

Intérêt des moustiquaires imprégnées d'insecticides dans la lutte antipaludique: où en sont les essais de terrain?*

A. Bermejo¹ & H. Veecken²

Les moustiquaires imprégnées opposent aux moustiques une barrière physique en les repoussant et en les tuant. D'après les essais d'intervention en population, ces moustiquaires permettent en secteur à transmission faible et modérée d'éviter la mortalité et la morbidité liées au paludisme — mais n'empêchent pas l'infection palustre; les essais en secteur à transmission élevée ne sont pas aussi encourageants. La comparaison et l'interprétation des résultats obtenus dans les divers essais est difficile, en raison de la variabilité de l'épidémiologie du paludisme et de plusieurs faiblesses méthodologiques. On a envisagé dans cet article les points qui présentent des difficultés, à savoir la définition d'indicateurs de santé appropriés, le contrôle de l'utilisation des moustiquaires, l'attribution par tirage au sort des moustiquaires, le choix des témoins, l'analyse statistique et la comparaison de l'introduction des moustiquaires à d'autres interventions. D'autres essais d'intervention en population, qui accorderont une attention particulière à la méthodologie et à l'évaluation de leur impact sur le paludisme, sont nécessaires.

Le paludisme est de loin la plus importante des affections transmises par des insectes avec un taux d'infection annuel de 100 millions de personnes (1). Dans la mesure où la plupart des moustiques qui transmettent le paludisme piquent la nuit à l'intérieur des habitations, les moustiquaires imprégnées d'insecticide pourraient avoir un rôle protecteur intéressant. L'évaluation des interventions de lutte antipaludique en population est truffée de difficultés. La variabilité de l'épidémiologie palustre et l'emploi d'indicateurs cliniques et entomologiques différents rendent difficile la comparaison et l'interprétation des résultats. L'intérêt des moustiquaires imprégnées est donc encore contesté (2). Cet article fait le point sur les essais de terrain qui se sont donné pour objectif d'évaluer l'intérêt pour la lutte antipaludique des moustiquaires et des rideaux imprégnés; après avoir résumé les résultats il met en lumière les difficultés méthodologiques et les questions qui demandent un supplément d'investigation.

Mode d'action

Les moustiquaires et les rideaux imprégnés de pyrèthrinoides diminuent le contact homme/vecteur en

jouant le rôle de barrière physique, en repoussant les moustiques et en les éloignant des habitations (3, 4). L'imprégnation augmente l'efficacité d'une moustiquaire qui serait déchirée (5) et empêche les moustiques de piquer les dormeurs à travers le tulle (6). La distribution de moustiquaires imprégnées à l'ensemble d'une communauté offre une protection individuelle mais peut aussi modifier en profondeur la transmission palustre ("effet de masse") en tuant les moustiques et donc en diminuant leur population. La diminution de densité de la population de moustiques, observée dans plusieurs études (7-11), est bénéfique pour toute la communauté, y compris pour les personnes qui n'utilisent pas de moustiquaire.

Les essais sur le terrain

Résultats

Le degré de protection conférée par les moustiquaires imprégnées dépend de la situation locale. La diminution du nombre de piqûres infestantes est plus grande quand les moustiques ont un comportement endophage, piquent tard la nuit et ne sont pas exclusivement anthropophiles (12). L'intervention peut modifier ces caractéristiques: on a pu observer une tendance importante des moustiques à piquer hors des maisons et plus tôt dans la soirée (10, 11) sans toutefois que des conclusions définitives puissent être tirées de ces observations. Les études entomologiques montrent que les moustiquaires imprégnées diminuent le contact homme-vecteur ainsi que la densité vectorielle. Ces diminutions ont-elles un effet bénéfique sur l'état de santé? C'est la question à

* L'article original a été publié en anglais dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 70(3): 293-296 (1992).

¹ Poste actuel: délégué de la Croix-Rouge espagnole en Bolivie. Tirés à part: Dr Alvaro Bermejo, San Cayetano 3 4^oD, 28005 Madrid (Espagne).

² Consultant en santé publique.

N° de tiré à part: 5295

laquelle essaie de répondre la mesure de l'impact sur la mortalité et la morbidité palustres.

