) et nombre de cas mortels traités avec un antibiotique lors de l'admission à l'hôpital, selon les résultats du test sanguin à l'hôpital et du test sanguin de recherche

	Tous les cas*		Cas mortels	
	Nombre de patients	Pas traité avec un antibiotique	Nombre de patients	Pas traité avec un antibiotique
Résultat du test à l'hôpital† :				
Négatif	1897	1236 (65,2)	248	99 (39,9)
Positif	2499	1999 (80,0)	174	101 (58,0)
Résultat du test de recherche‡				
Négatif	2375	1571 (66,1)	290	120 (41,4)
Positif	2043	1680 (82,2)	142	86 (60,6)

*Le traitement antibiotique fait référence à celui qui a été enregistré lors de l'admission à l'hôpital ; tous les cas ont été traités avec un antipaludéen.

†Données sur le traitement antibiotique du résultat de test d'hôpital manquantes dans 78 cas (dont 12 mortels).

‡Données sur le traitement antibiotique manquantes dans 56 cas (dont deux mortels).

Ce qui est déjà connu sur ce sujet

Le paludisme *Falciparum* est une cause importante de morbidité et de mortalité en Afrique.

Environ la moitié de toutes les admissions à l'hôpital dans la plus grande partie de l'Afrique sont attribués au paludisme.

Le matériel de dépistage dans la plupart des hôpitaux en Afrique est limité, et le diagnostic de nombreuses maladies, y compris le paludisme, est souvent imprécis.

Certaines manifestations, particulièrement une hausse de la fréquence respiratoire et un état réduit de conscience, sont prédictives de mauvais résultats chez les enfants atteints de paludisme.

Ce qu'apporte cette étude

À l'exception des enfants se trouvant dans des secteurs où la transmission est élevée, ceux diagnostiqués et traités pour un paludisme grave n'avaient souvent aucun parasite sur leur frottis sanguin.

La plupart des adultes à chaque niveau de transmission traités pour un paludisme grave n'avaient aucune preuve de la maladie en laboratoire.

De nombreuses personnes avec un état fébrile grave sans parasite du paludisme ne sont pas traitées avec des antibiotiques.

Les syndromes associés à des mauvais résultats en termes de paludisme grave chez l'enfance sont également prédictifs de mauvais résultats chez les enfants fébriles sans paludisme, et chez les adultes avec et sans paludisme.

Comme dans les études précédentes, la détresse respiratoire et l'état modifié de conscience étaient les facteurs prédictifs les plus forts de mortalité.^{16 17} Nos conclusions soulignent que ces associations avec la mortalité s'appliquent au paludisme grave et à toute autre maladie fébrile grave, et aux adultes aussi bien qu'aux enfants.

Conclusion

Le surdiagnostic de paludisme est répandu et est l'une des principales raisons pour lesquelles il faut améliorer les normes des soins hospitaliers de base en Afrique, où des besoins énormes doivent être satisfaits avec des ressources limitées. Les preuves actuelles suggèrent que de nombreuses directives existantes ne sont pas suivies,⁴ que les charges de travail des laboratoires compromettent la qualité,¹⁹ et que le triage des admissions à l'hôpital pour hiérarchiser les soins est rarement pratiqué.⁵ Une option est de tenter d'améliorer la précision du diagnostic, même si ce n'est pas facile. Une alternative est de passer à une approche plus syndromique des soins hospitaliers en Afrique, en concentrant les efforts sur le traitement des causes probables d'état fébrile grave.^{20 21} Pour un état fébrile grave, l'approche la plus efficace est probablement de faire en fonction de l'environnement et de l'incidence réelle du paludisme. Nous avons montré que c'était une priorité importante dans toutes les tranches d'âge et à toutes les intensités de transmission. Les efforts visant à améliorer la prise en charge du paludisme grave diagnostiqué cliniquement sont aussi importants dans les secteurs de basse transmission et chez les adultes que chez les enfants en bas âge dans les régions de transmission élevée, qui constituent la majorité des décès dus au paludisme chaque année, estimés à plus d'un million.

Nous remercions les patients et leurs familles qui ont participé à cette étude. Nous remercions également le personnel clinique et de laboratoire qui a apporté sa contribution au recueil des données : Mark Swai, Werner Shimana, Ole Nguyaine, Cleopa Mbwambo, Justina Mushi, Francis Assenga, Joseph Minja, Alan Minja, William Silayo, Richard Mcharo,

Raymond Urassa, Richard Collins, Hilda Mbakilwa, Sia Nelson, Nsia Muro, Elizabeth Msoka, Theresia Mtui, Sarah Mushi, Michael Irira, Esther Lyatu, Alutu Masokoto, Frank Magogo, Nico Funga, Lincoln Male, William Chambo, and Zacharia Zafaelli.

Contributeurs : HR, RM, CD, et CJMW ont été impliqués dans la conception, la mise en œuvre, l'analyse et la rédaction. IC et OM étaient responsables de l'analyse des données, la publication des résultats, et l'élaboration des révisions critiques du manuscrit. KS et EM étaient responsables du recueil des données cliniques sur les sites les plus importants et ont apporté des révisions critiques à l'article. JS, AK, BMG, et RO ont été activement impliqués dans la conception de l'étude et la planification de l'analyse, et ont apporté des révisions critiques à l'article. Eleanor Riley, Daniel Chandramohan, Jon Cox, W M M Nkya, Martha Lemnge, Thor Theander, Joanna Schellenberg, et Jane Bruce ont également contribué à la conception, l'analyse et la révision du manuscrit. HR est le garant.

Financement : Conseil de la recherche médicale du Royaume-Uni (Medical Research Council) (n° de subvention 9901439). CJMW est soutenu par le Partenariat Gates de lutte contre le paludisme (Gates Malaria Partnership).

Conflits d'intérêt : Aucun déclaré.

Approbation éthique : Les comités d'éthique de l'Institut pour la recherche médicale en Tanzanie et de l'École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres ont approuvé l'étude.

