



HAL
open science

Analyse spatio-temporelle des données épidémiologiques du paludisme au Togo

Tchaa Abalo Bakai

► **To cite this version:**

Tchaa Abalo Bakai. Analyse spatio-temporelle des données épidémiologiques du paludisme au Togo. Santé publique et épidémiologie. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE1202 . tel-03639203

HAL Id: tel-03639203

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03639203>

Submitted on 12 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2021LYSE1202

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° ED 341

Évolution, Écosystèmes, Microbiologie, Modélisation (E2M2)

Spécialité de doctorat :

Épidémiologie, Santé Publique, Recherche sur les Services de santé

Soutenue publiquement le 30/09/2021, par :

Tchaa Abalo BAKAI

Analyse spatio-temporelle des données épidémiologiques du paludisme au Togo

Devant le jury composé de :

MAUCORT-BOULCH Delphine	PU-PH	Université Lyon 1 UMR 5558 - LBBE	Présidente
DJIMDE Abdoulaye	Professeur	Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (Mali)	Rapporteur
GAUDART Jean	PU-PH	Aix-Marseille Université UMR 1252 - SESSTIM	Rapporteur
AGOUDAVI Kokou	Chercheur	Institut international de la santé mondiale - Lome (Togo)	Examineur
RABILLOUD Muriel	MCU-PH	Université Lyon 1 UMR 5558 - LBBE	Directrice de thèse
VOIRIN Nicolas	Directeur R&D	EPIMOD	Co-directeur de thèse
BIENVENU Anne-Lise	PH	Université Lyon, ICBMS UMR 5246	Invitée

Résumé

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique au Togo. Les enfants âgés de moins de cinq ans sont les plus touchés et les conséquences pèsent sur les ménages et sur le système de santé. Pour lutter contre le paludisme, le gouvernement togolais a créé en 1994, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) dont la mission première est de mettre en œuvre la politique de lutte contre le paludisme au Togo. Le PNLP envisage aussi de libérer les communautés et les familles togolaises du fardeau du paludisme d'ici 2030 pour contribuer au développement du pays. Pour relever ce défi au cours de cette dernière décennie, le PNLP a intensifié la couverture des interventions et collecté énormément d'information sur les activités qu'il met en œuvre. Malgré leur disponibilité, ces données n'ont jamais été analysées conjointement pour dresser une image précise du paludisme au Togo. Les objectifs de cette thèse étaient de : 1) Réaliser une analyse-spatio-temporelle du paludisme au Togo afin de mieux comprendre les déterminants de la dynamique de la maladie, 2) Évaluer l'impact d'une intervention prioritaire (la chimioprévention du paludisme saisonnier) mise en place dans le passé, et, 3) Analyser les données du projet pilote 'sites sentinelles' pour la surveillance du paludisme. Pour répondre à ces objectifs, nous avons exploité les données de routine du PNLP qui incluaient les données de deux ans de collecte des sites sentinelles. Concernant l'Objectif 1, nous avons décrit les tendances de morbidité et de mortalité du paludisme au cours des dix dernières années et nous avons trouvé que : globalement, le nombre de cas de paludisme recensés augmentait d'année en année alors que le nombre de décès baissait, traduisant ainsi une amélioration de la détection des cas et de l'impact des actions de lutte contre le paludisme. Pour l'Objectif 2, nous avons évalué l'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants âgés de 3 à 59 mois et avons mis en évidence l'efficacité de cette intervention au Togo. En effet, la chimioprévention a permis de réduire considérablement les cas de paludisme chez les enfants vu que les couvertures administratives atteignaient généralement les 98 %, avec de mineurs effets indésirables relevés. Enfin, concernant l'Objectif 3, nous avons trouvé que les sites sentinelles étaient fonctionnels, rapportaient des données complètes et que, globalement, la gestion des intrants antipaludiques ainsi que les soins offerts sur les sites étaient conformes aux directives de prise en charge en vigueur au Togo. Par ailleurs, ces sites sentinelles permettent au PNLP de suivre l'évolution des tendances en temps réel pour une riposte rapide. Les résultats de ce travail vont permettre de mieux comprendre la dynamique du paludisme au Togo et d'aider à améliorer la prévention et le contrôle de la transmission. Cette thèse par ailleurs, a permis de rendre plus visibles les activités du PNLP à travers des publications dans des revues internationales.

Mots-clés : Paludisme, analyse spatio-temporelle, épidémiologie, chimioprévention, surveillance

Abstract

Malaria remains a major public health problem in Togo. Children under five are the most affected and the disease consequences is a burden for households and the health system. To fight against malaria, the Togolese government created, in 1994, the National Malaria Control Program (PNLP) whose primary mission is to implement a malaria control policy in Togo. The PNLN also plans to free Togolese communities and families from the burden of malaria by 2030 to contribute to the development of the country. To meet this challenge, the PNLN has intensified the coverage of various interventions over the past decade and has collected a great amount of data on the activities it implemented. Despite their availability, these data have never been jointly analyzed to obtain a clear picture of malaria in Togo. The objectives of this thesis were: 1) To carry out a spatio-temporal analysis of malaria in Togo in order to better understand the determinants of the dynamics of the disease; 2) To evaluate the impact of a priority intervention (chemoprevention of seasonal malaria) set up in the past; and, 3) Analyze the data of the pilot sentinel sites on malaria surveillance. To meet those objectives, we used routine PNLN data that included data collected by the sentinel sites over two years. Regarding Objective 1, we described the trends in malaria-related morbidity and mortality over the past 10 years and found that, overall, the number of recorded malaria cases increased from year to year, whereas the number of deaths decreased, reflecting an improvement in case detection and the impact of actions to combat malaria. Regarding Goal 2, we assessed the impact of seasonal malaria chemoprevention in children aged 3 to 59 months and demonstrated the effectiveness of this intervention in Togo. In fact, chemoprevention made it possible to reduce considerably the number of malaria cases in children due to a 98% overall coverage rate with minor adverse effects. Finally, regarding Objective 3, we found that the sentinel sites were functional, reported complete data and that, overall, the management of antimalarial inputs as well as the care offered at the sites complied with the management guidelines in Togo. In addition, these sentinel sites allow the PNLN to follow the trends in real time for a rapid response. The results of this work will provide a better understanding of the dynamics of malaria in Togo and help improve prevention and control of transmission. This thesis also made it possible to make more visible the activities of the PNLN through publications in international journals.

Keywords: Malaria, spatio-temporal analysis, epidemiology, chemoprevention, surveillance, malaria

***Hommage à Abra Bernadette BATOR,
ma merveilleuse grand-mère,
affectueusement appelée " IGNA "***

Hommage à ces personnes que j'ai perdues et qui se sont endormies dans la paix du Seigneur

***Wéléguéti
Bakaï
Dada
Matchatom
Abra
Badayam Kossiwa
Akouvi***

***Baba Djato
Kouma Pélagie***

***Baba Gomina
Nana Oukpé
Nana Assana
Papa Abou
Awé Affousé
Awé Aridja
Awé Assima
Abramane
Affo***

Remerciements

L'aboutissement de ce projet de recherche n'aurait pu se faire sans le soutien et l'accompagnement de certaines personnes clés et de tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont apporté assistance. Je voudrais très humblement, à travers ces quelques phrases, leur témoigner toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Au Dr Nicolas Voirin, Co-directeur de Thèse,

Tout d'abord, je voudrais exprimer mon infinie gratitude au Dr Nicolas VOIRIN.

Quand j'ai commencé à m'intéresser aux domaines de la Santé Publique et de l'Epidémiologie, on m'a dit que pour réussir, il fallait se faire coopter par un "Mentor". Très tôt, je me suis mis à en chercher un en me rapprochant de plusieurs personnes considérées comme références dans cette discipline. Quels ne furent pas mon découragement et ma déception !

Nicolas, je me souviendrai toujours de ce jour de printemps 2014 où tu es venu à moi naturellement. Sans toi, certainement que la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible. Très tôt, tu as voulu être la voix des sans-voix, être aux côtés des personnes qui avaient la volonté d'apprendre et de progresser mais qui n'avaient pas les moyens de leur ambition. C'est ainsi que, lors de ton premier voyage au Togo en 2016, sans avoir jamais travaillé sur les questions liées au paludisme, tu as voulu qu'on écrive la «Mélodie», qui allait devenir ce projet de thèse.

Merci d'avoir cru en moi dès notre première rencontre et merci de m'avoir offert l'opportunité de constater, par moi-même, qu'on pouvait être d'un autre continent, d'un autre pays, d'une autre race, d'une autre ethnie, d'une autre famille ou différer par la couleur de la peau mais cultiver naturellement sans aucune ambiguïté « le vivre-ensemble » et le « réussir-ensemble».

Merci très cher "Nico" et sache que, bien au-delà de cette thèse, travailler à tes côtés, est pour moi, chaque jour, un réel bonheur. Que l'aboutissement de ce travail soit le meilleur témoignage de l'admiration que je te porte et qu'il concoure à te remercier très chaleureusement pour ce voyage que nous effectuons ensemble depuis des années.

Enfin, à travers ta voix, je voudrais également remercier tes enfants et Dr LECONTE. Ce travail est aussi le fruit de leur acceptation et de leur accompagnement. Merci !

Aux Membres du jury et aux Rapporteurs,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en présentiel malgré vos calendriers chargés et malgré le contexte de la pandémie Covid 19. Vos observations et vos suggestions contribueront certainement à améliorer le document final de ce travail. Recevez chers Maîtres, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

Au Dr Muriel Rabilloud, Directrice de Thèse,

Je voudrais vous remercier du fond du cœur de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer cette thèse sous votre direction.

Votre disponibilité à chaque étape de ce travail, votre écoute et votre patience m'ont permis d'apprendre sereinement et d'aller jusqu'au bout. Merci, pour la richesse de votre encadrement qui m'a permis de progresser. Merci également pour les différentes facilitations avec le Ministère de la Santé du Togo grâce auxquelles j'ai pu effectuer des allers-retours entre le Togo et la France dans le cadre de la réalisation de cette thèse. Recevez, très chère Maître, ma sincère gratitude.

Au Dr Tinah Atcha-Oubou, Coordonnateur du PNLN-Togo,

Plus qu'un Chef de Service, vous êtes un grand frère pour moi. Vous m'avez pris sous votre aile depuis mon arrivée au PNLN. Très tôt vous avez compris l'importance de développer le secteur de la recherche portant sur le paludisme. Votre soutien sans faille m'a encouragé et motivé à aller au bout de cette thèse. Vos conseils et votre maîtrise de l'administration togolaise ont largement contribué à éviter ou à trouver des solutions aux difficultés qui se sont présentées à nous tout au long de cette thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération. Je vous dédie cette thèse "Coordo".

À la famille BAKAI,

Merci pour vos conseils, merci pour vos soutiens multiformes tout au long du chemin parcouru depuis mes premiers pas sur les bancs de l'école. Merci pour vos prières, merci pour vos encouragements. Je peux m'estimer heureux d'avoir une famille. Je sais à quel point vous attachez du prix aux valeurs scolaires. Je vous dédie les fruits de ce travail.

À mon Père, Mr BAKAI Bawi K. Raphaël,

"Ce sont ceux qui ont tout dans la vie qui dorment". Cette phrase est la toute première que j'ai apprise et retenue en allant à « ton » école. Tu me l'as répétée tant de fois qu'elle est devenue, au fil des années, une véritable source d'inspiration.

Cher Père, pour toutes les fois que tu as essuyé mes larmes, parfois sans même t'en rendre compte, et pour toutes les fois que tu as haussé le ton pour que je m'améliore ou que je fasse mieux, je te dois des remerciements. Cette thèse est le fruit du chemin que tu m'as tracé et que tu as voulu que j'emprunte. Merci Papa !

À ma Mère, Mme Damoltora Amah Catherine,

Malgré mon âge, tu n'as jamais cessé de m'appeler "mon bébé" ou, quand l'envie te prend, tu m'envoies un SMS ou un vocal du type "Maman t'aime". Même si on ne se voit pas au quotidien comme nous l'aurions souhaité, sache qu'il ne se passe pas un seul jour sans que je pense à toi. Ton amour et ton dévouement pour ton travail m'ont beaucoup inspiré. Tu as toujours été une partisane du travail bien fait et le mot "paresseux" ne fait pas partie de ton dictionnaire. Je sais qu'à chaque fois que je serai à la recherche d'un conseil, je pourrai venir vers toi et à n'importe quelle heure. Merci pour tes prières et pour ta bienveillance et que cette thèse soit ma modeste façon de te rendre fière.