Dans quelques enquêtes (13-15), les moustiquaires imprégnées ont été distribuées à certaines personnes, les autres personnes de la communauté servant de témoins. Par contre, dans la plupart des essais de terrain les moustiquaires imprégnées (7-9, 16-19) ou les rideaux imprégnés (20) ont été distribués à l'ensemble de la communauté pour pouvoir introduire l'"effet de masse" dans l'évaluation de leur influence sur la santé. Le tableau 1 résume l'influence sur la mortalité et la morbidité palustres observée dans cette dernière catégorie d'essais. Il mentionne les études qui apportent suffisamment d'informations pour pouvoir évaluer la méthode.

La diminution de prévalence de l'infection palustre n'est pas constamment retrouvée; par contre la densité parasitaire et l'incidence pathologique sont significativement diminuées dans la plupart des essais. D'après ces résultats, l'imprégnation généralisée des moustiquaires et des rideaux a plus d'influence sur la diminution du nombre d'infestations "massives" débouchant sur des accès palustres, que sur la prévention de l'infection. Le seul essai dans lequel la mortalité palustre a été mesurée montre une plus grande protection contre la mortalité que contre la morbidité palustres (17). Ce résultat est mal expliqué; il pourrait résulter d'une diminution de la charge sporozoïtique moyenne des moustiques infestants (8), ou de la protection contre les surinfes-

tations responsables de la gravité des épisodes en secteur à transmission élevée. D'autres travaux sont nécessaires pour étudier les liens entre l'inoculum sporozoïtique (taille, nombre et fréquence) d'une part et d'autre part l'infection, la maladie et la mortalité (21). En secteur d'hypertransmission, la protection contre les accès palustres et le décès dû au paludisme est peut-être le résultat le plus intéressant car la gravité du paludisme est limitée sans que l'acquisition de l'immunité vis-à-vis de la maladie soit diminuée (22).

Les problèmes méthodologiques

Les essais contrôlés randomisés sont la méthode d'évaluation normale des agents et des protocoles thérapeutiques nouveaux et ils sont menés au niveau des individus (23). L'extension de cette méthode aux interventions en population est difficile, en particulier quand il s'agit de mesurer l'impact sur la santé des interventions de lutte antipaludique. Il est difficile de tirer de ces essais des conclusions solides en raison d'un certain nombre de difficultés méthodologiques.

i) *Les indicateurs de santé.* L'indicateur de l'impact sur la santé le plus souvent utilisé est l'incidence du paludisme clinique. Cependant, ni la définition de l'accès palustre ni les méthodes de dépistage ne sont standardisées. On a par exemple dans l'essai (8) activement recherché les sujets fébriles (>37,5 °C) ayant une parasitémie >5000 parasites/ml, tandis que dans l'enquête (7) les cas de fièvre ont été comptabilisés après autosélection (>38 °C) et une parasitémie >10 000 parasites/ml a été retenue. Si l'on ajoute qu'en secteur d'holoendémie palustre, les porteurs sains parasités sont nombreux et que les moustiquaires imprégnées offrent une meilleure protection contre les infestations "massives", l'écart entre les résultats de certains essais pourrait s'expliquer, du moins en partie, par la méthodologie utilisée pour la recherche des cas (12).

L'utilisation de la mortalité infantile comme indicateur de l'influence sur la santé est particulièrement prometteuse. Cependant, deux facteurs de confusion interviennent dans la mesure de cette mortalité: l'effet indirect du paludisme sur la mortalité, et les autres causes de décès qui entrent en compétition avec le paludisme. Une étude réalisée en Guyane (24) donne à penser que le paludisme modifie indirectement la mortalité due aux maladies respiratoires aiguës et chroniques et la mortalité néonatale (par l'intermédiaire de l'état de santé de la mère). Ainsi peut s'expliquer que la réduction globale de mortalité observée en Gambie (17) est supérieure à la réduction attendue résultant de la prévention des décès directement attribuables au paludisme. Le projet Garki illustre la question de la compétition des