- 1 Ministry of Health. *Health statistics abstract 2002. Burden of disease and health utilization statistics. Vol 1*. Dar Es Salaam, Tanzania: Ministry of Health, 2002:3-3.
- 2 World Health Organization. *The Africa malaria report*. Geneva: WHO, 2003:1093. (WHO/CDS/MAL/2003.)
- 3 Makani J, Matuja W, Liyombo E, Snow RW, Marsh K, Warrell DA. Admission diagnosis of cerebral malaria in adults in an endemic area of Tanzania: implications and clinical description. *QJM* 2003;96:355-62.
- 4 English M, Esamai F, Wasunna A, Were F, Ogutu B, Wamae A, et al. Assessment of inpatient paediatric care in first referral level hospitals in 13 districts in Kenya. *Lancet* 2004;363:1948-53.
- 5 Nolan T, Angos P, Cunha AJ, Muhe L, Qazi S, Simoes EA, et al. Quality of hospital care for seriously ill children in less-developed countries. *Lancet* 2001;357:106-10.
- 6 Jonkman A, Chibwe RA, Khoromana CO, Liabunya UL, Chapanda ME, Kandiero GE, et al. Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi. *Bull World Health Organ* 1995;73:223-7.
- 7 Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull World Health Organ* 1999;77:624-40.
- 8 Bodker R, Akida J, Shayo D, Kisinza W, Msangeni HA, Pedersen EM, et al. Relationship between altitude and intensity of malaria transmission in the Usambara Mountains, Tanzania. *J Med Entomol* 2003;40:706-17.
- 9 WHO. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:1-2.
- 10 Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A. Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med* 1989;71:441-59.
- 11 WHO. Integrated management of childhood illness. www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/WHO_FCH_CAH_00.40.htm (accessed 7 Oct 2004).
- 12 Bryce J, el Arifeen S, Pariyo G, Lanata C, Gwatkin D, Habicht JP. Reducing child mortality: can public health deliver? *Lancet* 2003;362:159-64.
- 13 World Health Organization. *Africa malaria report 2003*. Geneva: WHO, 2003. (WHO/CDS/MAL/2003.1093 ed.)
- 14 Bodker R. *Variations in malaria risk in the Usambara Mountains, Tanzania*. Charlottenlund, Denmark: Danish Bilharzia Laboratory, 2000:56-84.
- 15 Planche T, Agbenyega T, Bedu-Addo G, Ansong D, Owusu-Ofori A, Micah F, et al. A prospective comparison of malaria with other severe diseases in African children: prognosis and optimization of management. *Clin Infect Dis* 2003;37:890-7.
- 16 Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N Engl J Med* 1995;332:1399-404.
- 17 Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Font F, Galindo C, Acosta C, et al. African children with malaria in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission: features on admission to the hospital and risk factors for death. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:431-8.
- 18 Smith T, Schellenberg JA, Hayes R. Attributable fraction estimates and case definitions for malaria in endemic areas. *Stat Med* 1994;13:2345-58.
- 19 Mundy C, Ngwira M, Kadeweke G, Bates I, Squire SB, Gilks CF. Evaluation of microscope condition in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:583-4.
- 20 WHO. *Management of the child with severe infection or severe malnutrition*. Geneva: WHO, 2000.
- 21 English M, Berkley J, Mwangi I, Mohammed S, Ahmed M, Osire F, et al. Hypothetical performance of syndrome-based management of acute paediatric admissions of children aged more than 60 days in a Kenyan district hospital. *Bull World Health Organ* 2003;81:166-73.

(Accepté 8 septembre 2004)

doi 10.1136/bmj.38251.658229.55

École d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, London WC1E 7HT

Hugh Reyburn chargé d'enseignement clinique
Chris Drakeley parasitologiste
Ilona Carneiro statisticien
Brian M Greenwood professeur
Christopher J M Whitty chargé d'enseignement clinique

Centre médical chrétien de Kilimandjaro, Moshi, Tanzanie

Redempta Mbatia *épidémiologiste clinique*
Ombeni Mwerinde *gestionnaire de données*
John Shao *administrateur*
Raimos Olomi *professeur*

hugh.reyburn@lshtm.ac.uk

Institut national pour la recherche médicale, Dar es Salaam, Tanzanie
Emmanuel Mwakasungula *clinicien*

Andrew Kitua *directeur général*

Hôpital Mawenzi, Moshi, Kilimanjaro, Tanzanie

Kapalala Saganda *directeur de l'hôpital*

Correspondance à adresser à : H Reyburn

Microscopie et prise en charge des patients paludéens externes parmi les enfants plus âgés et les adultes au Kenya

D. Zurovac^{1,2}, B. Midia³, S. A. Ochola⁴, M. English^{1,5} et R. W. Snow^{1,2}

1 *Malaria Public Health & Epidemiology Group, Kenya Institut pour la recherche médicale / Laboratoires de recherche Wellcome Trust, Nairobi, Kenya*

2 *Centre de médecine tropicale, université d'Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, Royaume-Uni*

3 *Hôpital national de Kenyatta, Nairobi, Kenya*

4 *Ministère de la santé, service de lutte contre le paludisme, Nairobi, Kenya*

5 *Service de pédiatrie, John Radcliffe Hospital, Oxford, Royaume-Uni*

Résumé

OBJECTIF Évaluer la précision de la microscopie de routine du paludisme, ainsi que l'usage et l'interprétation appropriées des tests du paludisme dans les conditions de fonctionnement au Kenya. **MÉTHODES** Enquête transversale, à l'aide de toute une gamme d'outils d'évaluation de la qualité des soins, au sein des établissements gouvernementaux avec la microscopie du paludisme dans deux districts kenyans avec une intensité de la transmission de la maladie différente. Toutes les personnes de plus de 5 ans se présentant dans un service de consultation externe ont été inscrites. Deux experts en microscopie ont évalué la précision des résultats des tests de routine du paludisme.

RÉSULTATS Nous avons analysé 359 consultations réalisées par 31 cliniciens dans 17 établissements. L'évaluation clinique n'était pas optimale. La microscopie des tests sanguins a été effectuée pour 72,7 % des patients, qui représentaient 78,5 % des patients fébriles et 51,3 % des patients non fébriles. Environ 95,5 % des patients avec un résultat positif de microscopie du paludisme et 79,3 % de patients avec un résultat négatif ont reçu un traitement antipaludéen. La monothérapie avec la sulfadoxine-pyriméthamine a été plus fréquemment prescrite à des patients présentant un résultat de test négatif (60,7 %) qu'à ceux avec un résultat positif (32,4 %). À l'inverse, l'amodiaquine ou la quinine ont été prescrites à seulement 14,7 % des patients présentant un résultat négatif de microscopie du paludisme contre 57,7 % des patients avec un résultat positif. La prévalence du paludisme confirmé était basse aussi bien dans les environnements à transmission forte (10,0 %) que faible (16,3 %). En combinant les données des deux environnements, la sensibilité de la microscopie de routine était de 68,6 %, sa spécificité de 61,5 % ; sa valeur prédictive positive, 21,6 % et sa valeur prédictive négative, 92,7 %.

CONCLUSIONS Les avantages potentiels de la microscopie ne sont actuellement pas exploités, en raison de la mauvaise qualité des analyses de routine et de pratiques cliniques irrationnelles. Les directives cliniques ambiguës permettant le traitement des enfants et des adultes plus âgés présentant un test sanguin négatif nuisent également à l'utilisation rationnelle des médicaments antipaludéens.

mots clé paludisme, microscopie, interprétation, précision, Kenya

Introduction

Dans des régions endémiques du paludisme en Afrique, les taux de maladie grave et de décès dus au paludisme *Plasmodium falciparum* reculent rapidement au cours des 5 premières années de la vie (Snow & Marsh 1998). L'incidence des attaques cliniques légères diminue plus lentement mais il y a un taux de maladie trois fois plus bas parmi les enfants âgés de 5 à 14 ans par rapport à ceux entre 0 et 4 ans (Snow *et al.* 2003) et l'incidence est généralement très limitée chez les adultes (Trape & Rogier 1996; WHO 2000; Snow *et al.* 2003). En dépit du plus faible risque de paludisme sans complications parmi les populations âgées de plus de 5 ans, l'absence de facteurs prédictifs cliniques valides pour dépister la maladie dans cette tranche d'âge (Genton *et al.* 1994 ; Chandramohan *et al.* 2001 ; Mwangi *et al.* 2005) a mené à des recommandations

fréquentes favorisant un dépistage présomptif du paludisme pour tous les enfants fébriles plus âgés et les adultes dans toutes les régions endémiques de la maladie en Afrique (OMS 2000,2003a). Ces recommandations et les pratiques actuelles en matière de dépistage entraînent un énorme surdiagnostic du paludisme (Font *et al.* 2001 ; Amexo *et al.* 2004). Le surdiagnostic et le surtraitement ont sans doute été tolérés lorsque les médicaments de première intention classiques comme la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (PS) étaient bon marché et sans risque. Avec des taux d'échec de traitement en hausse pour la plupart des thérapies de première intention en Afrique de l'est et du sud (East African Network for Monitoring of Antimalarial Treatment (EANMAT, réseau en Afrique de l'Est pour la surveillance des traitements antipaludéens) 2003 ; Myint *et al.* 2004 ; Talisuna *et al.* 2004) de nouveaux médicaments plus chers, plus complexes à utiliser et avec des marges de sécurité moins certaines, comme