À Roméo, Marie-France, Tom et James,

Je vous remercie et je vous souhaite d'aller au bout de la réalisation de vos projets respectifs. Roméo, merci pour tous les bons moments passés ensemble à Paris.

À Adeline, Brad et Chanel,

Vous illuminez mon quotidien et c'est pour vous que j'ai voulu aller au bout de ce travail.

Brad et Chanel, j'espère que, quand vous grandirez, ce travail vous servira d'une façon ou d'une autre et vous motivera à trouver votre voie et à faire mieux que ce que j'ai pu faire. Comptez sur moi pour vous accompagner du mieux que je pourrai.

Adeline, je voudrais te dire merci pour ton soutien indéfectible, ta patience et ton Amour.

Vous tous, sachez que vous êtes ma plus belle richesse et ma plus grande réussite. De tout mon cœur, je vous aime !

Aux Dr Hélène et Philippe BUDAN,

Nous nous sommes rencontrés pour la première fois à l'hôpital de Notsè, fief du peuple Ewé, dans la région des Plateaux au Togo. D'abord, comme collègues œuvrant pour une cause commune, "sauver des vies" ; mais, très vite, nous sommes devenus amis et nos chemins se sont liés. Vous avez été ma première famille d'accueil en France et, aujourd'hui, je vous considère comme mes parents d'une autre famille, "les BUDAN". Puisse cette thèse être l'occasion pour moi de vous remercier du fond du cœur pour vos soutiens multiformes. Vous avez toujours été des rayons de soleil dans ma vie, surtout en France. J'espère que la distance et l'âge ne nous éloigneront jamais. Un GRAND MERCI à vous.

À Mélodie, Juliette, Emilie, Lisa, Melvil et Dorian,

Merci pour votre amitié et pour votre chaleureux accueil. Je serai très heureux de vous accueillir tous un jour à mon tour dans mon Togo natal. Vous serez les bienvenus. Les garçons, à bientôt pour un match de foot.

À Mme Marie-Christine PORTRON,

J'ai énormément appris de toi et je tiens du fond du cœur à te témoigner toute ma reconnaissance et toute ma gratitude. À chaque fois que je penserai à la France, je me souviendrai de "l'Avenue Henri Barbusse". Merci pour tes nombreuses facilitations qui m'ont énormément aidé tout au long de ce parcours doctoral. Merci également pour tout ce que fais en faveur des enfants démunis du Togo à travers ton association "Alexandrine". Je n'oublie pas tes enfants, tes petits-enfants et tes amies Mme RIZOS, Stéphanie, Véronique et Mélanie. À travers cette thèse je te dis simplement MERCI.

Au Dr Jean IWAZ,

Vous avez largement contribué à l'élaboration de ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre encadrement.

À mes collègues à EPIMOD, au PNLP et au LBBE,

À maman Fatoumata THERA (Tata), maman Jacqui, maman Cécile, maman Abra, maman Chantal,

Aux Drs Eso KENAO, Fall DOGO, Eyram AMEKOUDI, Nanakan N'GUISSAN, Stéphan DEGBE, Mohamed KANE, Alassane MAIGA, Hassan TRAORE, et N'Déli,

À ma tante Adjoua, A mon Oncle Robert, A mon Oncle Gnami,

À tous ceux que je n'ai pas cité, mais que je n'oublie pas,

Je voudrais vous remercier pour votre attention, pour les discussions enrichissantes et pour tous vos mots d'encouragement qui m'ont aidé à tenir. Une pensée particulière à chacun de vous. Je vous dis MERCI !

Financement

La réalisation de ce travail a été soutenue, en partie, par l'entreprise EPIMOD dans le cadre d'un contrat doctoral et d'une mission de création d'une succursale au Togo (EPIMOD-AFRIQUE) pour travailler sur l'adaptation et la promotion des outils statistiques développés par l'entreprise auprès des institutions publiques, privées et inter- et non-gouvernementales présentes au Togo et en Afrique de l'Ouest.

Cette thèse a également bénéficié d'un financement CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la REcherche, CIFRE n°2017/1805). Le dispositif CIFRE permet aux entreprises (dans notre cas, EPIMOD) de bénéficier d'une aide financière pour recruter des jeunes doctorants dont les projets de recherche sont menés en liaison avec un laboratoire extérieur (dans notre cas, le LBBE).

Présentation des Unités d'accueil

Laboratoire LBBE

Cette thèse a été réalisée pour 30% au sein du laboratoire "*Biométrie et Biologie Evolutive (LBBE), UMR CNRS 5558*".

Le laboratoire LBBE du CNRS UMR 5558 et de l'Université Claude Bernard Lyon I s'est développé autour de deux thèmes fédérateurs : la "Biométrie" et la "Biologie évolutive". Cette spécificité a permis la création du laboratoire et lui a conféré son originalité. Le LBBE qui présente aussi une composante science et santé est réparti sur plusieurs sites à Lyon.

Les thématiques de recherche du *LBBE* s'organisent autour de la biométrie qui affirme l'importance de la modélisation, tant mathématique qu'informatique, et d'une perspective évolutive. C'est dans la synergie entre des problèmes biologiques et des développements méthodologiques que naît la plus grande part des résultats scientifiques de ce laboratoire.

Le *LBBE* rassemble 122 permanents et autant de doctorants et de post-doctorants. Les thématiques de recherche du LBBE s'organisent en quatre départements :

- GECO : la Génomique Computationnelle et Évolutive qui étudie les mécanismes génétiques de l'évolution,
- L'écologie évolutive qui étudie les mécanismes responsables de la dynamique adaptative des populations et des communautés par une approche phénotypique,
- Les statistiques et la modélisation pour les sciences de la santé qui regroupe des équipes du secteur santé utilisant la modélisation en épidémiologie et en recherche clinique avec une approche populationnelle ; particulièrement, en épidémiologie des maladies infectieuses,
- COEVOL : la Coévolution Multi-Échelles qui étudie les mécanismes d'interaction hôte-parasites.

Le département "*Statistiques et Modélisation pour les Sciences de la Santé*" est composé de deux équipes dont l'équipe « *Biostatistiques Santé* » dans laquelle nous avons effectué notre thèse.

Notre projet de recherche s'intègre dans deux axes de recherche de l'*Équipe Biostatistique Santé* : la variabilité populationnelle et biologique et la modélisation statistique fonctionnelle. Conjointement, ces deux axes de recherche visent à mieux comprendre l'hétérogénéité du risque du paludisme (variabilité) par des approches capables de décrire la réalité (modélisation) vue par un biologiste ou par un médecin pour analyser des questions biologiques complexes. Ces approches sont développées et utilisées par l'équipe depuis une quinzaine d'années dans les domaines du VIH et d'Ebola en Afrique. L'équipe n'avait pas travaillé sur le paludisme avant notre thèse.

Notre projet de thèse vise à comprendre la dynamique de l'incidence du paludisme au Togo et à améliorer la prévention, le contrôle de la transmission et la prise en charge de cette maladie. En cela, le projet de thèse est adapté aux thèmes de recherche de l'équipe « *Biostatistiques Santé* ». Par ailleurs, la mise en place ou l'amélioration des programmes de lutte aux niveaux populationnel (santé publique) et individuel a nécessité également une réflexion sur la résistance, l'adaptation et l'évolution à long terme du parasite et du vecteur moustique. En cela, le LBBE représentait un environnement favorable à la réalisation de ce projet de thèse.

Entreprise EPIMOD

Indépendamment du laboratoire *LBBE*, ce travail de thèse a été réalisé pour 50% au sein de l'entreprise *EPIMOD* (Épidémiologie et modélisation des maladies infectieuses).

EPIMOD, est une entreprise dont l'objet est la création, le développement et l'application d'outils statistiques et mathématiques à la recherche en épidémiologie des maladies infectieuses et surtout à la surveillance et à la prédiction de la survenue d'épidémies.

L'entreprise a été créée le 1^{er} septembre 2009 sous la forme d'une auto-entreprise. Elle a ensuite évolué en entreprise individuelle à partir du 1^{er} janvier 2014 et est devenue une SARL le 4 juillet 2017.

Les activités d'*EPIMOD* se situent principalement en France et en Europe et touchent aussi bien des institutions privées que publiques. L'entreprise collabore avec Sanofi Pasteur pour le développement d'un modèle mathématique de transmission du virus respiratoire syncytial (VRS) et d'impact d'un futur vaccin. Elle collabore avec le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC) pour l'analyse de données sur les infections hospitalières européennes et intervient, dans le cadre du programme européen RESCEU, sur l'épidémiologie et l'impact économique du VRS en Europe.

Partant du constat qu'il existe une forte demande d'outils de surveillance et de prédiction des maladies infectieuses, l'entreprise a souhaité se développer en Afrique de l'Ouest, le Togo étant, par cette thèse, une porte d'entrée.

PNLP - Togo

Certains travaux de cette thèse (20%) se sont déroulés sur le terrain, au Togo.

Pour des besoins d'enquête, de collecte d'information, de renseignement et d'échange avec les acteurs de la lutte contre le paludisme au Togo, nous avons travaillé au sein du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

Le PNLN a été créé en 1956 et a pour mission de mettre en œuvre la Politique de lutte contre le paludisme au Togo.

Dans sa vision, le PNLN travaille en synergie avec l'ensemble des secteurs publics et privés afin que le paludisme ne soit plus un fardeau qui freine le développement socio-économique du pays.

Valorisation Scientifique

Publications

- **Bakai TA**, Thomas A, Iwaz J, Atcha-Oubou T, Tchadjobo T, Khanafer N, et al. Changes in registered malaria cases and deaths in Togo from 2008 to 2017. *Int J Infect Dis* 2020; 101: 298-305. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.006.
- Thomas A, **Bakai TA**, Atcha-Oubou T, Tchadjobo T, Voirin N. Implementation of a malaria sentinel surveillance system in Togo: a pilot study. *Malar J* 2020; 19, 330. doi: 10.1186/s12936-020-03399-y.
- **Bakai TA**, Thomas A, Iwaz J, Atcha-Oubou T, Tchadjobo T, Khanafer N, et al. Effectiveness of chemoprevention of seasonal malaria in three regions of Togo: a population-based repeated cross-sectional study from 2013 to 2020. *The Lancet (Soumis)*.

Communications orales

- **Tchaa Abalo Bakai**, Thomas Kadzaho, Esoham Ataba; Tchassama Tchadjobo, Tinah Atcha-Oubou. Évolution des cas déclarés de paludisme et des décès au Togo de 2008 à 2017. 3^{èmes} Journées Scientifiques du PNL, 6-7 mai 2021, Cotonou, Bénin.
- **Tchaa Abalo Bakai**; Tchassama Tchadjobo, Tinah Atcha-Oubou. Évolution des cas déclarés de paludisme et des décès au Togo de 2008 à 2017. 2^{ème} Conférence des Partenaires Techniques et Financiers (PTF) du PNL, 5-8 janvier 2021, Asrama, Togo.

Communications affichées

- **Tchaa Abalo Bakai**, Tinah Atcha-Oubou, Didier K Ekouevi, Stéphane d'Almeida, Tchassama Tchadjobo, Komi Kusiaku, Ibrahima Seck, Nagham Khanafer, Nicolas Voirin. Mise en place d'un réseau sentinelle national de surveillance du paludisme au Togo. 11^{ème} Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique (EPICLIN 2017) et 24^{èmes} Journées des Statisticiens des Centres de Lutte contre le Cancer (CLCC), 17-19 mai 2017, Saint-Étienne, France.

Le contexte de la crise sanitaire liée à la pandémie COVID 19 ne nous a pas permis de participer à d'autres conférences pour mieux valoriser nos travaux comme initialement planifié.