Tableau 1: Indicateurs de la mesure de l'influence des moustiquaires imprégnées sur l'état de santé dans huit essais (7-9, 16-20) où les moustiquaires ont été distribuées à toute la population

| Indicateur | Référence bibliographique | |
|------------------------------------|---|--|
| | Résultats significatifs ($P < 0,05$) | Résultats non significatifs |
| Indice splénique | 8 | 20 |
| Prévalence de l'infection palustre | 19 ^a , (16 ^a) ^b | 7, 8, 18, 19 ^a , 20, (16 ^a) |
| Densité parasitaire | 7, 20, (16 ^a) | (16 ^a) |
| Incidence du paludisme clinique | 7, 8, 16 ^a , 20, (9) | 18 ^c |
| Mortalité infantile | 17 | |

^a Différence significative dans certaines classes d'âge ou certaines populations, mais pas dans toutes.

^b La mise entre parenthèses des références bibliographiques indique que les tests de signification n'ont pas été réalisés, et que les résultats montrent simplement une diminution, marquée ou non.

^c Incidence de l'infection palustre.

risques: avant l'intervention, *Plasmodium falciparum* était la cause immédiate de nombreux décès infantiles, mais la lutte antipaludique n'a permis d'éviter qu'un petit nombre de décès, la mortalité due aux autres causes ayant augmenté (25). L'existence de cette compétition limite les possibilités d'extrapolation des effets à court terme des essais d'intervention qui visent à éliminer une cause unique de décès.

ii) *L'utilisation des moustiquaires.* Les moustiquaires ou les rideaux étant distribués, rien ne garantit qu'ils seront utilisés. Il est en effet remarquable que l'utilisation réelle des moustiquaires ne figure pas dans les données recueillies (7-9, 18, 20); l'absence d'impact sur la morbidité palustre de l'étude (18) a en fait été attribuée, après une étude de suivi (26), à la non-utilisation des moustiquaires. Le paludisme a une saisonnalité marquée et sa répartition par âge est inégale, ce dont la plupart des essais tiennent compte; aucun cependant ne tient compte de ce que l'utilisation des moustiquaires et des rideaux est peut-être aussi saisonnière et liée à l'âge. Ces données devront figurer dans les futurs essais.

iii) *La randomisation.* L'attribution des moustiquaires par tirage au sort garantit que les facteurs de confusion touchent avec la même probabilité le groupe d'intervention et le groupe de comparaison. Le tirage au sort est particulièrement souhaitable lorsqu'on mesure des variables comme la mortalité infantile, car il est extrêmement difficile de tenir compte de tous les facteurs de confusion possibles. Dans la plupart des études (7, 9, 16-20) l'intervention n'a pas été appliquée par tirage au sort et elles risquent donc d'être biaisées. Il ne faut cependant pas ignorer les difficultés logistiques des essais d'intervention en population randomisés.

Le véritable essai en double aveugle n'est pas une solution praticable: en effet, la réduction des nuisances dues aux insectes risque d'être si importante que ni la population d'étude ni le personnel de l'enquête ne pourront ignorer quel est celui des deux groupes qui a reçu les moustiquaires imprégnées. Cependant, les frottis et les questionnaires sur la cause de décès devront être codés avant la lecture, de façon à limiter un biais possible à cette étape de l'enquête. Aucun essai réalisé ne précise si le codage a été ou non effectué.

iv) *Les témoins.* La transmission palustre varie de façon imprévisible d'une année à l'autre et d'un village à l'autre. La variation annuelle empêche l'utilisation de témoins historiques et il faut donc recourir à des témoins contemporains. Dans trois essais (9, 18, 20), les données "avant", recueillies avant l'intervention n'ont pas permis de montrer que la communauté témoin et la communauté d'intervention étaient comparables. Dans deux des essais (8, 17), les données "avant" ont mis en évidence une différence ini-

tiale entre les groupes. On peut se demander si dans ces conditions les témoins permettent d'estimer réellement ce qui se passe dans le groupe d'intervention si les moustiquaires imprégnées n'ont pas d'effet — d'autant plus que les moustiquaires n'ont pas été attribuées par tirage au sort.