D. Zurovac *et al.* Microscopie du paludisme au Kenya

les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT), sont progressivement lancées dans toute l'Afrique (OMS 2001a; Bosman & Olumese 2004). À l'ère des ACT, le dépistage et le traitement présomptifs des patients sans paludisme devient moins acceptable d'un point de vue économique et médical. Même s'il semble raisonnable de continuer le traitement présomptif chez les enfants de 0 à 4 ans vivant dans des environnements où la transmission du paludisme est élevée, pour les enfants plus âgés et les adultes un diagnostic basé sur les parasites est susceptible d'être la seule solution potentielle pour augmenter sa spécificité (Nosten et Brasseur 2002 ; Barnish *et al.* 2004).

Au cours des années 90, le ministère kenyan de la santé (MDS) a étendu les services de dépistage par microscopie dans pratiquement tous les hôpitaux et centres médico-sociaux gouvernementaux (Ministère de la santé 2001). Cependant, très peu de tentatives ont été faites d'examiner l'influence de la microscopie sur les pratiques en matière de dépistage et de traitement de paludisme chez les enfants plus âgés et les adultes âgés, là où elles pourraient pourtant être le plus utiles (Barat & Kramer 1999). Dans cet article, nous présentons une étude observationnelle concernant les effets de la microscopie sur la prise en charge des cas de paludisme parmi les patients de plus de 5 ans et la précision des tests de routine du paludisme.

Méthodes

Sites d'étude

Deux districts représentant différentes écologies du paludisme au Kenya ont été choisis à dessein afin de refléter les deux environnements communs de transmission de la maladie dans ce pays. Le premier district était Kwale, un secteur d'hyper- à holo-endémique le long de la côte de l'océan Indien et en-dessous de 650 m d'altitude avec 48 établissements de santé gouvernementaux, dont 14 étaient équipés d'un service de microscopie en fonctionnement en 2002. La prévalence de l'infection *P. falciparum* publiée dans quatre enquêtes à caractère communautaire entreprises en août 2003 chez des enfants <5 ans allait de 55,1 à 87,0 % (V. Marsh, données non publiées). Le deuxième district était celui de Greater Kisii, avec une transmission d'hypo- à méso-endémique et situé dans les montagnes occidentales à une altitude comprise entre 1400 et 2200 m. 10 des 48 établissements de santé gouvernementaux étaient dotés d'un service de microscopie en fonctionnement en 2002. La prévalence de l'infection *P. falciparum* publiée dans six enquêtes à caractère communautaire entreprises entre mars et mai 2000 chez des enfants <5 ans allait de 3,1 à 17,7 % (D. Zurovac, données non publiées). L'étude a été conduite pendant les saisons favorables au paludisme entre août et septembre 2002 à Kwale et en mars-avril 2003 dans le district de Greater Kisii.

Conception de l'étude et recueil des données

Nous avons étudié les pratiques de prise en charge des cas de paludisme chez les patients externes de plus de 5 ans à l'aide d'une enquête

transversale à partir d'un échantillonnage en grappes dans des établissements dotés d'un service de microscopie en fonctionnement sélectionnés de manière aléatoire. Une grappe a été définie comme les consultations de patients externes parmi les enfants plus âgés et les adultes ayant lieu dans chaque établissement pendant deux jours consécutifs d'enquête. Des données ont été rassemblées à l'aide des méthodes d'évaluation de la qualité des soins (OMS 2002) modifiées pour la présente étude, et comprenant : observation des consultations, réexamen indépendant de chaque patient, examen des tests sanguins et entretiens avec des personnels de santé. Une fois que le patient ou le soignant a fourni un consentement éclairé écrit, un enquêteur a observé toutes les consultations en silence et noté si les diverses tâches cliniques avaient été effectuées. Le personnel de santé observé a réalisé les consultations et enregistré les notes cliniques du patient, les demandes et les résultats du laboratoire, le diagnostic et le traitement sur un formulaire d'étude vierge. Lorsque le patient a quitté la salle de consultation, le médecin d'étude, non informé des conclusions de la première consultation, a effectué un réexamen clinique structuré en enregistrant les résultats cliniques sur un formulaire d'étude séparé et sur les cartes que les patients portent sur eux. Le médecin d'étude était responsable des plans de prise en charge clinique des patients. Lorsqu'un frottis sanguin a été demandé pendant la consultation initiale du personnel de santé, un frottis épais supplémentaire a été préparé à partir de la même piqûre sur le bout du doigt, colorée avec du Giemsa 10 % et recueilli par le groupe d'étude en vue d'un examen ultérieur par un expert. Enfin, à la fin de la deuxième journée d'enquête dans chaque établissement, des entretiens ont été menés avec des personnels de santé pour recueillir des données de base sur leur situation démographique, leur formation préalable et leur expérience professionnelle.

Environ 2 mois après la prise en charge du personnel de santé des patients. Lorsqu'un frottis sanguin a été demandé de 5 plus de 5ème ent of acute paediatric admissions of children aged more than 5 years on 2 informés d'aucun des résultats des tests cliniques de routine. Pour chaque test, 100 champs d'amplification à haute puissance ont été examinés avant qu'il n'ait été considéré comme négatif. Lorsque les résultats entre les deux experts en microscopie étaient divergents, un troisième a relu le test sanguin et la décision majoritaire a été considérée comme le résultat final. Le comité d'examen éthique national KEMRI a fourni l'approbation éthique pour cette étude (numéro de référence. 681).

Saisie des données, définitions et analyse statistique

Les données ont été saisies en double et vérifiées avec Access 2000 (Microsoft Inc, Redmond, WA, États-Unis) via des écrans de saisie de données personnalisés avec des contrôles de plage et de reproductibilité, et une analyse a été effectuée avec STATA, version 8 (Stata- Corp, College Station, TX, États-Unis) La précision des proportions (intervalle de confiance à 95 %) a été estimée en tenant compte de la conception de l'échantillonnage en grappes, en utilisant l'établissement de santé comme unité d'échantillonnage primaire. L'analyse a été réalisée dans chaque district séparément et pour deux districts combinés. Notre analyse primaire portait sur les patients fébriles

D. Zurovac *et al.* Microscopie du paludisme au Kenya

se présentant pour une première consultation sans signes de maladie grave. Un patient a été considéré comme fébrile pendant le réexamen, des antécédents de fièvre ont été signalés dans les dernières 48 heures ou si la température axillaire était $\geq 37,5$ °C. La visite initiale d'un patient a été définie pendant le réexamen comme la première visite dans cet établissement pour l'épisode de cette maladie. Le traitement en tant que patient externe par le clinicien de l'établissement a été employé comme un indicateur de maladie non-grave. Les tâches d'évaluation clinique ont été considérées comme effectuées si le personnel de santé s'est renseigné sur la présence de symptômes, si le patient a spontanément signalé le symptôme ou si l'observateur pouvait dire de manière évidente que le patient avait les informations qui l'intéressaient. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives (VPN) de la lecture de routine des tests du paludisme ont été calculées par rapport à la référence de toute parasitémie définie par les résultats concordants de deux experts en microscopie. Le rapport de probabilité positif a été calculé selon la formule suivante : sensibilité/ 1-spécificité.