Table des matières

Résumé.....	2
Abstract	3
Remerciements	5
Financement.....	9
Présentation des Unités d'accueil	10
Laboratoire LBBE.....	10
Entreprise EPIMOD.....	11
PNLP - Togo.....	11
Valorisation Scientifique.....	12
Publications	12
Communications orales.....	12
Communications affichées.....	12
Table des matières	13
Liste des abréviations.....	16
Liste des tableaux.....	18
Liste des figures.....	19
1 Introduction.....	20
1.1 Contexte et problématique	20
1.2 Objectifs de la thèse	21
1.3 Justification des objectifs de la thèse.....	21
1.3.1 Analyse spatio-temporelle du paludisme.....	21
1.3.2 Quantification de l'efficacité d'une stratégie de lutte antipaludique	21
1.4 Organisation générale des travaux.....	22
1.5 Plan de la thèse.....	23
2 Partie – I- Le paludisme, prévention et bilan des efforts de lutte.....	24
2.1 Etymologie.....	24
2.2 Contexte, populations exposées, charges de la morbidité et de la mortalité	24
2.3 Histoire du paludisme.....	25
2.4 Trois principaux acteurs	26
2.4.1 Le parasite (l'agent pathogène).....	26
2.4.2 Le vecteur (le moustique).....	27
2.4.3 L'homme.....	27
2.5 Le cycle du plasmodium	27
2.5.1 Chez l'homme (Cycle asexué).....	28
2.5.2 Chez l'Anophele (Cycle sexué).....	28
2.6 Répartition géographique.....	29
2.7 Transmission du paludisme	30
2.8 Symptômes, diagnostic et traitement.....	31
2.8.1 Symptômes.....	31
2.8.2 Diagnostic et traitement.....	31
2.9 Résistance aux antipaludiques	31
2.10 Résistance aux insecticides.....	32
2.11 Historique des moyens de lutte contre le paludisme	32
2.12 Interventions pour la prévention et le contrôle du paludisme	34
2.12.1 Les moustiquaires Imprégnées d'insecticide	34
2.12.2 La pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide à effet rémanent	34
2.12.3 Le traitement préventif intermittent	34
2.12.4 La chimioprévention saisonnière	34
2.12.5 La prise en charge des cas de paludisme	34
2.12.6 La surveillance du paludisme	35

2.12.7	Les vaccins antipaludiques	35
2.12.8	Autres Interventions.....	35
2.13	Élimination du paludisme.....	35
2.14	Le Togo et le paludisme (vue d'ensemble).....	36
2.14.1	Profil géographique	36
2.14.2	Profil climatique	37
2.14.3	Profil démographique.....	37
2.14.4	Profil économique	37
2.14.5	Profil sanitaire	37
2.15	Chronologie de la lutte contre le paludisme au Togo.....	38
2.16	Cadre institutionnel du PNLP.....	39
2.17	Cadre stratégique du PSN 2017-2023	40
2.17.1	Vision de la politique nationale de santé	40
2.17.2	Vision du programme de lutte contre le paludisme.....	40
2.17.3	Mission	40
2.17.4	Principes directeurs.....	40
2.17.5	Objectifs du PSN	41
2.18	Épidémiologie du paludisme au Togo (3)	42
2.19	Strates épidémiologiques du paludisme.....	44
3	Partie – II - AXE-I- Évolution des cas enregistrés de paludisme et des décès au Togo de 2008 à 2017.....	46
3.1	Justification et objectif de l'étude	46
3.1.1	Justification.....	46
3.1.2	Objectifs.....	47
3.2	Synthèse des travaux réalisés pour répondre à l'objectif.....	47
3.2.1	Recherche bibliographique.....	47
3.2.2	Base de données.....	47
3.2.3	Définition d'un cas de paludisme et d'un cas de décès dû au paludisme	48
3.2.4	Analyse statistique	48
3.3	Article 1 - Change in registered malaria cases and deaths in Togo from 2008 to 2017	49
3.4	Discussion complémentaire de l'Article 1	58
3.4.1	Points forts et intérêt de ce travail pour le Togo	58
3.4.2	Limites de ce travail.....	58
4	Partie- II- AXE-II-Efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier dans trois régions du Togo : une étude transversale répétée en population de 2013 à 2020.....	60
4.1	Justification et objectif de l'étude	60
4.1.1	Justification.....	60
4.1.2	Objectifs.....	60
4.2	Synthèse des travaux réalisés pour répondre à l'objectif.....	61
4.2.1	Recherche bibliographique.....	61
4.2.2	Base de données.....	61
4.2.3	Définitions	61
4.2.4	Analyse statistique	61
4.3	Article 2 – Effectiveness of seasonal malaria prevention in three regions of Togo: a population-based longitudinal study from 2013 to 2020.....	62
4.4	Discussion complémentaire à ce travail	93
5	Partie – II- AXE-III- Mise en place d'un système de surveillance sentinelle du paludisme au Togo : une étude pilote	94
5.1	Définition de la surveillance du paludisme	94
5.2	Contexte	94
5.3	Justification et objectifs.....	94
5.4	Article 3 – Implementation of a malaria sentinel surveillance system in Togo: a pilot study.....	94

5.5	Contribution personnelle et valorisation de ce travail	106
5.6	Discussion complémentaire à ce travail	107
5.6.1	Succès	107
5.6.2	Principales insuffisances.....	108
5.6.3	Nos principales recommandations.....	108
5.6.4	Que retenir ?	110
6	Discussion Générale	111
6.1	Synthèse des résultats.....	111
6.2	Forces et Limites.....	111
6.3	Opinions sur les efforts de lutte au Togo.....	112
6.4	Retombées et perspectives	114
6.5	Contexte COVID-19 et paludisme au Togo	115
7	Conclusion	115
8	Bibliographie.....	117
9	Annexe.....	124

Liste des abréviations

AIM	Action et Investissement pour vaincre le paludisme
AQ	Amodiaquine
ANRT	Association Nationale Recherche et de la Technologie
ASC	Agent de Santé Communautaire
BDSP	Banque de Données en Santé Publique
CAF	Chimiothérapie des Accès Fébriles
CCC	Communication pour le Changement de Comportement
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIFRE	Convention Industrielle de Formation par la Recherche
CNRS	Centre National de Recherche Scientifique
CPS	Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
CTA	Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DGAS	Direction Générale de l'Action Sanitaire
DLM	Direction de la Lutte contre les Maladies
DRS	Direction Régionale de la Santé
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
FEMSE	Fast Elimination Malaria by Source Eradication
FRP	Faire Reculer le Paludisme
FS	Formation Sanitaire
GE	Goutte Épaisse
IBC	Intervention à Base Communautaire
IEC	Information Éducation Communication
INSEED	Institut National de la Statistique et des Études Économiques et Démographiques
IPA	Indice Parasitaire Annuel
ISF	Indice Synthétique de Fécondité
LBBE	Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive
MICS	Multiple Indicator Cluster Surveys
MID	Moustiquaires à Imprégnation Durables
MII	Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide
MILD	Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à Longue Durée
MILDA	Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à Longue Durée d'Action
MRTC	Malaria Research and Training Center
MSHP	Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique
ODD	Objectifs de développement Durable
OMD	Objectifs du Millénaire pour le Développement
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PF	Point Focal
PIB	Produit Intérieur Brut
PID	Pulvérisation Intradomiciliaire
PMI	President's Malaria Initiative
PNDS	Plan National de Développement Sanitaire
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PSN	Plan Stratégique National
PSP	Programmes de Santé Publiques
PTF	Partenaires Techniques et Financiers
RBM	Roll Back Malaria
RNB	Revenu National Brut

SE	Suivi Évaluation
SG	Secrétariat Général
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SLP	Service de Lutte Antipaludéenne
SMIR	Surveillance Intégrée de la Maladie et la Riposte
SNP	Service National du Paludisme
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
STM	Stratégie Technique Mondiale
TDM	Traitement de Masse
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TDR	Termes de Référence
TMI	Taux de Mortalité Infantile
TMM	Taux de Mortalité Maternelle
TPI	Traitement Préventif Intermittent
UMR	Unité Mixte de Recherche
USP	Unité de Soins Périphérique
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

Liste de tableaux

Tableau 1 - Organisation générale de la thèse.....	23
Tableau 2 - Principales stratégies et interventions de lutte antipaludiques.....	42
Tableau 3 - Strates épidémiologiques du paludisme au Togo	44
Tableau 4 – Recommandations pour améliorer le fonctionnement des sites sentinelles.....	109
Tableau 5 – Recommandations générales	114

Liste des figures

Figure 1 - Moustique anophèle (source, pixnio.com)	24
Figure 2 - Aspects morphologiques de Plasmodium falciparum, P. vivax et P. malariae sur frottis mince (Source, Revue francophone des laboratoires).....	26
Figure 3 - Biotope favorable à la prolifération des moustiques (ANOFEL, 2014)	27
Figure 4 - Cycle de vie du Plasmodium (Source, Cdc.gov/malaria)	29
Figure 5 - Répartition géographique du paludisme, (Source CDC, cdc.gov/malaria/about/distribution)	30
Figure 6 - Les trois piliers de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme (Source OMS, 2015)	33
Figure 7 - Togo, Informations clés (source PNDS-Togo, 2017)	36
Figure 8 - Schéma de l'organisation pyramidale du système de santé au Togo (source, PNDS Togo,2017)	38
Figure 9 - Evolution mensuelle des cas de paludisme en 2019 (Source PNLP, 2019)	43
Figure 10 - Evolution mensuelle des cas de décès en 2019 (Source, PNLP, 2019).....	43
Figure 11 - Evolution annuelle de la morbidité et la mortalité hospitalière de 2011-2019(Source,PNLP,2019)	44
Figure 12 - Strates épidémiologiques par district(Source,PNLP,2019)	45
Figure 13 - Strates épidémiologiques par régions(Source,PNLP,2019).....	45
Figure 14 – Étapes de contrôle à l'élimination du paludisme (Source OMS,2008).....	113
Figure 15 - Note de service portant autorisation	124

1 Introduction

1.1 Contexte et problématique

Le paludisme (ou malaria) est une maladie infectieuse causée par des parasites du genre *Plasmodium*, transmis par des espèces de moustiques femelles du genre *Anopheles* lors des repas sanguins (1). C'est la maladie parasitaire la plus fréquente au monde, surtout dans les populations vivant en zone d'endémie (zone intertropicale). Cette maladie touche particulièrement les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. En 2019, selon le rapport 2020 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas de paludisme a été estimé à 229 millions avec 409 000 décès dont 94% dans la région africaine de l'OMS et 67% chez les enfants de moins de 5 ans (2).

Au Togo, le paludisme est endémique et toute la population est à risque. Il représente une charge financière énorme pour les ménages et, par conséquent, constitue un obstacle au développement du pays. Ce sont les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes qui payent le plus lourd tribut. Sur 2 406 091 cas de paludisme confirmés enregistrés dans le pays en 2019, 36 % des cas étaient des enfants de moins de 5 ans. De même, sur 39 939 cas de paludisme graves hospitalisés, 58 % étaient des enfants de moins de 5 ans et sur 1275 décès dus au paludisme, 73 % étaient également des enfants âgés de moins de 5 ans (3). Chez les femmes enceintes le paludisme entraîne des avortements, des accouchements prématurés, des anémies et la naissance de nouveau-nés de faible poids à la naissance. De façon générale, le paludisme est une cause de retard scolaire et de diminution du rendement des fonctionnaires et des travailleurs du secteur informel (Rapport PNLN 2019).

Le paludisme est cependant évitable et traitable. En 2016, l'OMS a initié une stratégie de lutte antipaludique (STM) basée sur trois piliers (4) : a) l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement, b) l'élimination de la transmission et c) la surveillance épidémiologique. Ces trois piliers s'appuient sur le potentiel d'innovation et de recherche des partenaires engagés dans la lutte antipaludique ainsi que sur leur complémentarité au sein d'une collaboration multidisciplinaire.

La surveillance épidémiologique est une intervention de base et centrale de la lutte antipaludique (5,6,7); car, en suivant la maladie dans le temps et l'espace, il est possible de prendre des mesures actives et adaptées en fonction des données collectées. D'un côté, la surveillance prospective en temps réel permet de détecter les épidémies, d'alerter et d'orienter rapidement la réponse antipaludique. D'un autre côté, l'analyse rétrospective des données de surveillance permet de mesurer l'efficacité des programmes de lutte antipaludique passés, et celle de leurs composantes ; elle permet donc d'évaluer et de corriger la mise en place des mesures de prévention ou de contrôle de la transmission. Enfin, à partir d'une base de données de surveillance, il est possible de prédire à court et moyen terme l'évolution spatiale et temporelle de la maladie ainsi que l'impact possible de futures stratégies de lutte ; donc, d'orienter les instances nationales et internationales dans la programmation de la lutte antipaludique.

Après avoir certifié que six pays (les Émirats Arabes Unis en 2007, le Maroc en 2010, le Turkménistan en 2010, l'Arménie en 2011, le Kirgizstan et le Sri Lanka en 2016) avaient éliminé le paludisme (8), l'OMS a mis au défi 35 pays endémiques, dont le Togo, d'éliminer à leur tour le paludisme d'ici 2030.