v) *La taille de l'échantillon.* Lorsqu'on évalue l'intérêt pour la lutte antipaludique de la distribution de moustiquaires imprégnées à la totalité de la communauté, les individus et les ménages ne sont pas des unités indépendantes. L'unité d'échantillonnage est la communauté ou le village, et l'analyse porte sur des différences entre groupes (23). Les tests de signification qui supposent une indépendance des personnes enquêtées sont donc à rejeter.^a Plusieurs études (7, 9, 20) ont consisté à comparer la communauté dans laquelle a eu lieu l'intervention à une communauté témoin, et donc à tirer des conclusions par comparaison communauté à communauté. Cela revient à traiter un sujet et à prendre un autre sujet comme témoin (27). La taille qu'il faut donner à l'échantillon dépend de l'impact sur la santé que l'on veut mesurer, de la puissance souhaitée de l'étude et de la durée d'étude. Il faut par exemple une étude de suivi de deux ans sur environ 40 communautés de 1000 personnes pour avoir 90 chances sur 100 de repérer une diminution de 30% de la mortalité infantile. La taille de l'échantillon peut être diminuée en appariant les communautés sur leurs caractéristiques avant enquête. Il faut que les différentes communautés soient distantes d'au moins un kilomètre pour que les populations de moustiques soient bien séparées.

vi) *Comparaison de l'intervention à d'autres mesures de lutte.* Il n'y a que deux essais de terrain qui comparent les pulvérisations domiciliaires de DDT et l'utilisation des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides (16, 22). Ils évoquent tous deux une plus grande efficacité des moustiquaires, mais d'autres études comparatives doivent être réalisées avant que l'on puisse remplacer les pulvérisations par des moustiquaires imprégnées.

Conclusions

L'objectif de l'article n'est pas de critiquer certains essais précis mais de résumer leurs résultats et de mettre en lumière les problèmes de l'évaluation des moustiquaires imprégnées pour la lutte antipaludique. Ces problèmes sont particulièrement importants car ils se poseront aussi avec les essais des vaccins antipaludiques.

^a **Organisation mondiale de la Santé.** *The use of impregnated bednets and other materials for vector-borne disease control.* Document non publié WHO/VBC/89.981, 1989.

Les moustiquaires imprégnées offrent une bonne protection individuelle contre le paludisme en diminuant le contact avec le moustique. Leur utilité dans la lutte antipaludique dépend de facteurs tels que le niveau de la transmission, les caractéristiques vectorielles, le statut immunitaire de la population, ses habitudes en matière de sommeil et les contraintes financières. Dans la mesure où ces facteurs sont propres à un secteur, la plus grande prudence est nécessaire lorsqu'on extrapole les résultats d'un secteur à un autre secteur. Les observations donnent à penser que les moustiquaires imprégnées parviennent, en secteur à transmission faible et modérée, à prévenir la morbidité et la mortalité liées au paludisme — mais pas l'infection palustre; les résultats obtenus en secteur d'hyperendémie ne sont pas aussi encourageants. D'autres essais sont indiscutablement nécessaires et la méthodologie des essais d'intervention en population qui visent à évaluer l'impact de l'intervention sur le paludisme sera mise au point avec soin. Ces essais devront inclure plusieurs communautés, suffisamment distantes pour que les populations de moustiques soient séparées. Les groupes d'intervention et les groupes témoins seront sélectionnés par tirage au sort et leur comparabilité établie avant l'intervention. Il faudra systématiquement contrôler l'acceptabilité des moustiquaires et leur utilisation réelle. Les notions d'infection palustre, d'accès palustre et de décès lié au paludisme doivent être précisées, et leur relation avec l'inoculum sporozoïtique étudiée.

Remerciements

Nous souhaitons ici remercier MM. Pedro Alonso, Maurice King et Andrew Long qui ont bien voulu critiquer les versions précédentes de cet article.

Bibliographie

1. OMS, Série de Rapports techniques N° 735, 1986 (*Comité OMS d'experts du paludisme: dix-huitième rapport*). Genève, Organisation mondiale de la Santé, page 9.
2. Anonyme. Drawing the curtain on malaria. *Lancet*, 1: 1515 (1991).
3. Snow, R.W. et al. Observations on *Anopheles gambiae* Giles s.l. (Diptera: Culicidae) during a trial of permethrin-treated bed nets in the Gambia. *Bulletin of entomological research*, 77: 279–286 (1987).
4. Majori, G. et al. Efficacy of permethrin-impregnated curtains for malaria vector control. *Medical and veterinary entomology*, 1: 185–192 (1987).
5. Lines, J.D. et al. Experimental hut trials of permethrin-impregnated mosquito nets and eave curtains against malaria vectors in Tanzania. *Medical and veterinary entomology*, 1: 37–51 (1987).