Approbation éthique

Le comité d'examen éthique national KEMRI a fourni l'approbation éthique pour cette étude (numéro de référence. 681).

Résultats

Description de l'échantillon étudié

Nous avons évalué 478 consultations externes pour des patients âgés de plus de 5 ans vus par 31 personnels de santé dans 17 établissements de santé dotés d'un service de microscopie en fonctionnement dans deux districts. Aucun personnel de santé ou patient n'a refusé de participer à l'enquête. Parmi ces 478 consultations, l'examen à la sortie n'a pas pu être effectué pour 42 patients (8,8 %) et ils ont été exclus de l'analyse. Parmi les 436 patients restants, 27 se sont rendus à une visite de suivi, 23 ont été orientés vers une hospitalisation et 27 avaient des valeurs manquantes qui ont empêché une classification définitive comme patient lors d'une première visite. Notre analyse finale comprend donc 359 patients, 203 (56,6 %) de Kwale et 156 (43,5 %) de Greater Kisii. Près de la moitié des consultations (47,1 %) ont été réalisées dans des hôpitaux de sous-district, 37,3 % dans les centres de santé et 15,6 % dans des officines. La majorité des patients avaient plus de 15 ans (79,7 %) et la plupart des consultations ont été réalisées par des agents hospitaliers (61,0 %) plutôt que des infirmières (36,5 %).

Caractéristiques de l'évaluation clinique

Pour 359 consultations analysées, le temps de consultation moyen et médian était de 4,7 et 4,0 minutes, respectivement. Les personnels de santé ont effectué une évaluation de routine de 61,0 % (IC 95 % : 47,2–75,0) des patients avec des antécédents de fièvre, mais seuls 16,4 % (IC 95 % : 3,7–29,1) ont eu une mesure de la température. La pâleur de la conjonctive a été contrôlée pour 60,6 % (IC 95 % : 52,3–68,8) des patients. La toux a été évaluée chez 36,8 % (IC 95 % : 30,7–42,9) des patients.

Les tâches cliniques suivantes ont été effectuées chez 13,9–21,7 % des patients : évaluation des douleurs thoraciques, diarrhée et vomissements ; auscultation de la poitrine et splénomégalie. Les tâches suivantes ont été effectuées sur moins de 6 % des patients : évaluation de difficultés respiratoires, problème à l'oreille, écoulement nasal et mal de gorge ; mesure de la fréquence respiratoire ; et inspection de la gorge et des oreilles. Aucune différence significative dans la conduite d'une tâche quelle qu'elle soit n'a été observée entre les districts ou les groupes, qu'ils aient été classés comme orientés vers la microscopie de routine ou non, ou selon le résultat du test sanguin de routine (positif et négatif).

Utilisation et interprétation des tests du paludisme

La Figure 1 montre le modèle spécifique à un district des pratiques cliniques de routine au sein de 17 établissements de santé sur l'utilisation et l'interprétation des résultats des tests sanguins, eu égard à la présence de fièvre et la prescription d'un traitement antipaludéen. La proportion de patients venant pour une première visite et traités comme des patients externes qui ont signalé des antécédents de fièvre ou qui avaient une température axillaire $\geq 37,5$ °C était de 78,8 % (IC 95 % : 73,0–84,7) 73,0–84,7) avec aucune différence significative entre les deux districts. Dans l'ensemble, 261 patients (72,7 %, IC 95 % : 60,8–84,6) avaient fait l'objet d'un test de paludisme, le plus fréquemment à Greater Kisii (90,4, IC 95 % : 85,1–95,6) qu'à Kwale (59,1, IC 95 % : 44,4–73,8). Seuls 26 (9,1 %) patients ont été orientés vers la microscopie mais n'avaient pas fait l'objet d'un test sanguin. Parmi tous les patients avec de la fièvre, un test du paludisme a été effectué pour 78,5 % des patients (IC 95 % : 69,5–87,4), cependant 51,3 % (IC 95 % : 28,4–74,2) de tous les patients sans fièvre avaient également fait l'objet d'un test sanguin. Parmi tous les patients qui avaient fait l'objet d'un test sanguin, il était positif pour 42,5 % (IC 95 % : 30,5–54,6) via des pratiques microscopiques de routine. Les tests du paludisme de routine positifs ont été signalés plus fréquemment à Greater Kisii (56,0, IC 95 % : 41,2–70,8) que dans le district de Kwale (26,7, IC 95 % : 16,7–36,6). Il est intéressant de noter que parmi les 39 patients sans fièvre qui avaient fait l'objet d'un test sanguin de routine au sein de l'établissement de santé, 12 (30,8 %) avaient été signalés comme positifs mais aucun n'avait été confirmé comme tel à l'examen des tests d'étude par les experts en microscopie.

Pratiquement tous les patients présentant un test du paludisme de routine positif ont reçu un traitement antipaludéen (95,5, IC 95 % : 91,3–99,7), cependant, les personnels de santé ont prescrit ce traitement pour 79,3 % (IC 95 % : 65,8–92,9) des patients présentant un test de routine négatif.