Depuis sa création en 1994, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) a mené un grand nombre d'études épidémiologiques, parasitologiques et entomologiques (Pilier 1 de l'OMS), ainsi que des campagnes de prévention et d'intervention (Pilier 2 de l'OMS). Par ailleurs, depuis janvier 2017, le PNLN met en place au Togo un réseau sentinelle national de surveillance du paludisme (Pilier 3 de l'OMS), indépendamment du système national de recueil de routine. Mais les

données provenant de ces différentes sources n'ont jamais été analysées conjointement pour dresser une carte du paludisme au Togo et n'ont été rapportées que dans des rapports destinés aux financeurs.

Dans cet effort d'aller vers l'élimination du paludisme, il était souhaitable d'effectuer des analyses de données groupées et d'en communiquer les résultats à l'échelle internationale.

1.2 Objectifs de la thèse

Les objectifs de cette thèse étaient de :

1. Réaliser une analyse spatio-temporelle du paludisme au Togo,
2. Évaluer l'impact de la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), une intervention prioritaire du PNLP.

1.3 Justification des objectifs de la thèse

1.3.1 Analyse spatio-temporelle du paludisme

Comme pour d'autres maladies infectieuses, comprendre l'épidémiologie du paludisme et lutter efficacement contre cette maladie rend nécessaire de prendre en compte trois dimensions : le temps, le lieu et l'individu (9,10).

L'analyse de la dimension temporelle permet d'étudier les variations d'incidence à plusieurs échelles : mensuelle, annuelle et décennale. L'analyse de la dimension spatiale permet de comprendre l'hétérogénéité géographique de l'incidence du paludisme potentiellement associée à l'écologie, l'environnement et aux zones sanitaires administratives (régions, districts et formations sanitaires). Enfin, l'analyse par groupe de population permet de mieux comprendre la dynamique du paludisme au Togo dans les populations les plus vulnérables : les enfants de moins de 5 ans, les enfants de plus de 5 ans et les femmes enceintes.

Ces analyses combinées ont permis, pour la première fois, de dresser des cartes dynamiques (c'est-à-dire évoluant dans le temps) du risque palustre au Togo.

De façon générale, l'analyse spatio-temporelle de données sur les maladies infectieuses est un domaine en émergence (11). À notre connaissance, aucune étude épidémiologique de ce type menée au Togo n'avait été rapportée dans la littérature scientifique. Ceci justifie aussi la conduite de ce travail.

1.3.2 Quantification de l'efficacité d'une stratégie CPS de lutte antipaludique

Depuis la création du PNLP en 1994, plusieurs programmes ou stratégies de lutte contre le paludisme ont été mis en place au Togo. Parmi ces programmes, figurent :

- La couverture universelle de la distribution de Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide (MIDs) aux ménages en routine et lors de campagnes selon un cycle de trois ans tel que recommandé par l'OMS (le Togo en est à sa quatrième campagne : 2011,2014, 2017 et 2020)
- La promotion du Traitement Préventif Intermittent (TPI) chez les femmes enceintes avec l'administration de Sulfadoxine-Pyriméthamine.
- La couverture universelle en soins curatifs au niveau de la communauté et des Formations Sanitaires (FS) grâce aux Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) après confirmation systématique par Test de Diagnostic Rapide (TDR) ou de Goutte Epaisse (GE).

- La stratégie de CPS qui prévoit l'administration d'un traitement de masse à base de Sulfadoxine-Pyriméthamine et d'Amodiaquine (AQ) à tous les enfants de moins de 5 ans pendant la saison de forte transmission du paludisme et ce, durant 4 mois consécutifs au plus. Au Togo, la CPS est mise en œuvre depuis 2013.
- La surveillance du paludisme sur les sites sentinelles en expérimentation (phase pilote) depuis juin 2017 dans 17 formations sanitaires.

Malgré une bonne efficacité théorique, le PNLP reconnaît que la mise en place d'interventions se heurte à une faible couverture de ces interventions associée à une faible utilisation des médicaments et à un accès pas toujours simple au système de santé.

De même, au Togo, aucune étude portant sur l'efficacité d'un seul programme de lutte contre le paludisme parmi les programmes sus-énumérés n'a été rapportée dans la littérature scientifique.

Dans son second objectif, notre projet de thèse s'est donc penché sur cette insuffisance pour étudier l'impact d'une intervention mise en œuvre par le PNLP en estimant l'efficacité réelle d'un programme.

Les résultats ici rapportés vont permettre de mieux comprendre la dynamique du paludisme, d'en améliorer la prévention, le contrôle de la transmission et la prise en charge, et de mettre en place ou d'ajuster les programmes pilotés par le PNLP.

Outre les retombées scientifiques et sanitaires de ce travail, notre projet de thèse voulait, pour la première fois, rendre visibles les données du PNLP à travers des publications dans des revues internationales.

1.4 Organisation générale des travaux

Dans un premier temps, nous avons travaillé au sein du PNLP-Togo afin de regrouper les données disponibles :

- Données épidémiologiques, parasitologiques et entomologiques
- Données issues des campagnes de prévention et d'intervention
- Données de la première année de surveillance sentinelle du paludisme au Togo.

L'accès aux données a été autorisé par le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (MSHP) après de longues démarches administratives (12) (Annexe 1).

Nous avons ensuite examiné la qualité des données rassemblées, fait un état des lieux de leurs différences et similitudes en fonction des années et déterminé enfin les périodes sur lesquelles nos analyses allaient porter. Plusieurs réunions ont été tenues avec les différentes parties prenantes, surtout avec le PNLP, et des décisions documentées ont été prises sur les interventions passées à analyser. Ainsi, il a été décidé d'utiliser des données portant sur les 10 dernières années de surveillance pour atteindre notre premier objectif et d'utiliser les données complètes existantes de la stratégie CPS pour atteindre notre second objectif.

En accord avec le laboratoire LBBE et prenant en compte les exigences du contrat CIFRE en France, nous avons reparti le temps de travail de la façon suivante :

- 70% dans l'entreprise (soit 27 mois, 9 mois par an) dont :

- 50% dans l'entreprise en France (18 mois, 6 mois par an) pour réaliser l'organisation et l'analyse des données et la publication des résultats
- 20% au PNLP du Togo (9 mois, 3 mois par an) pour regrouper et assurer la qualité des données et communiquer les résultats.
- 30% dans le laboratoire d'accueil en France (soit 9 mois, 3 mois par an) pour déterminer les méthodes à utiliser et bénéficier de l'environnement académique.

Des réunions de travail régulières ont été organisées tout au long de la thèse impliquant le PNLP, le laboratoire et l'entreprise.

L'organisation globale du travail est résumée dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Organisation générale de la thèse

Année 1		Année 2		Année 3	
Semestre 1	Semestre 2	Semestre 1	Semestre 2	Semestre 1	Semestre 2
Regroupement et évaluation de la qualité des données					
	Analyse spatio-temporelle Publication 1				
			Efficacité des programmes de lutte antipaludique Publication 2 sur la stratégie choisie		
					Manuscrit de thèse

1.5 Plan de la thèse

La présente thèse est une analyse spatio-temporelle des données épidémiologiques du paludisme au Togo. Elle s'articule autour de deux grandes parties. La première partie porte sur des généralités sur le paludisme et fait un état de lieux du chemin parcouru en vue de son élimination. La seconde partie détaille les différents axes étudiés pour répondre aux objectifs de la thèse ainsi que les résultats obtenus. La seconde partie s'organise autour de 3 axes.

- Dans la rubrique intitulée "Axe I", nous avons présenté l'étude sur l' «Évolution des cas enregistrés de paludisme et des décès au Togo de 2008 à 2017», répondant à l'Objectif 1 de la thèse.
- Dans la rubrique intitulée "Axe II", nous avons présenté l'étude sur l' «Efficacité de la Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier au Togo depuis son adoption», répondant à l'Objectif 2 de la thèse.
- Dans la dernière rubrique intitulée, "Axe III", nous avons présenté l'étude pilote dite, «Mise en place d'un système de surveillance sentinelle du paludisme au Togo», une étude complémentaire, répondant à l'une des préoccupations de l'OMS concernant le cadre de performance des Programmes nationaux de lutte contre le paludisme en Afrique, "*la surveillance épidémiologique du paludisme*".

Enfin, nous terminerons ce document par une discussion générale des différents travaux réalisés et évoquerons quelques perspectives.

2 Partie I : Le paludisme, prévention et bilan des efforts de lutte au niveau mondial



Figure 1 - Moustique anophèle
(Source, pixnio.com)

2.1 Etymologie

Le terme *paludisme* vient du mot latin *palus* qui signifie “ marais ” (Wikipédia).

Le mot *malaria* dérive de l'italien *mal'aria* qui signifie “ mauvais air ”. Ce terme est très utilisé dans le monde, en particulier par les anglophones et les italophones (13).

2.2 Contexte, populations exposées, charge de la morbidité & de la mortalité

Le paludisme ou malaria, est l'endémie parasitaire la plus fréquente au monde (14,15).

En 2019, selon le rapport mondial de l'OMS de 2020, près de la moitié de la population mondiale était exposée au risque de contracter le paludisme. La plupart des cas de paludisme et des décès dus au paludisme surviennent en Afrique subsaharienne. Toutefois, les Régions OMS de l'Asie du Sud-Est, de la Méditerranée orientale, du Pacifique occidental et des Amériques sont également reconnues à risque (16). Bien qu'elle puisse être évitée et traitée, la maladie menace la vie de 3,2 milliards de personnes dans le monde (17). Elle représente une urgence mondiale qui touche principalement les personnes les plus vulnérables, perpétuant ainsi un cercle vicieux de pauvreté dans les pays en développement (18).

En effet, certains groupes de population courent un risque beaucoup plus élevé que d'autres de contracter le paludisme et d'être gravement atteints. Les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans sont particulièrement vulnérables à cette maladie dévastatrice (17). Les personnes vivant avec le VIH/sida, les migrants non immunisés, les populations itinérantes et les voyageurs sont aussi des personnes à risque.

2.3 Histoire du paludisme

Le paludisme menace l'humanité depuis des millénaires. La première description connue de la maladie a été faite en Chine en 2700 avant Jésus-Christ, sous le règne de l'empereur Huang Ti. Des Hiéroglyphes égyptiens donnaient déjà des conseils de prévention en mentionnant "*il ne faut pas sortir après le coucher du soleil pendant les semaines qui suivent la crue du Nil*", conseil visiblement peu suivi par Toutânkhamon qui, comme l'ont montré des scientifiques, a souffert du paludisme au moment de sa mort (19, 20, 21).

Au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle, le paludisme sévissait encore fortement en Amérique du Nord et en Europe. Son empreinte a changé le cours de l'histoire, touchant aussi bien les foules que des personnages illustres. Le paludisme est crédité de la mort de personnalités, rois ou empereurs (Alexandre le Grand, Genghis Khan, Philippe II, Édouard IV d'Angleterre), de papes (Jean XV, Grégoire V, Damase II, Léon X et Urbain VII) ou encore d'artistes (Dante, Caravaggio, Lord Byron) (22).

Des manuscrits anciens mentionnent des fièvres périodiques et d'autres symptômes (frissons, transpiration, maux de tête) caractéristiques de la malaria, comme dans le *Nei Jing* (ouvrage de médecine chinoise traditionnelle, vers 2700 av. J.-C) et dans des textes d'Hippocrate (460-370 av. J.-C.). Ce philosophe et médecin grec, considéré comme "le père de la médecine", a aussi décrit diverses fièvres paludéennes mais, à cette époque, la fièvre était considérée comme une maladie à part entière et non comme un symptôme. Une analyse rétrospective des descriptions faites par les médecins de l'époque, notamment sur la rythmicité des accès de fièvre, a permis de caractériser les cas correspondant au paludisme. Hippocrate puis Galien ont également alerté sur l'existence d'un lien entre la maladie et la présence d'eau stagnante des marais. Galien a contribué à l'origine de la théorie miasmatique en attribuant aux "miasmes" des marais (le "*mauvais air*") la responsabilité de la propagation de la maladie.

En 1880, le médecin militaire français Alphonse Laveran découvre que la maladie est causée par un hématozoaire et en 1897 le médecin anglais Ronald Ross démontre que ce parasite est transmis par des moustiques infectés (22).

Ces découvertes essentielles pour la compréhension du paludisme et de ses causes ont permis des avancées considérables.

Avant cela, vers 1832, un autre médecin de l'armée française posté en Algérie, François Clément Maillot, perfectionne un traitement avec du sulfate de quinine, un composé actif issu de l'écorce de quinquina et isolé par les pharmaciens français Pelletier et Caventou en 1820.