6. Hossain, M.I. & Curtis, C.F. Permethrin-impregnated bednets: behavioural and killing effects on mosquitoes. *Medical and veterinary entomology*, 3: 367–376 (1989).
7. Carnevale, P. et al. La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides au Burkina Faso. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 81: 832–846 (1988).
8. Snow, R. W. et al. Permethrin-treated bed nets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82: 838–842 (1988).
9. Li Zuzi et al. Trial of deltamethrin-impregnated bed nets for the control of malaria transmitted by *Anopheles sinensis* and *Anopheles anthropophagus*. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 40: 356–359 (1989).
10. Charlwood, J.D. & Graves, P.M. The effect of permethrin-impregnated bed nets on a population of *Anopheles farauti* in coastal Papua New Guinea. *Medical and veterinary entomology*, 1: 319–327 (1987).
11. Magesa, S.M. et al. Trial of pyrethroid-impregnated bed nets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 2. Effects on the malaria vector population. *Acta tropica*, 49: 97–108 (1991).
12. Rozendaal, J.A. & Curtis, C.F. Recent research on impregnated mosquito nets. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 5: 500–507 (1989).
13. Snow, R.W. et al. A trial of permethrin-treated bed nets in the prevention of malaria in Gambian children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81: 563–567 (1987).
14. Sexton, J.D. et al. Permethrin-impregnated curtains and bed-nets prevent malaria in Western Kenya. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 43, 11–18 (1990).
15. Ranque, P. et al. Etude expérimentale sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans la lutte contre le paludisme. *Parassitologia*, 26: 261–268 (1984).
16. Njunwa, K.J. et al. Trial of pyrethroid-impregnated bed nets in an area of Tanzania holoendemic for malaria. Part 1. Operational methods and acceptability. *Acta tropica*, 49: 87–96 (1991).
17. Alonso, P.L. et al. The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet*, 1: 1499–1502 (1991).
18. Hii, J.L.K. et al. The influence of permethrin-impregnated bednets and mass drug administration on the incidence of *Plasmodium falciparum* malaria in children in Sabah, Malaysia. *Medical and veterinary entomology*, 1: 397–407 (1987).
19. Graves, P.M. et al. Reduction in incidence and prevalence of *Plasmodium falciparum* in under-5-year-old children by permethrin impregnation of mosquito nets. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 65: 869–877 (1987).
20. Procacci, P.G. et al. Permethrin-impregnated curtains in malaria control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85: 181–185 (1991).
21. Molineaux, L. The impact of parasitic diseases and their control, with emphasis on malaria and Africa.

- In: Vallin, J. & Lopez, A., *Health policy, social policy and mortality prospects*. Liège, Ordina Editions, 1985, pp. 13–44.
22. **Curtis, C.F. et al.** Impregnated bed nets and curtains against malaria mosquitoes. In: Curtis, C.F., *Appropriate technology in vector control*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1990, pp. 5–46.
 23. **Kirkwood, B.R. & Morrow, R.H.** Community-based intervention trials. *Journal of biosocial science*, **S10**: 79–86 (1989).
 24. **Giglioli, G.** Changes in the pattern of mortality following the eradication of hyperendemic malaria from a highly susceptible community. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **46**: 181–202 (1972).
 25. **Molineaux, L. & Gramiccia, G.** *Le projet Garki: recherches sur l'épidémiologie du paludisme et la lutte antipaludique dans la savane soudanienne de l'Afrique occidentale*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980.
 26. **Leake, D.W. & Hii, J.L.K.** Giving bed nets "fair" tests in field trials against malaria: a case from Sabah, East Malaysia. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, **20**: 379–384 (1989).
 27. **Blum, D. & Feachem, R.G.** Measuring the impact of water supply and sanitation investments on diarrhoeal diseases: problems of methodology. *International journal of epidemiology*, **12**: 357–365 (1983).