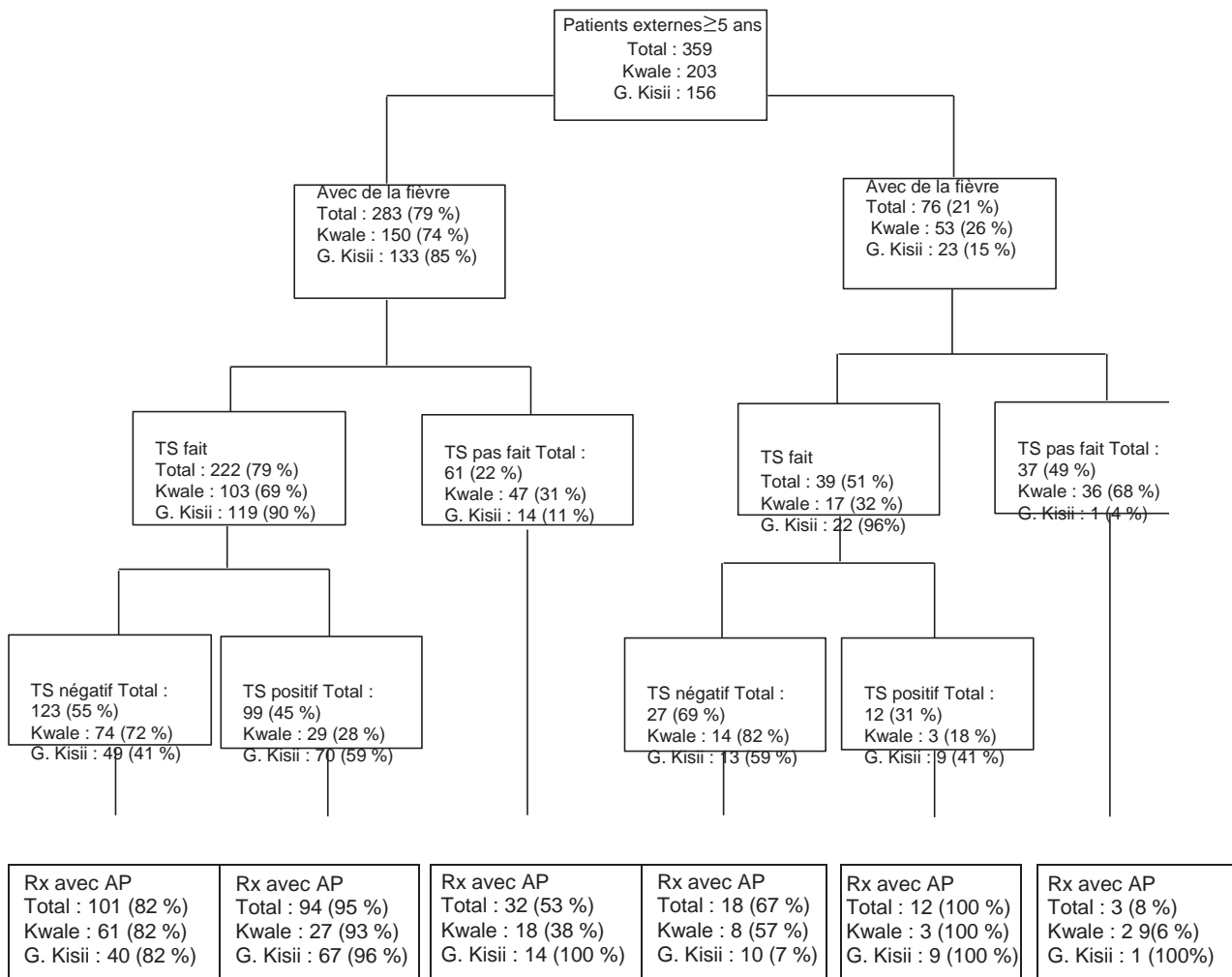


Figure 1 Le processus clinique pour les enfants plus âgés et les adultes se présentant dans 17 établissements de santé dotés d'un service de microscopie en fonctionnement indiquant l'utilisation et l'interprétation des résultats des tests sanguins (TS) eu égard à la présence de fièvre et du traitement (Rx) avec un médicament antipaludéen (AP) : résultats de districts à transmission du paludisme élevée (Kwale) et basse (Greater Kisii) au Kenya.

La variabilité de cette pratique entre les différents cliniciens n'a pas pu être clairement comparée en raison du petit nombre d'observations par clinicien, cependant, on a constaté qu'ils ignoraient tous certains résultats négatifs.

Nettement moins de patients qui n'avaient pas fait l'objet d'un test du paludisme s'étaient vu prescrire un médicament antipaludéen (35,7, IC 95 % : 19,2-52,2). On n'a observé aucune différence significative dans la prescription des traitements antipaludéens pour un test du paludisme de routine négatif entre les deux districts : 78,4% (IC 95 % : 54,9–100) des patients dans le district de Kwale et 80,6 % (IC 95 % : 68,7–92,6) dans le district de Kisii.

On a observé une différence significative dans les pratiques de traitement en fonction du résultat du test sanguin (Tableau 1). La monothérapie SP, qui est le traitement de première intention recommandée pour

le paludisme sans complications au Kenya, était plus fréquemment prescrite chez les patients présentant un test du paludisme négatif (IC 95 % : 48,5-72,8) que les patients avec un test positif (32,4, IC 95 % : 19,9–45,0). À l'inverse, les médicaments de deuxième intention étaient plus souvent prescrits aux patients avec un test du paludisme négatif (Tableau 1). L'amodiaquine ou la quinine, soit en monothérapies ou en combinaison avec d'autres médicaments antipaludéens, ont été prescrits à seulement 14,7 % (IC 95 % : 4,4-24,9) des patients présentant un test négatif contre 57,7 % (IC 95 % : 44,0-71,4) des patients avec un test positif. Une tendance semblable dans l'utilisation des médicaments de première et deuxième intention liée aux résultats de test de routine positifs et négatifs a été observée dans les deux districts et aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée.

D. Zurovac *et al.* Microscopie du paludisme au Kenya

Traitement prescrit	TS positif (n = 111)		TS négatif (n = 150)		TS pas réalisé (n = 98)		Total (n = 359)	
	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
SP*	36	32,4	91	60,7	19	19,4	146	40,7
Amodiaquine◆	38	34,2	16	10,7	10	10,2	64	17,8
Quinine◆	13	11,7	5	3,3	2	2,0	20	5,6
SP + quinine	6	5,4	0	0	0	0	6	1,7
SP + chloroquine	4	3,6	3	2,0	3	3,1	10	2,8
Amodiaquine + quinine	3	2,7	0	0	0	0	3	0,8
SP + amodiaquine	2	1,8	1	0,7	0	0	3	0,8
Artémisinine	2	1,8	1	0,7	0	0	3	0,8
Chloroquine + amodiaquine	2	1,8	0	0	1	1,0	3	0,8
Proguanil	0	0	2	1,3	0	0	2	0,6
Aucun traitement antipaludéen	5	4,5	31	20,7	63	64,3	99	27,6
Antipyrétique prescrit	106	95,5	137	91,3	69	70,4	312	86,9
Antibiotique prescrit	57	51,4	88	58,7	62	63,3	207	57,7

Tableau 1 Prescriptions pour les enfants plus âgés et les adultes traités en tant que patients externes suite à une première visite conformément aux résultats des tests sanguins (TS) de routine

* La sulfadoxine–pyriméthamine (SP) est le médicament de première intention recommandé au niveau national pour le paludisme sans complications.

◆ L'amodiaquine et la quinine sont les médicaments de deuxième intention recommandés au niveau national pour le paludisme sans complications.

On a observé une utilisation élevée des antipyrétiques et des antibiotiques indépendamment du fait que le test était positif (95,5 et 51,4 %, respectivement), négatif (91,3 et 58,7 %, respectivement) ou non demandé (70,4 et 63,3 %, respectivement).

Précision de la microscopie de routine du paludisme

Un test supplémentaire d'étude a été préparé pour 261 patients qui avaient fait l'objet d'un test du paludisme de routine et qui avait été lu par deux experts en microscopie pendant les travaux après l'enquête. Le taux de tests positifs selon l'expert en microscopie était de 13,4 % (IC 95 % : 7,8–19,0), sans différence significative entre les districts de transmission du paludisme élevée et basse : 10,0% (IC 95 % : 6,1–13,9) des tests sanguins dans le district de Kwale et 16,3% (IC 95 % : 6,1–26,5) dans le district de Greater Kisii étaient positifs pour le paludisme d'après l'expert en microscopie.