La quinine a diminué spectaculairement la mortalité due au paludisme. Au XX^{ème} siècle, d'autres découvertes ont aussi contribué à des avancées significatives pour lutter contre le paludisme.

Les propriétés insecticides du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) ont été démontrées par Paul Müller en 1939 et le DDT est rapidement devenu l'insecticide chimique le plus couramment utilisé pour lutter contre les vecteurs du paludisme et d'autres maladies comme le typhus et peste bubonique).

En 1972, une chercheuse en pharmacie chinoise, Tu Youyou, et son équipe isolent l'artémisinine, un médicament antipaludique sur lequel reposèrent de nombreux espoirs (22) .

Cependant, en réponse aux traitements, les parasites et les moustiques ont rapidement évolué, ce qui a conduit à l'émergence de souches résistantes à la quinine puis à l'artémisinine.

En absence de vaccin efficace, la recherche actuelle et des études scientifiques variées sont plus que jamais nécessaires. Cependant, une solide volonté politique et le développement de l'aide internationale demeurent essentiels pour renforcer la lutte et battre la maladie.

2.4 Trois principaux acteurs

2.4.1 Le parasite ou agent pathogène

Le paludisme est transmis par un protozoaire du au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140) qui touchent diverses espèces animales (23,24,25). Néanmoins, seules cinq espèces de parasites transmettent l'infection paludéenne aux humains (16, 26). Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*. Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. Notons que *P. falciparum* et *P. vivax* constituent la plus grande menace.

En 2018, *P. falciparum* a été à l'origine de 99,7 % des cas estimés de paludisme dans la Région africaine de l'OMS, de 50 % des cas dans la Région de l'Asie du Sud-Est, de 71 % dans la Région de la Méditerranée orientale et de 65 % dans la Région du Pacifique occidental. *P. vivax* est le parasite prédominant dans la Région OMS des Amériques, où il est à l'origine de 75 % des cas (16,27). *P. falciparum* est également l'espèce qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles.

Trois espèces principales sont présentes au Togo (3):

- Plasmodium falciparum (99,87%)
- Plasmodium ovale (0,08%)
- Plasmodium malariae (0,05%)

P. Knowlesi n'a jamais été rapporté au Togo.

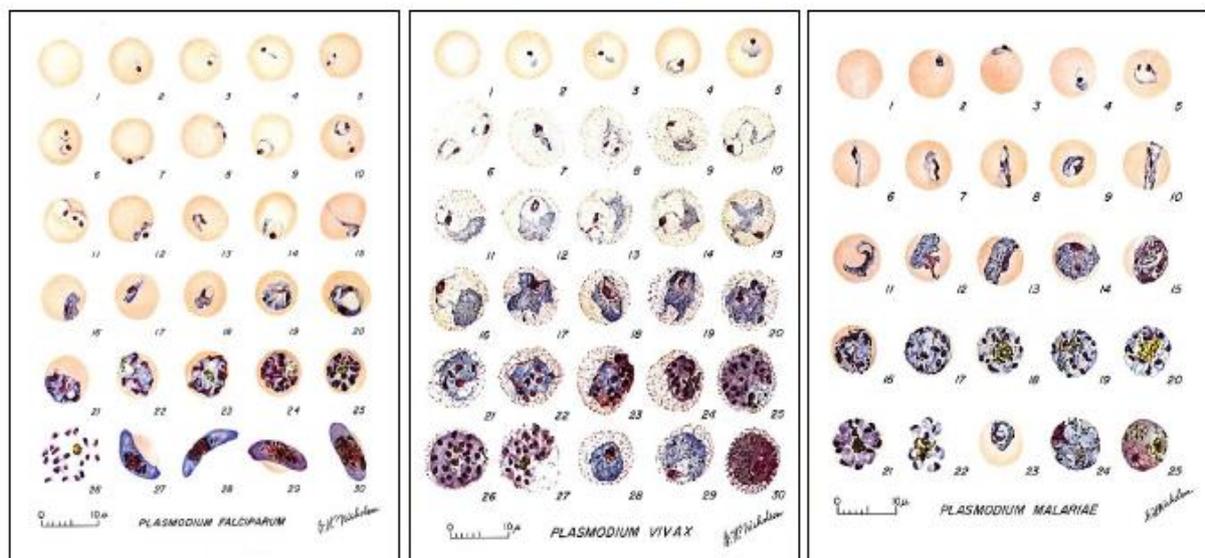


Figure 2 - Aspects morphologiques de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae* sur frottis mince (de gauche à droite (Source : Revue Francophone des Laboratoires))

2.4.2 Le vecteur ou le moustique

Le moustique responsable du paludisme est l'anophèle femelle, un vecteur exclusif d'une maladie strictement interhumaine. Il est l'hôte définitif dans le cycle du plasmodium.

Sur plus de 500 espèces d'anophèles connues dans le monde, une cinquantaine sont capables de transmettre le plasmodium (28,29,30,31).

Les moustiques vivent et se nourrissent principalement à l'intérieur des maisons et c'est en fin de soirée qu'ils piquent le plus. Ils se reproduisent dans les eaux douces peu profondes, comme les mares d'eau.



Figure 3 - Biotope favorable à la prolifération des moustiques (ANOFEL, 2014)

2.4.3 L'homme

L'homme est l'hôte intermédiaire et seul hôte réservoir. Un cycle schizogonique ou asexué puis des formes sexuées chez le moustique assurent la transmission et la survie du parasite.

2.5 Le cycle du plasmodium

Les plasmodiums sont des parasites qualifiés de bi-hétéroxènes : c'est-à-dire qui se développent chez deux hôtes. L'anophèle femelle représente l'hôte définitif et l'Homme l'hôte intermédiaire.

Le cycle se déroule successivement chez *l'homme* (phase asexuée ou phase schizogonique) et chez *l'anophèle* (phase sexuée ou phase sporogonique).

Chez l'homme le cycle lui-même se divise en 2 phases :

- La phase hépatique ou pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire qui correspond à la phase d'incubation et qui, cliniquement, est asymptomatique.

- La phase sanguine ou érythrocytaire correspond à la phase clinique de la maladie.

2.5.1 Chez l'homme (Cycle asexué)

Étape pré-érythrocytaire

Les sporozoïtes inoculés par l'anophèle femelle envahissent les hépatocytes pour se transformer en schizontes pré-érythrocytaires. Ceux-ci se développent en quelques jours, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang. Le délai entre l'infection par les sporozoïtes et la détection des stades sanguins dure 1 à 2 semaines et varie selon les espèces. Seuls *P. vivax* et *P. ovale* peuvent entrer dans une phase dormante (hypnozoïtes) avant l'entrée en schizogonie pré-érythrocytaire et entraîner des reviviscences tardives. *P. malariae* peut cependant, lui aussi, être à l'origine de reviviscence par un mécanisme de latence différent.

Étape érythrocytaire

Les mérozoïtes envahissent les globules rouges où ils se transforment en trophozoïtes qui absorbent l'hémoglobine et la transforment en un pigment, l'hémozoïne. Les trophozoïtes se développent en schizontes qui vont faire éclater les globules rouges infectés et libérer à leur tour des mérozoïtes qui vont infecter de nouveaux globules rouges. Le patient devient symptomatique et la parasitémie s'élève. La durée du cycle intra-érythrocytaire varie selon les espèces de 24 à 72 h. Après plusieurs cycles, certains mérozoïtes subissent une maturation en gamétocytes mâles et femelles. Les gamétocytes ne peuvent cependant pas évoluer et meurent en quelques jours s'ils ne sont pas absorbés par un moustique. Ce sont donc les parasites au stade érythrocytaire qui provoquent les manifestations cliniques de la maladie.

2.5.2 Chez l'*Anopheles* (Cycle sexué)

Les gamétocytes ingérés lors d'un repas sanguin aboutissent à une fécondation avec la formation d'un œuf appelé ookinète qui se transforme ensuite en oocyste. À l'intérieur de cet oocyste, les cellules parasitaires se multiplient pour libérer des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont prêts à être inoculés à un hôte vertébré lors d'un repas sanguin.

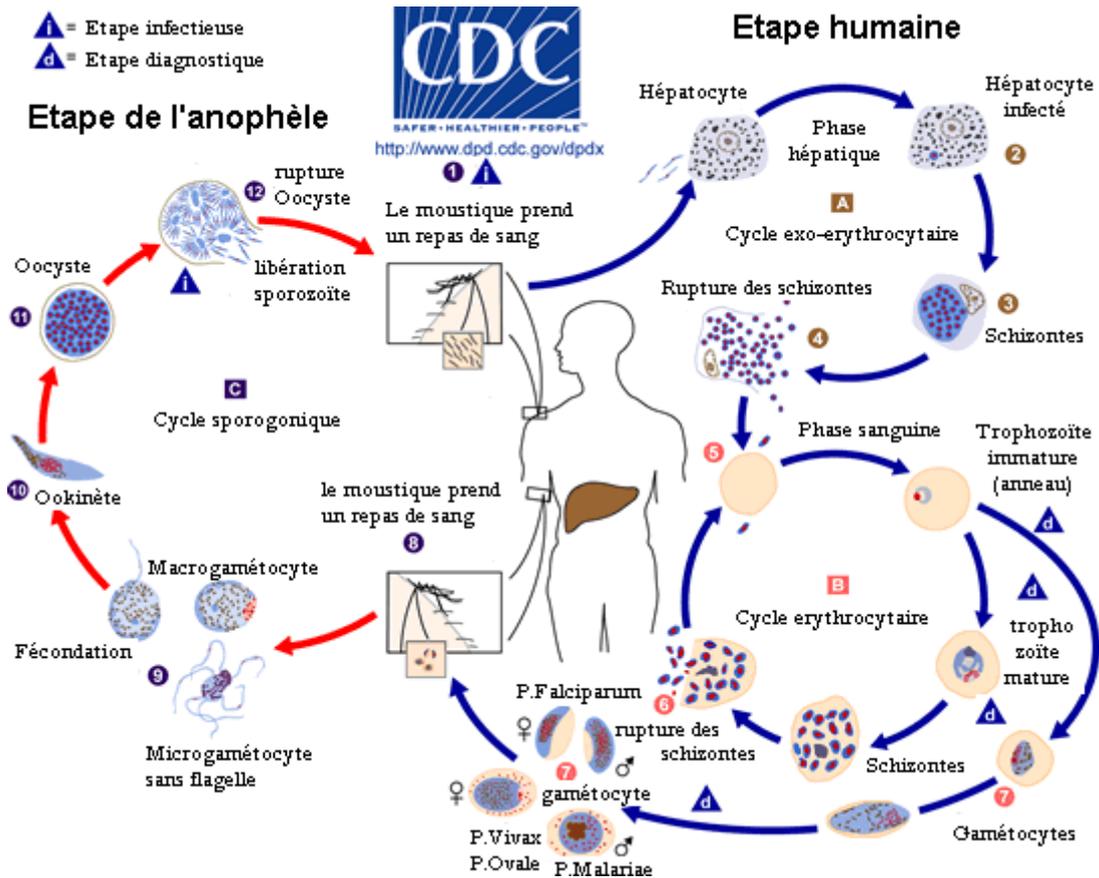


Figure 4 - Cycle de vie du Plasmodium (Source : <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>)

2.6 Répartition géographique

La répartition géographique varie d'un continent à un autre, d'un pays à un autre, d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois, au sein d'un même village.

Cette distribution géographique dépend des facteurs épidémiologiques suivants :

- La distribution de l'espèce anophélienne et sa capacité vectorielle
- La distribution des espèces plasmodiales en cause
- La disponibilité des hôtes
- Les conditions environnementales.

La température joue un rôle déterminant dans la répartition géographique du paludisme au niveau mondial. À des températures inférieures à 20 °C (68 °F), *Plasmodium falciparum* ne peut pas terminer son cycle de croissance chez le moustique *Anopheles* et ne peut donc pas être transmis (32).

À l'échelle mondiale, la transmission la plus élevée se trouve en Afrique au sud du Sahara et dans certaines parties de l'Océanie comme la Papouasie-Nouvelle-Guinée. Dans de nombreuses régions tempérées, telles que l'Europe occidentale et les États-Unis, le développement économique et les mesures de santé publique ont permis d'éliminer le paludisme. Cependant, la plupart de ces zones ont des moustiques *Anophèles* qui peuvent transmettre le paludisme ; la réintroduction de la maladie est un risque constant (33).

La Figure 5 montre une approximation des régions du monde où se produit la transmission du paludisme.

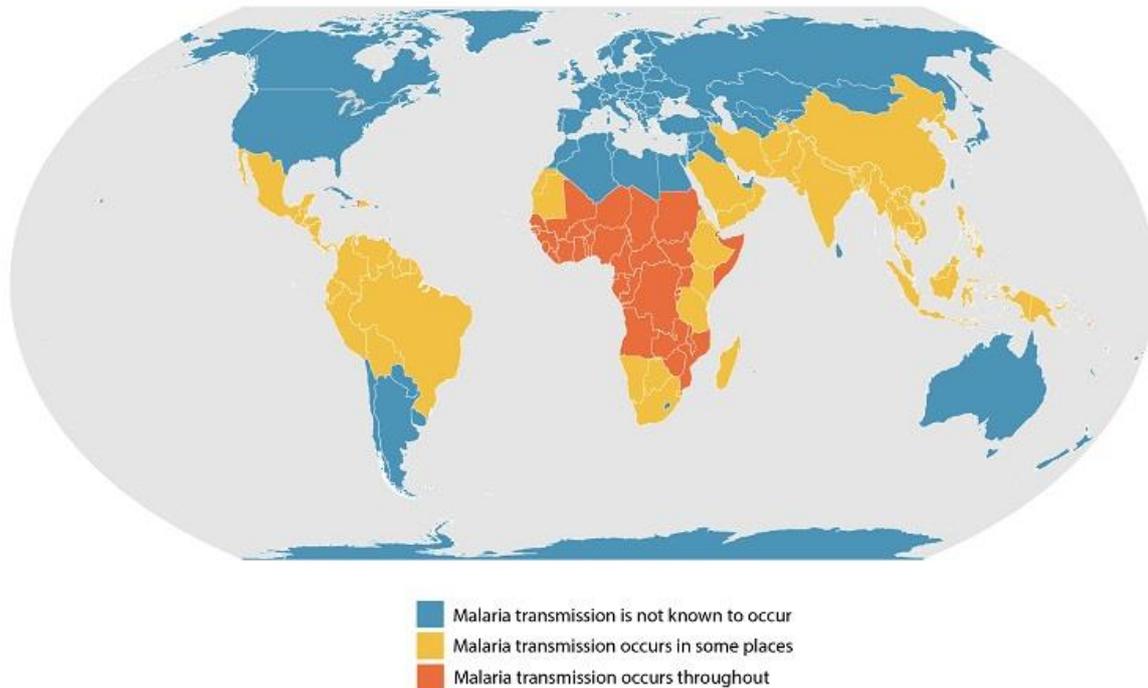


Figure 5 - Répartition géographique du paludisme (Source CDC 2020, cdc.gov/malaria/about/distribution.html)

2.7 Transmission du paludisme

Toutes les espèces vectrices du paludisme piquent entre le crépuscule et l'aube. L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte (Homme) et à l'environnement.

Les *Anopheles* pondent leurs œufs dans l'eau. Ces œufs éclosent en larves puis deviennent des moustiques adultes. Les moustiques femelles recherchent un repas de sang pour nourrir leurs œufs. Chaque espèce a ses préférences concernant son habitat aquatique ; certaines, par exemple, préfèrent les petites quantités d'eau douce peu profondes, comme les flaques et les empreintes laissées par les sabots d'animaux, que l'on trouve en abondance pendant la saison des pluies dans les pays tropicaux.

La transmission est plus intense là où les espèces de moustique ont une durée de vie plus longue (ce qui permet au parasite d'achever son cycle de développement à l'intérieur du moustique) et là où ils piquent plutôt les êtres humains que les animaux. La longue durée de vie et la forte préférence pour l'homme des espèces de vecteurs africaines sont parmi les raisons pour lesquelles environ 90 % des cas de paludisme recensés dans le monde surviennent en Afrique (16).

La transmission dépend aussi des conditions climatiques qui peuvent influencer sur l'abondance et la survie des moustiques ; par exemple, le régime des précipitations, la température et l'humidité. Dans beaucoup d'endroits, la transmission est saisonnière avec un pic qui survient pendant ou juste après la saison des pluies. Des épidémies de paludisme peuvent survenir lorsque le climat et d'autres conditions favorisent soudainement la transmission dans des régions où les populations sont peu ou pas du tout immunisées. Des épidémies peuvent aussi survenir lorsque des personnes faiblement immunisées se déplacent vers des régions d'intense transmission.

L'immunité humaine est un autre facteur important, en particulier chez les adultes dans les zones de transmission modérée à intense. Une immunité partielle se développe après des années d'exposition

et, bien qu'elle ne confère jamais une protection totale, elle réduit le risque que l'infection palustre cause des troubles sévères. C'est la raison pour laquelle la plupart des décès par paludisme en Afrique surviennent chez les jeunes enfants, tandis que, dans les zones de faible transmission et où la population est peu immunisée, tous les groupes d'âge sont exposés (16).

2.8 Symptômes, diagnostic et traitement

2.8.1 Symptômes

Le paludisme est une affection fébrile aiguë. Chez un sujet non immunisé, les symptômes apparaissent généralement au bout de 10 à 15 jours après la piqûre de moustique infectante. Les premiers symptômes (fièvre, céphalées et frissons) peuvent être modérés et difficiles à attribuer au paludisme. S'il n'est pas traité dans les 24 heures, le paludisme à *P. falciparum* peut évoluer vers une affection sévère souvent mortelle (16).

Les enfants fortement atteints développent fréquemment un ou plusieurs des symptômes suivants : anémie sévère, détresse respiratoire consécutive à une acidose métabolique ou paludisme cérébral. Chez l'adulte, il est également courant d'observer une insuffisance polyviscérale. Dans les zones d'endémie, les personnes peuvent être partiellement immunisées et il existe des infections asymptomatiques.

2.8.2 Diagnostic & traitement

Le diagnostic et le traitement précoces du paludisme réduisent l'intensité de la maladie et permettent d'éviter le décès. Ils contribuent aussi à réduire la transmission du paludisme. Le meilleur traitement disponible, en particulier du paludisme à *P. falciparum*, est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA).

L'OMS recommande, dans tous les cas présumés, que le paludisme soit confirmé par un diagnostic basé sur la recherche des plasmodies (par microscopie ou par un test de diagnostic rapide) avant d'administrer un traitement. La confirmation parasitologique peut être obtenue en 30 minutes ou moins. Un traitement sur la seule base des symptômes ne doit être envisagé que si le diagnostic parasitologique n'est pas possible (34).

2.9 Résistance aux antipaludiques

La résistance aux antipaludiques est un problème récurrent. La résistance des parasites de l'espèce *P. falciparum* aux précédentes générations de médicaments comme la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) s'est généralisée au cours des années 1950 et 1960, sapant les efforts de lutte antipaludique et inversant la tendance des progrès accomplis en matière de survie de l'enfant (34)

Il est essentiel de préserver l'efficacité des antipaludiques pour combattre et éliminer la maladie. Leur efficacité doit être régulièrement suivie pour permettre aux pays d'endémie palustre d'adapter leur politique de traitement, d'assurer la détection précoce de la pharmaco-résistance et de prendre les mesures de riposte voulues là cette résistance apparaît.

En 2013, l'OMS a lancé une action d'urgence contre la résistance à l'artémisinine dans la sous-région du Bassin du Mékong, un plan d'attaque de haut niveau pour contenir la propagation des parasites résistants et fournir des outils de lutte salvateurs aux populations exposées au risque de paludisme. Mais, alors même que ces travaux étaient en cours, d'autres poches de résistance indépendantes sont apparues dans de nouvelles zones géographiques de ladite sous-région. En parallèle, une résistance accrue aux médicaments associés au CTA a été notifiée à certains endroits. Une nouvelle approche s'est avérée nécessaire pour suivre l'évolution de la situation.

En mai 2015, lors de l'Assemblée mondiale de la Santé, l'OMS a présenté une stratégie pour l'élimination du paludisme dans la sous-région du Bassin du Mékong (2015-2030) qui a été approuvée par tous les pays de cette sous-région. La stratégie préconise une action immédiate afin d'éliminer toutes les espèces de plasmodies à l'origine de la maladie chez l'homme dans la région d'ici à 2030, les interventions devant cibler en priorité les zones où le paludisme polypharmacorésistant a pris racine (35).

Avec les orientations techniques de l'OMS, tous les pays de la région ont élaboré des plans nationaux d'élimination du paludisme. L'OMS et ses partenaires apportent un soutien constant aux pays en la matière dans le cadre du programme d'élimination du paludisme dans le Bassin du Mékong, une initiative issue de l'action d'urgence contre la résistance à l'artémisinine (4, 35).

2.10 Résistance aux insecticides

Les progrès de la lutte antipaludique enregistrés depuis 2000 sont dus avant tout au meilleur accès aux interventions antivectorielles, surtout en Afrique subsaharienne. Mais cette avancée est menacée par l'émergence d'une résistance des moustiques *Anopheles*. Selon le dernier Rapport sur le paludisme dans le monde, 73 pays ont signalé une résistance à au moins une des quatre classes d'insecticide généralement utilisées entre 2010 et 2019, et 28 pays ont notifié une résistance à toutes les principales classes d'insecticide (2).

Malgré l'émergence et la propagation de la résistance aux pyréthrinoïdes, les moustiquaires imprégnées assurent encore un niveau élevé de protection dans la plupart des situations, ainsi que l'a démontré une étude étendue sur cinq pays, coordonnée par l'OMS et effectuée entre 2011 et 2016 (35).

Si les conclusions de l'étude sont encourageantes, l'OMS continue d'insister sur l'urgence de disposer d'outils nouveaux et améliorés pour la riposte mondiale. Afin d'éviter une érosion de l'effet des principaux outils de lutte antivectorielle, l'OMS souligne aussi que tous les pays confrontés à la transmission doivent absolument mettre au point et appliquer des stratégies efficaces contre la résistance aux insecticides.

2.11 Historique des moyens de lutte contre le paludisme

C'est à partir de 1955 que l'OMS a lancé la campagne d'éradication du paludisme dans le monde (36). La campagne a réussi à éliminer le paludisme dans un certain nombre de pays mais n'a pas réussi à atteindre son objectif ultime d'éradication à l'échelle mondiale. En moins de deux décennies, il a toutefois été reconnu qu'un programme d'éradication de durée limitée n'était pas possible pour tous les pays et l'objectif du programme est passé de l'éradication à la lutte antipaludique.

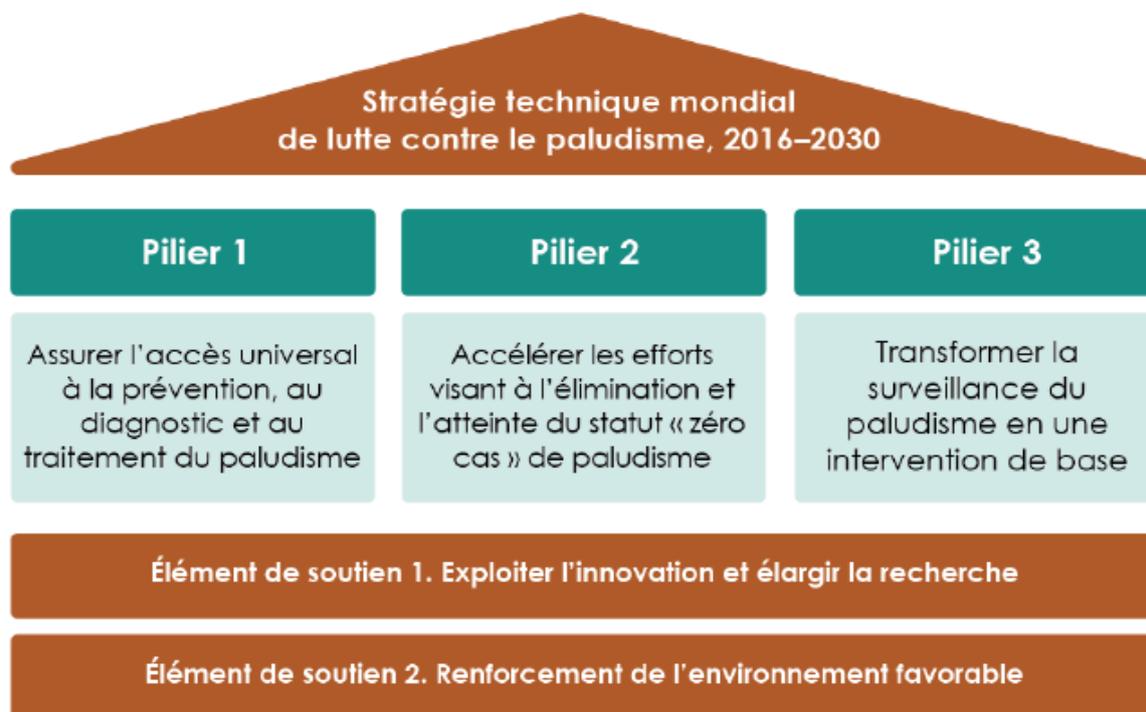
Dans les années 1970 et 1980, le paludisme a reçu très peu d'attention. Il est réapparu comme une question majeure de santé au niveau international dans les années 90. Avec un nouvel objectif de se concentrer sur la lutte contre le paludisme, une stratégie mondiale a été adoptée en 1992 (37,38). Le partenariat Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme), créé en 1998, est le cadre global de la mise en œuvre de cette action coordonnée contre le paludisme (39,40).