En utilisant les données mises en commun à travers les deux districts, la sensibilité et la spécificité des résultats des tests sanguins de routine pour identifier un résultat positif par un expert en microscopie étaient de 68,6 % (IC 95 % : 55,2–82,0), et 61,5% (IC 95 % : 48,6–74,5), respectivement. La valeur prédictive positive (VPP) était très basse, 21,6 % (IC 95 % : 10,4–32,9) alors que la VPN était élevée, 92,7% (IC 95 % : 89,7–95,6). Aucune différence significative dans les valeurs prédictives n'a été observée entre les districts : les VPP étaient de 18,8 % (IC 95 % : 9,0–28,5) et 22,8 % (IC 95 % : 4,2–41,4) dans les districts de Kwale et Greater Kisii, respectivement, alors que les VPN étaient de 93,2 % (IC 95 % : 90,0–96,3), et 91,9% (IC 95 % : 85,4–98,4), respectivement. Le rapport de probabilité positive était bas dans les deux districts

(2,08 à Kwale et 1,50 à Greater Kisii), ainsi que dans les deux districts combinés (1,82). Les résultats sur la précision de la microscopie de routine dans les deux districts sont présentés dans le Tableau 2.

Discussion

Le diagnostic basé sur les parasites du paludisme fait l'objet d'une attention renouvelée, avec le lancement à grande échelle de nouveaux médicaments plus chers aux marges de sécurité probablement plus faibles (Nosten & Brasseur 2002; Amexo *et al.* 2004 ; Barnish *et al.* 2004). Notre étude dans 17 établissements de santé dotés d'un service de microscopie en fonctionnement au Kenya dans deux districts de transmission du paludisme différente a montré que la microscopie du paludisme était généralement utilisée parmi les enfants plus âgés et les adultes. Cependant, les indications cliniques pour son utilisation étaient fréquemment inadaptées : plus de la moitié des patients sans signes de fièvre ont été orientés vers la microscopie, et même si le laboratoire indiquait que 31 % de ces patients présentaient des signes d'infection, cela n'a été en aucun cas confirmé par l'examen expert d'un test parallèle. De plus, alors que presque tous les rapports de routine de tests positifs étaient traités pour le paludisme (96 %), l'interprétation clinique des résultats de test négatifs a été caractérisée par une grosse tendance à ignorer le résultat et à prescrire un antipaludéen (79 %). Ces résultats sont compatibles avec les observations faites au Bénin (Holtz & Kachur 2000), en Zambie (Barat *et al.* 1999) et dans le district de Bungoma (Barat & Kramer 1999).

Il existe un certain nombre d'explications possibles pour ces pratiques. Tout d'abord, les prescripteurs perçoivent peut-être le dépistage par test sanguin

D. Zurovac *et al.* Microscopie du paludisme au Kenya

Tableau 2 Le taux de positivité des tests et la précision de la microscopie de routine du paludisme comparée à une microscopie de référence : résultats dans 17 établissements de santé à travers deux districts avec des transmissions du paludisme différentes au Kenya

	Kwale (transmission élevée)			Greater Kisii (transmission faible)			Total		
	Nb/N	%	IC 95 %	Nb/N	%	IC 95 %	Nb/N	%	95
Taux de positivité des tests (microscopie de routine)	32/120	27	17, 37	79/141	56	41, 71	111/261	43	31
Taux de positivité des tests (microscopie des experts)	12/120	10	6, 14	23/141	16	6, 27	35/261	13	8
Sensibilité	6/12	50	19, 81	18/23	78	64, 93	24/35	69	55
Spécificité	82/108	76	68, 84	57/118	48	28, 68	139/226	62	49
Valeur prédictive positive	6/32	19	9, 29	18/79	23	4, 41	24/111	22	10
Valeur prédictive négative	82/88	93	90, 96	57/62	92	85, 98	139/150	93	90
Rapport de probabilité positif	2,08			1,50			1,82		

d'avantage comme un outil pour confirmer leur soupçon clinique plutôt que pour écarter la possibilité d'un paludisme. Pour soutenir cette théorie, nous avons observé qu'un traitement antipaludéen était généralement prescrit aux patients avec un test sanguin plutôt qu'à ceux qui n'en avaient pas. En second lieu, le dépistage et le traitement du paludisme peuvent être simplement une stratégie clinique « pratique » pour éviter la recherche plus compliquée d'autres causes de la maladie présente. Dans notre étude, les patients avec un test négatif étaient plus susceptibles de recevoir la SP que les patients avec un test positif, qui recevaient plus généralement des traitements de deuxième intention, et nous n'avons pas pu démontrer que les pratiques en matière d'évaluation étaient plus complètes pour les premiers cités. Troisièmement, les cliniciens peuvent douter de la qualité de la microscopie, conduisant à un manque de confiance lorsqu'un résultat négatif de test du paludisme est signalé. Notre observation était que la VPN de la microscopie de routine était élevée (93 %), ce qui devrait donner une certaine confiance parmi les prescripteurs quant au fait que les tests négatifs ne sont pas des faux négatifs. Même si cela reflète en partie le fait qu'aussi bien dans les environnements de transmission basse et élevée étudiés, la prévalence du paludisme confirmée était faible dans ces tranches d'âge.

La faible prévalence du « paludisme réel » dans les deux environnements de transmission chez les personnes de 5 ans ou plus (10 % dans le secteur à haute transmission et 16 % dans celui à basse transmission) explique également en partie la VPP faible de la microscopie de routine pour détecter le paludisme réel dans les deux environnements. Ainsi, environ quatre tests de routine sur cinq signalés comme positifs étaient en fait négatifs. Ces résultats sont semblables à ceux d'une étude récente en Tanzanie où le taux de positivité des tests de recherche parmi les patients >5 ans admis à l'hôpital avec un paludisme grave n'était pas différent dans les environnements de haute transmission du paludisme dans les plaines (19 %) et de basse transmission dans les montagnes (22 %) (Reyburn *et al.* 2004).

Cependant, alors que la faible prévalence du paludisme réel contribue à expliquer la VPP basse, il y a clairement un problème majeur avec la qualité de la microscopie de routine. Même à une prévalence du

paludisme réel de 10 %, la VPP de la microscopie de routine pourrait atteindre 50 % avec un rapport de probabilité positif de 9 si la microscopie était sensible à 90 % sensible et spécifique à 90 % par rapport à la microscopie de référence, ce qui n'est pas une norme déraisonnable pour un programme d'assurance qualité de laboratoire. Nous reconnaissons que l'âge est susceptible d'exercer un effet plus important sur la prévalence du « paludisme réel » et les valeurs prédictives, cependant, le nombre restreint d'observations chez des enfants plus âgés (5-14 ans) n'a pas permis d'établir des comparaisons significatives avec les patients adultes.

Enfin, nous aimerions souligner le rôle potentiel des directives nationales ambiguës. Elles stipulent que « *dans certains cas, un test peut être négatif même si le patient est atteint du paludisme* » (Ministère de la santé 1998). Des recommandations semblables peuvent être trouvées dans les directives internationales (OMS 2003a) et ce type de consignes continuent à être favorisées pour l'interprétation des tests de dépistage rapide du paludisme (OMS 2003b). Ce type de déclarations ambiguës nuisent au lancement de dépistages qui visent à encourager un usage rationnel des médicaments. Changer les directives internationales et nationales, au moins pour les enfants plus âgés et les adultes pour lesquels le risque de maladie diminue rapidement, semble être un pré-requis pour améliorer la valeur des services de dépistage dans la prise en charge des cas de paludisme.