En 2000, la déclaration d'Abuja a été signée par 44 pays touchés par le paludisme en Afrique pour signifier leur engagement à poursuivre leurs efforts pour réduire de moitié la mortalité due au paludisme en Afrique d'ici 2010 (41,42). Les Objectifs du millénaire pour le développement (OMD) ont également été fixés en 2000, avec l'OMD 6 reflétant l'intensification des efforts pour contrôler le paludisme (43).

Sur le plan mondial, l'ODD 6 a entraîné une diminution de l'incidence du paludisme de 37 % et une diminution du taux de mortalité de 60 % (44,45). Cependant, d'importants goulots d'étranglement persistent pour les accès à la prévention du paludisme, aux tests diagnostiques et au traitement, principalement en Afrique subsaharienne.

Pour tirer profit du succès des OMD en septembre 2015, les dirigeants du monde ont adopté 17 objectifs de développement durable (ODD) dont les objectifs 3.1 et 3.2 sont axés sur la réduction de la mortalité maternelle et infantile dans le monde (46,47).

Dans la même dynamique, en 2015, l'OMS a adopté une stratégie technique mondiale contre le paludisme (2016–2030), fournissant un cadre global permettant aux pays d'élaborer des programmes adaptés pour accélérer l'élimination du paludisme. La stratégie repose sur trois piliers (4).



**Figure 6 - Les trois piliers de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme
(Source : OMS, 2015)**

Conformément à ces piliers, Roll Back Malaria (RBM) a élaboré un document opérationnel comportant des étapes clés et les objectifs appelés Action et Investissement pour vaincre le paludisme (AIM) 2016–2030 (48).

Toutes ces initiatives sont à l'origine de l'augmentation des efforts consentis à la lutte contre le paludisme au cours des 15 dernières années. Parmi ces initiatives, on peut citer l'Initiative du Président des États-Unis contre le paludisme (PMI) ; le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ; la Fondation Bill & Melinda Gates et la Banque mondiale.

2.12 Interventions pour la prévention et le contrôle du paludisme

Les efforts de contrôle et de prévention du paludisme portent essentiellement sur la réduction du contact entre l'homme et les moustiques, la réduction du nombre de personnes infectées, et la réduction de la population de moustiques à travers les mesures de lutte antivectorielles.

Les stratégies les plus efficaces utilisées dans le monde sont la lutte antivectorielle, la chimioprévention, la gestion des cas et la surveillance du paludisme. La lutte antivectorielle empêche les moustiques d'acquérir ou de transmettre une infection grâce à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) et à la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide (PID).

La chimioprévention supprime et prévient les infections chez l'homme à travers le traitement préventif intermittent des femmes enceintes (TPI) et la chimioprévention saisonnière (CPS). Enfin, la gestion des cas détecte, diagnostique, traite et soigne les infections en utilisant des tests de diagnostic et des traitements efficaces. La combinaison des interventions peut varier en fonction de la singularité du contexte de chaque pays. La surveillance du paludisme détecte et examine toutes les infections paludéennes pour prévenir les infections secondaires.

2.12.1 Les moustiquaires imprégnées d'insecticide

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide et les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) permettent de réduire le contact homme-moustique en érigeant une barrière de protection entre le moustique et l'homme pendant la soirée, quand les moustiques se nourrissent habituellement. Lorsqu'elles sont utilisées correctement et systématiquement et que leur couverture est totale, les MIIs réduisent de 17 % la mortalité toutes causes confondues et de 50 % le nombre de cas de paludisme (49). La principale différence entre les MIIs et MILDAs est que les MILDAs ont une durée d'efficacité d'au moins 3 ans, tandis que les MIIs sont généralement efficaces pour 12 mois.

2.12.2 La pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide à effet rémanent

Elle consiste à pulvériser les murs intérieurs et les plafonds des maisons avec des insecticides pour réduire le contact homme-moustique. Lorsque le taux de couverture de la pulvérisation intra-domiciliaire est élevé, l'ensemble de la communauté voit sa protection renforcée, y compris les ménages dont les logements n'ont pas été pulvérisés (49).

2.12.3 Le traitement préventif intermittent

Le traitement préventif intermittent pour les femmes enceintes consiste à administrer à toutes les femmes enceintes une dose d'un médicament antipaludique (actuellement la sulfadoxine-pyriméthamine) pendant la grossesse afin de prévenir et de contrôler le paludisme. Il est recommandé de donner le TPI aux femmes enceintes pendant les visites prénatales de routine au début du deuxième trimestre et les doses doivent être prises à au moins 1 mois d'intervalle (50).

2.12.4 La chimioprévention saisonnière

L'objectif est de prévenir l'infection pendant les périodes de haute transmission en administrant l'association SP+AQ (sulfadoxine-pyriméthamine + amodiaquine) aux enfants de 3 à 59 mois, chaque mois, pour un maximum de 4 doses. Dans la plupart des pays, la distribution de ces médicaments se fait principalement de porte-à-porte (51).

2.12.5 Prise en charge des cas de paludisme

La prise en charge efficace des cas de paludisme implique d'assurer l'accès aux tests de diagnostic et à un traitement efficace et en temps opportun. La confirmation parasitologique rapide soit par microscopie ou par tests de diagnostic rapides est recommandée chez tous les patients suspectés

d'avoir le paludisme avant le début du traitement. Un traitement rapide et efficace implique de recevoir un traitement antipaludique dans les premières 24 heures après l'apparition des symptômes de paludisme. Le meilleur traitement disponible à ce jour, en particulier pour le paludisme causé par le *Plasmodium falciparum*, est la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine, communément appelée CTA.

2.12.6 Surveillance du paludisme

La surveillance a été adoptée comme intervention de lutte contre le paludisme à part entière. Elle a pour but de détecter toutes les infections du paludisme, d'enquêter sur chaque cas d'infection et d'assurer que chaque cas détecté est traité rapidement afin de prévenir les infections secondaires. La surveillance permet de suivre les maladies et de répondre de façon programmatique tout en prenant les décisions en fonction des données recueillies (6).

2.12.7 Vaccins antipaludiques

Les vaccins antipaludiques tels que le vaccin *RTS,S* sont actuellement en cours de développement et d'essai dans divers pays.

Le *RTS,S/AS01 (RTS,S)* est le premier, et à ce jour, le seul, vaccin ayant démontré une diminution significative des cas de paludisme et de paludisme grave menaçant le pronostic vital chez les jeunes enfants d'Afrique (16). Il est actif contre *P. falciparum*, le parasite le plus meurtrier au niveau mondial et qui est aussi le plus courant en Afrique. Son utilisation lors d'essais cliniques à grande échelle chez l'enfant avec administration de 4 doses a permis d'éviter environ 4 cas sur 10 sur une période de 4 ans (16).

En raison de l'intérêt potentiel du vaccin en termes de santé publique, les principaux organes consultatifs de l'OMS chargés du paludisme et de la vaccination ont conjointement recommandé son introduction progressive dans des zones déterminées en Afrique subsaharienne. Trois pays pilotes (le Ghana, le Kenya et le Malawi) ont commencé à introduire le vaccin en 2019 dans des zones déterminées où la transmission du paludisme est modérée ou élevée. Les vaccins sont administrés dans le cadre du programme de vaccination systématique de chaque pays.

Le programme coordonné par l'OMS regroupe le Ministère de la santé de chacun des trois pays concernés ainsi qu'un éventail de partenaires nationaux et internationaux, dont PATH (une organisation à but non lucratif) et le fabricant GSK (qui a mis au point le vaccin).

Ce programme de vaccination a été financé conjointement par trois grands organes de financement de la santé publique : Unitaid, Gavi - l'Alliance du vaccin et le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.

2.12.8 Autres interventions

Le dépistage et le traitement de masse du paludisme, la surveillance de l'efficacité thérapeutique, le test de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et le traitement larvicide sont également en cours de développement.

2.13 Élimination du paludisme

L'élimination du paludisme est définie comme l'interruption de la transmission locale d'une espèce de *Plasmodium* bien spécifiée dans une zone géographique définie à la suite d'efforts délibérés (16). Des mesures continues sont requises pour éviter le rétablissement de la transmission. L'éradication du paludisme est définie comme la réduction permanente à zéro de l'incidence mondiale de l'infection causée par les parasites du paludisme humain à la suite d'activités délibérées (16). Il n'y a plus besoin d'interventions une fois la maladie éradiquée.

À l'échelle mondiale, l'élimination gagne du terrain ; un nombre croissant de pays se rapproche de l'objectif visant à faire tomber le nombre de cas de paludisme à zéro. En 2019, 27 pays ont notifié moins de 100 cas de paludisme indigène, contre 6 pays en 2000 (16)

Les pays qui parviennent pendant au moins trois années consécutives à zéro cas local de paludisme remplissent les conditions requises pour demander à l'OMS la certification de l'élimination du paludisme. Ces dernières années, le Directeur général de l'OMS a ainsi certifié que 10 pays avaient éliminé le paludisme : les Émirats arabes unis (2007), le Maroc (2010), le Turkménistan (2010), l'Arménie (2011), le Sri Lanka (2016), le Kirghizistan (2016), le Paraguay (2018), l'Ouzbékistan (2018), l'Algérie (2019) et l'Argentine (2018). Le *Cadre pour l'élimination du paludisme* de l'OMS (2017) propose un ensemble détaillé d'outils et de stratégies pour atteindre l'élimination et maintenir ce statut (16).

2.14 Le Togo et le paludisme - vue d'ensemble

Le paludisme est un problème majeur au Togo avec un impact sanitaire et socio-économique important malgré les efforts consentis depuis plusieurs années. Afin de mieux comprendre les politiques, les stratégies et les interventions mises en place au Togo et dont certains axes ont été analysés dans cette thèse, nous présentons brièvement le Togo. Nous décrivons principalement l'organisation de son système de soins, le cadre institutionnel et épidémiologique du paludisme ainsi que les défis.



Figure 7 - Togo, Informations clés (source PNDS-Togo)

Informations démographiques et économiques

Superficie : 56 785 km²

Régions socio-sanitaires : 6

Population : 8 028 366 en 2019

51,5% de femmes

60 % moins de 25 ans

Taux d'accroissement (croissance) : 2,5% par an

Espérance de vie : 60,8 ans

2.14.1 Profil géographique

Le Togo est un pays situé en Afrique de l'Ouest, sur la côte du Golfe de Guinée. Il est limité au Nord par le Burkina Faso, au Sud par l'Océan Atlantique, à l'Est par le Bénin et à l'Ouest par le Ghana. Il couvre une superficie de 56 785 Km² avec 95,8 % de terre et 4,2 % d'eau. Il s'étire sur une longueur

de 600 km et une largeur variant entre 50 et 150 km. L'érosion côtière y est très importante. En six ans, l'eau a avancé de 140 m. L'altitude maximale est le mont Agou qui culmine à 986 m (52).

2.14.2 Profil climatique

Deux climats prévalent au Togo. Un climat de type équatorial dans la moitié sud du pays avec deux saisons sèches et deux saisons pluvieuses. Un autre climat de type tropical humide occupe la moitié nord et se caractérise par une seule saison de pluies et une saison sèche. Cependant, le Togo subit des anomalies climatiques avec des inondations sur l'ensemble du territoire pendant la saison pluvieuse. Ces inondations favorisent le développement du paludisme.