Un changement efficace du comportement en matière de diagnostic pourrait permettre des économies importantes sur les coûts des médicaments antipaludéens. Dans un hôpital au Malawi, le lancement du dépistage par microscopie pour les patients adultes accompagnés d'instructions quant au respect des résultats négatifs a généré des économies annuelles de 3 % du budget annuel global de l'hôpital en matière de médicaments (Jonkman *et al.* 1995). Au Kenya, l'artéméter-luméfantrine (AL), qui est un traitement 30 fois plus cher chez les adultes par rapport à la SP, a été nommé comme le nouveau traitement de première intention pour le paludisme sans complications (Ministère de la santé 2004). Un simple changement des pratiques en matière de dépistage, à savoir le respect des résultats parasitologiques négatifs, pourrait engendrer des économies importantes dans le cadre de la politique de traitement à l'AL au Kenya même si la

D. Zurovac *et al.* Microscopie du paludisme au Kenya

précision de la microscopie n'était pas améliorée. Cependant, notre étude a suggéré que ce changement dans la pratique serait fait au détriment d'une réduction de la sensibilité pour identifier les cas réels de 31 %, et la conséquence est qu'un patient sur 24 de plus de 5 ans serait renvoyé chez lui sans antipaludéen alors qu'il est en réalité parasitémique. Les risques de ce compromis sont en grande partie inconnus, cependant, ils devraient être faibles chez les enfants plus âgés et les adultes atteints de paludisme sans complications, qui sont nettement moins susceptibles de développer des complications graves et potentiellement mortelles.

La solution idéale, réduisant le risque d'échec du traitement des cas réels et générant des économies bien plus importantes en termes de médicaments antipaludéens, serait l'amélioration de la précision de la microscopie du paludisme accompagnée d'un changement des pratiques de dépistage. Une précision idéale de 100 % pour la microscopie du paludisme est probablement un objectif irréaliste dans des conditions sur le terrain. Des sensibilités et des spécificités supérieures à 90 % sont des cibles plus réalistes et suffisamment acceptables pour justifier des interventions concentrées sur un changement des pratiques de dépistage. Les améliorations de la précision de la microscopie du paludisme représentent un défi pour les services de laboratoire au Kenya, qui sont actuellement très peu fonctionnels. Cependant, les expériences positives récentes signalées au Ghana suggèrent que des améliorations importantes à l'échelle nationale de la précision de la microscopie du paludisme peuvent être réalisées (Bates *et al.* 2004). Les améliorations des services de dépistage devraient alors se traduire par de meilleures pratiques cliniques, particulièrement eu égard au respect des résultats de test négatifs. Changer une pratique clinique est une tâche difficile, et les interventions ont connu une réussite variable (Ross-Degnan *et al.* 1997 ; OMS 2001b), cependant, plusieurs études récentes suggèrent qu'améliorer la qualité des soins ambulatoires en Afrique est possible (Armstrong-Schellenberg *et al.* 2004 ; Gouws *et al.* 2004). Il semblerait que la combinaison d'améliorations de laboratoire et cliniques peuvent grandement réduire le coût des médicaments antipaludéens à l'époque des ACT.

Remerciements

Cette étude a reçu le soutien financier de l'initiative Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme), AFRO (AFRO/WHO/RBM# AF/ICP/ CPC/400/XA/00), Wellcome Trust au Royaume-Uni et l'Institut pour la recherche médicale du Kenya. DZ remercie gracieusement MSF-France pour son soutien. RWS est membre de Wellcome Trust (#058992) et ME est membre du développement de carrière de Wellcome Trust (# 050563). Nous remercions Bruce Larson pour ses commentaires sur les versions précédentes, et Lydia Mwangi, Lucy Muhunyo et Lidija Ugarkovic pour leur aide dans le traitement des données ainsi que les personnels de santé et les patients qui ont participé à l'étude. Cet article est publié avec la permission du directeur de KEMRI.

Références

- Amexo M, Tollhurst R, Barnish G & Bates I (2004) Malaria mis-diagnosis: effects on the poor and vulnerable. *The Lancet* 364, 1896–1898.
- Armstrong-Schellenberg J, Bryce J, de Savigny D *et al.* (2004) The effect of integrated management of childhood illness on observed quality of care of under-fives in rural Tanzania. *Health Policy and Planning* 19, 1–10.
- Barat LM & Kramer MH (1999) *Assessment of Microscopic Diagnosis of Malaria at Eight Health Facilities in Bungoma District, Kenya*. Centers for Disease Control and Prevention. Final Trip Report.
- Barat LM, Chipipa J, Kolczak M & Sukwa T (1999) Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 60, 1024–1030.
- Barnish G, Bates I & Iboro J (2004) Newer drug combinations for malaria. *British Medical Journal* 328, 1511–1512.
- Bates I, Bekoe V & Asamoah-Adu A (2004) Improving the accuracy of malaria-related laboratory tests in Ghana. *Malaria Journal* 3, 38.
- Bosman A & Olumese P (2004) *Current Trends in Malaria Treatment: Artemisinin-Based Combination Therapy*. Roll Back Malaria Department, World Health Organisation, Geneva, March 2004.
- Chandramohan D, Carneiro I, Kavishwar A, Brugha R, Desai V & Greenwood BM (2001) A clinical algorithm for the diagnosis of malaria: results of an evaluation in an area of low endemicity. *Tropical Medicine and International Health* 6, 505–510.
- East African Network for Monitoring of Antimalarial Treatment (EANMAT) (2003) The efficacy of antimalarial monotherapies, sulphadoxine-pyrimethamine and amodiaquine in East Africa: implications for sub-regional policy. *Tropical Medicine and International Health* 8, 860–867.
- Font F, Gonzalez M, Nathan R *et al.* (2001) Diagnostic accuracy and case management of clinical malaria in the primary health services of a rural area in south-eastern Tanzania. *Tropical Medicine and International Health* 6, 423–428.
- Genton B, Smith T, Baea K *et al.* (1994) Malaria: how useful are clinical criteria for improving the diagnosis in a highly endemic area? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88, 537–541.
- Gouws E, Bryce J, Habicht JP *et al.* (2004) Improving antimicrobial use among health workers in first-level facilities: results from the multi-country evaluation of the integrated management of childhood illness strategy. *Bulletin of the World Health Organisation* 82, 509–515.
- Holtz TH & Kachur SP (2000) *Assessment of Microscopic Diagnosis of Malaria at Subprefectural Health Facilities in Oueme Department, Benin*. Centers for Disease Control and Prevention. Final Trip Report.
- Jonkman A, Chibwe RA, Khoromana CO *et al.* (1995) Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi. *Bulletin of the World Health Organisation* 73, 223–227.

D. Zurovac *et al.* Microscopie du paludisme au Kenya

- Ministry of Health (1998) *National Guidelines for Diagnosis, Treatment & Prevention of Malaria for Health Workers*. Republic of Kenya, Nairobi.
- Ministry of Health (2001) *Malaria Situation Analysis 1998–2000*. Report prepared by Division of malaria Control, Ministry of Health & The KEMRI/Wellcome Trust Collaborative Programme, Nairobi.
- Ministry of Health (2004) *National Symposium on Next Anti-Malarial Treatment Policy in Kenya*. 5–6 April 2004, Naiwasha, Kenya.
- Mwangi TW, Mohammed M, Dayo H, Snow RW & Marsh K (2005) Clinical algorithms for malaria diagnosis lack utility among people of different age groups. *Tropical Medicine and International Health* 10, 530–536.
- Myint HY, Tipmanee P, Nosten F *et al.* (2004) A systematic overview of published antimalarial drug trials. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 98, 73–81. Nosten F & Brasseur P (2002) Combination therapy for malaria: the way forward? *Drugs* 62, 1315–1329.
- Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C *et al.* Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *British Medical Journal* 329, 1212–1215.
- Ross-Degnan D, Laing R, Santoso B *et al.* (1997) *Improving Pharmaceutical use in Primary Care in Developing Countries: A Critical Review of Experience and Lack of Experience*. Conference presentation, International Conference on Improving Use of Medicines (ICIUM), Chiang Mai, Thailand, April 1–4.
- Snow RW & Marsh K (1998) New insights into the epidemiology of malaria relevant for disease control. *British Medical Bulletin* 54, 293–309.
- Snow RW, Craig MH, Newton CRJC & Steketee RW (2000) *Public Health Burden of Plasmodium falciparum* Malari Africa: Deriving the Numbers. Working Paper 11, Disease Control Priorities Project. Bethesda, MD, USA: Fogarty International Center, National Institutes of Health. August 20 <http://www.fic.nih.gov/dcpp>.
- Talisuna AO, Bloland P & D'Alessandro U (2004) History, dynamics and public health importance of malaria parasite resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 17, 23–254.
- Trape JF & Rogier C (1996) Combating malaria morbidity mortality by reducing transmission. *Parasitology Today* 1 236–240.
- WHO (2000) *WHO Expert Committee on Malaria*. WHO nical Report Series, No. 892, Geneva.
- WHO (2001a) *Antimalarial Drug Combination Therapy. Report of a technical consultation*. WHO/CDS/RBM/200 Geneva.
- WHO (2001b) *Interventions and Strategies to Improve the Antimicrobials in Developing Countries*. Drug Management Programme WHO/CDS/CSR/DRS/2001.9. WHO, Geneva
- WHO (2002) *Health Facility Survey for Integrated Child Health Services. Division of Child and Adolescent Health Development*. WHO, Geneva.
- WHO (2003a) *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Malaria in the African Region*. AFR/MAL/03.01. WH Regional office for Africa, Brazzaville.
- WHO (2003b) *Malaria Rapid Diagnosis: Making it Work*. Meeting Report 20–23 January 2003. RS/2003/GE/05(PH WHO, Regional Office for Western Pacific.

Auteur correspondant D. Zurovac, Malaria Public Health & Epidemiology Group, Centre de recherche médicale géographique Kenya Institut pour la recherche médicale/Programme de collaboration Wellcome Trust, BP 43640, 00100 GPO, Nairobi, Kenya. Tél. : +254 202720 Télécopie : +254 20 2711673 ; E-mail : dzurovac@wt Nairobi.mimcom.net

Microscopie et prise en charge des patients malariques ambulatoires chez les enfants plus âgés et les adultes au Kenya

OBJECTIF Evaluer la précision de la lecture des lames et de l'interprétation des résultats dans la microscopie de la malaria sous des conditions opérationnelles.

METHODES Etude transversale basée sur une série d'outils d'évaluation de la qualité de la prise en charge dans des services gouvernementaux réels une microscopie pour la malaria, dans deux districts du Kenya avec différentes intensités de la transmission de la malaria. Tous les patients de plus de 5 ans se présentant dans le département des patients ambulatoires ont été inclus dans l'étude.

RÉSULTATS 359 consultations ont été réalisées par 31 cliniciens dans 17 services. L'évaluation clinique était sub-optimale. Une microscopie de frottis sanguin a été effectuée pour 72,7% des patients représentant 78,5% des patients fébriles et 51,3% des patients non fébriles. 95,5% des patients frottis microscopiquement positif et 79,3% des patients avec un frottis négatif ont reçu un traitement antipaludéen. La monothérapie à sulphadoxine-pyreméthamine était plus couramment prescrite pour les patients avec un test négatif (60,7%) que pour les patients avec un test positif (32,4%). Cependant, l'amodiaquine ou la quinine était prescrite chez seulement 14,75% des patients avec un test négatif comparé à 57,7% des patients avec un test positif. La prévalence de malaria confirmée était faible autant dans la région à haute (10,0%) que dans celle à faible (16,3%) transmission de malaria. D'après les données combinées des deux endroits, la sensibilité de la microscopie en routine était de 68,6%, sa spécificité 61,5% ; sa valeur prédictive positive 21,6% et sa valeur prédictive négative 92,7%.

CONCLUSION Les bénéfices potentiels de la microscopie ne sont pas actuellement atteints à cause de la faible qualité du test de routine. En plus, les directives cliniques ambiguës pour le traitement des enfants moins jeunes et des adultes à frottis sanguins négatifs compromettent l'usage rationnel des médicaments antipaludéens.

Mots clés malaria, microscopie, interprétation, précision, Kenya

D. Zurovac *et al.* Microscopie du paludisme au Kenya

Manejo microscópico y en consultas externas de casos de malaria en niños y adultos en Kenia

objetivo Evaluar la exactitud de la lectura por microscopía de láminas para malaria, y la interpretación correcta de los resultados, bajo condiciones operacionales en Kenia.

métodos Estudio cross-sectional, utilizando una serie de herramientas para evaluar la calidad, en centros gubernamentales con microscopía para malaria

en dos distritos de Kenia con diferente intensidad de transmisión de malaria. Todos los pacientes de más de 5 años que se presentaron en consultas externas fueron incluidos en el estudio. Dos microscopistas expertos evaluaron la exactitud de los resultados de las lecturas de rutina de las láminas. **resultados** Analizamos 359 consultas realizadas por 31 clínicos en 17 centros. La evaluación clínica fue deficiente: se realizaron láminas a 72.7% de los pacientes, que representaban un 78.5% de los pacientes con fiebre y 51.3% de los pacientes sin fiebre. Un 95.5% de los pacientes con un resultado positivo en la lectura de la lámina por microscopía y un 79.3% de los pacientes con un resultado negativo, recibieron tratamiento antimalárico. La monoterapia con sulfadoxina-pirimetamina más comúnmente prescrita a pacientes con un resultado negativo en la lectura de la lámina (60.7%) que a pacientes con un resultado positivo (32.4%). Por otro lado, la amodiaquina o la quinina fueron prescritas a solo un 14.7% de los pacientes con un

resultado negativo por microscopía, comparado con un 57.7% de los pacientes con un resultado positivo. La prevalencia de malaria confirmada fue baja, tanto en áreas de alta (10.0%) como de baja (16.3%) transmisión. Al combinar los datos de ambos lugares, la sensibilidad de la microscopía de rutina fue del 68.6%; la especificidad del 61.5%; su valor predictivo positivo, 21.6% y su valor predictivo negativo, 92.7%.

conclusiones Los beneficios potenciales de la microscopía no son actualmente evidentes debido a la mala calidad de las pruebas de rutina. Unas guías

clínicas ambiguas que permiten el tratamiento de niños mayores y adultos con una lámina negativa, también debilitan el uso racional de los medicamentos para malaria.

palabras clave malaria, microscopía, interpretación, exactitud, Kenia

Date de publication : 2010

TACT en collaboration avec :



International Public Health Consultants

Manuel développé par WellSense International
Public Health Consultants
www.wellsense-iphc.com

Manuel conçu par : Philip Talbot et Neil
Henderson www.philipTalbot.co.uk