2.14.3 Profil démographique

Sur le plan démographique, la population a été estimée à 8 082 366 habitants en 2019 avec une croissance démographique annuelle de 2,5 % (53,54). Selon les mêmes estimations, le pays compte environ 51,5 % de femmes, 48,5 % d'hommes et environ 20 % d'enfants de moins de 5 ans ; plus de la moitié (60 %) de la population a moins de 25 ans. La population urbaine représente environ 35 % de la population totale. Selon l'INSEED, l'Indice Synthétique de Fécondité (ISF), le nombre moyen d'enfants par femme est de 4,4 (55). Le taux de mortalité maternelle (TMM) est de 437 pour 100 000 naissances vivantes (56). Selon les enquêtes MICS 6 2017, le taux de mortalité infantile est de 78 pour 1000 et le taux de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans est de 123 pour 1000 naissances (57).

2.14.4 Profil économique

L'économie du pays dépend essentiellement du secteur primaire qui représente 41 % du PIB et est tiré par l'agriculture (58). La majorité de la population (70 %) vit de l'agriculture. La production agricole, très sujette aux aléas climatiques, est dominée par des exploitations de petite taille. Le pays a une économie libérale dont la principale caractéristique est sa vulnérabilité. En effet, cette économie repose essentiellement sur l'exportation d'un petit nombre de produits primaires faiblement rémunérés sur le marché international et dont les cours subissent des fluctuations au gré de la conjoncture. Le Togo exporte principalement des phosphates, du ciment, du café, du cacao et du coton. Bien que le taux de pauvreté ait baissé entre 2006 et 2017 de 61,7 % à 53,5 %, la pauvreté et les inégalités restent très élevées, surtout dans les zones rurales où 69 % des ménages vivent sous le seuil de pauvreté (54). En 2017, le revenu national net ajusté par habitant était de 617 \$ (59).

2.14.5 Profil sanitaire

Le Togo compte six Directions régionales de la santé (DRS) et 40 Directions de district sanitaire (DDS). La ville de Lomé constitue seule une région sanitaire avec cinq districts (60).

Le système de soins est organisé en une pyramide à 3 niveaux :

- Le niveau central (niveau conceptuel) est représenté i) sur le plan administratif par le Cabinet du ministre, la Direction Générale, les Directions centrales, les Divisions, les Services centraux et les différents programmes ; et, ii) sur le plan de l'offre de soins par les centres hospitaliers universitaires, les hôpitaux spécialisés et les institutions de soin à caractère national.
- Le niveau intermédiaire ou régional est représenté, sur le plan administratif, par six directions régionales de la santé et, sur le plan de l'offre de soins, par les centres hospitaliers régionaux et les services à caractère régional.
- Le niveau périphérique ou opérationnel est représenté, sur le plan administratif par 40 directions de district sanitaires et, sur le plan de l'offre de soins, par les hôpitaux de district,

les hôpitaux confessionnels ou privés, les cliniques et les cabinets privés et les unités de soins périphériques.



Figure 8 - Schéma de l'organisation pyramidale du système de santé au Togo
(source : PNDS 2017-2022, Togo)

Les activités de lutte contre le paludisme sont menées de façon intégrée à divers niveaux du système national de santé. Ces activités sont inscrites dans les différents plans stratégiques de lutte contre le paludisme.

2.15 Chronologie de la lutte contre le paludisme au Togo

La lutte contre le paludisme au Togo remonte au temps colonial. Des mesures importantes ont été prises par différents décideurs pour lutter contre le paludisme. Les efforts se sont intensifiés au cours de ces dernières années lorsque le PNLP et ses partenaires internes et externes ont travaillé à la réalisation des objectifs de la Stratégie technique mondiale. Cette section tente de donner un aperçu des principales initiatives prises.

- En 1956, l'administration coloniale a créé le « Service de Lutte Antipaludéenne (SLP) » pour mener une lutte contre les moustiques dans la ville de Lomé;
- En 1960, le Service de Lutte Antipaludéenne a été renommé « Service National du Paludisme » (SNP) et a été intégré aux services de santé de base avec le recrutement et la formation d'agents itinérants ayant pour fonction le traitement des cas, la prophylaxie de masse à domicile et l'établissement de cartes de répartition des vecteurs;
- En 1970, les travaux de dragage des lagunes de Lomé et d'Aného ont été initiés;
- Entre 1975 et 1976, les premières études entomologiques ont vu le jour;

- En 1980 a été appliquée la Chimiothérapie des Accès Fébriles (CAF) par la chloroquine et la prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte;
- En 1994, la mondialisation de la lutte contre le paludisme a entraîné la création du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) avec l'adoption d'une politique nationale et l'application de directives nationales de prise en charge correcte des cas de paludisme, de prévention (y compris la chimioprophylaxie chez la femme enceinte) et d'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide;
- En 1999, le Togo a adhéré à l'Initiative «Faire Reculer le Paludisme» (FRP);
- En 2001 a été élaboré le premier plan stratégique (2001-2005);
- En 2003 a été mise en route la collecte dynamique des données de morbidité et de mortalité sur le paludisme (de 1998 à 2002) pour le suivi et l'évaluation de FRP au Togo;
- En 2004, le Togo a adopté une nouvelle politique de prise en charge des cas de paludisme simple avec les CTA et du TPI chez les femmes enceintes;
- En 2011, a été promulgué l'accès universel aux MILDA;
- En 2013, a été décidée la gratuité de la prise en charge du paludisme simple pour toute la population et démarrage de la CPS dans la région des Savanes;
- En 2016, la CPS a été étendue dans les régions de Kara et Centrale et a démarré le projet pilote FEMSE (Fast Elimination Malaria by Source Eradication) pour l'élimination du paludisme dans le district sanitaire de l'Est-Mono;
- En 2020, a été décidée la gratuité de la prise en charge du paludisme grave.

2.16 Cadre institutionnel du PNL

Selon les nouvelles réformes du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (MSHP), le PNL relève de la Direction de la Lutte contre la Maladie et les Programmes de Santé Publiques (DLM/PSP). Cette dernière relève de la Direction Générale de l'Action Sanitaire (DGAS) qui est rattachée au Secrétariat Général (SG).

Le PNL a pour mission, la mise en œuvre de la politique nationale de lutte contre le paludisme. Spécifiquement, il est chargé d'élaborer les documents normatifs et les stratégies de lutte contre le paludisme, de superviser la mise en œuvre des activités du plan stratégique et de suivre/évaluer périodiquement la performance de ce plan.

Le PNL regroupe les services suivants :

- Service administratif et financier qui comprend l'unité finance et l'unité administration;
- Service de surveillance épidémiologique qui comprend l'unité prévention, l'unité recherche et l'unité suivi-évaluation;
- Service de la prise en charge qui comprenant l'unité traitement et l'unité laboratoire;
- Service de pharmacie qui comprend l'unité approvisionnement et l'unité pharmacovigilance;
- Service de la promotion de la lutte antipaludique qui comprend l'unité IEC/CCC (Information Education Communication /Communication pour le Changement de Comportement), l'unité partenariat local et l'unité IBC (Interventions à Base Communautaire).

Il existe des organes consultatifs d'appui au programme qui sont :

- Groupe technique pour la prise en charge, notamment l'équipe pays du Réseau de l'Afrique de l'Ouest pour le Traitement du Paludisme (RAOTAP);
- Groupe technique pour la prévention du paludisme pendant la grossesse, notamment l'équipe pays du Réseau de l'Afrique de l'Ouest pour la Prévention du Paludisme pendant la Grossesse(RAOPAG);
- Groupe technique pour la prévention du paludisme;
- Groupe technique pour la surveillance/suivi/évaluation;
- Groupe technique pour la mobilisation sociale.

Sur le plan organisationnel, la lutte contre le paludisme a été déclinée à travers plusieurs plans stratégiques qui ont été mis en œuvre pour 2001-2005, 2006-2010, 2011-2015 avec extension en 2017. Le dernier plan est celui de 2017-2023 (61).

2.17 Cadre stratégique du PSN 2017-2023

2.17.1 Vision de la politique nationale de santé

Cette vision a pour objectif d'assurer à toute la population le niveau de santé le plus élevé possible en mettant tout en œuvre pour développer un système de santé performant basé sur des initiatives publiques et privées, individuelles et collectives, accessibles et équitables, capables de satisfaire le droit à la santé de tous, en particulier les plus vulnérables.

2.17.2 Vision du programme de lutte contre le paludisme

Les communautés et les familles togolaises doivent être libérées du fardeau du paludisme d'ici 2030 pour contribuer au développement du pays.

2.17.3 Mission

Éliminer le paludisme en assurant l'accès universel aux interventions antipaludiques.

2.17.4 Principes directeurs

Les principes directeurs de la lutte contre le paludisme reposent sur :

- La bonne gouvernance;
- La participation communautaire;
- L'intégration;
- La décentralisation;
- Le partenariat;
- L'unicité des cadres de planification, de coordination et de suivi/évaluation;
- Le caractère multisectoriel de la lutte contre le paludisme.

2.17.5 Objectifs du PSN

Les objectifs du PSN 2017-2023 sont conformes aux orientations de la stratégie technique mondiale 2016-2030 de l’OMS, adapté au contexte national. Il s’agit de :

- Réduire le taux d’incidence du paludisme d’au moins 50 % par rapport à 2015;
- Réduire le taux de mortalité liée au paludisme d’au moins 40 % par rapport à 2015;
- Renforcer et maintenir les capacités de gestions du programme à tous les niveaux d’ici 2023.

Le tableau 2 présente les principales stratégies et interventions déployées par le PNLP pour lutter contre le paludisme au Togo.

Tableau 2 - Les Principales stratégies et interventions de lutte antipaludiques (Rapport PNLP, 2019)

Stratégies	Interventions
Lutte anti-vectorielle	<ul style="list-style-type: none"> • Distribution universelle de MILDAs en campagne de masse et en routine aux enfants de moins d'un an et aux femmes enceintes • Lutte anti-larvaire dans les ménages et gestion de l'environnement • Gestion de la résistance aux insecticides
Chimio-prévention du paludisme	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement préventif intermittent avec la SP chez les femmes enceintes • Chimio-prévention du paludisme saisonnier avec la SP-AQ chez les enfants de 3 à 59 mois
Prise en charge des cas de paludisme	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic avec la microscopie et/ou les TDR dans les formations sanitaires et au niveau communautaire • Traitement des cas de paludisme simple dans les formations sanitaires au niveau communautaire • Traitement des cas de paludisme grave dans les formations sanitaires • Assurance qualité des laboratoires et contrôle qualité des tests • Pharmacovigilance
Promotion de la lutte antipaludique	<ul style="list-style-type: none"> • Plaidoyer • Communication pour un changement de comportement • Mobilisation sociale
Gestion des Achats et des Stocks	<ul style="list-style-type: none"> • Quantification, acquisition et contrôle qualité des intrants • Gestion de stock • Distribution des intrants
Surveillance & Suivi-Evaluation	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoring/suivi/supervision/revue/assurance qualité des données • Évaluations/Études et recherches
Gestion programmatique	<ul style="list-style-type: none"> • Renforcement des capacités Institutionnelles et gestionnaires du programme, y compris la logistique • Renforcement des capacités des ressources humaines d'appui à la lutte contre le paludisme.
Traitement de masse (TDM)	<ul style="list-style-type: none"> • TDM de toute la population dans les zones cibles

2.18 Épidémiologie du paludisme au Togo (3)

- Le paludisme est l'endémie au premier rang des pathologies parasitaires rencontrées au Togo, tant sur le plan de la morbidité que sur le plan de la mortalité;
- Il est stable et avec des recrudescences en saison des pluies;
- Les principaux vecteurs du paludisme au Togo sont les moustiques du genre *Anopheles*, notamment le complexe *Anopheles gambiae*;
- L'agent pathogène du paludisme le plus courant est *Plasmodium falciparum* (99,87 %). *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* suivent avec respectivement 0,08 % et 0,05 %;
- En 2019, le PNLP a notifié sur tout le territoire togolais, 3 650 654 cas suspects de paludisme, 3 531 375 cas testés (97 %) et 2 406 091 cas confirmés (66 %);

- Sur la même période, 1 275 décès ont été notifiés par les Unités d'hospitalisation des Formations sanitaires. Ce nombre de décès a augmenté de 41 % par rapport aux décès notifiés en 2018 qui étaient de 905. La létalité du paludisme en 2019 était de 3,2 % contre 3,0 % en 2018;
- Les enfants constituent la cible privilégiée du paludisme avec 36 % des cas de paludisme notifiés, 58 % des cas de paludisme grave et 73 % des décès dus au paludisme.

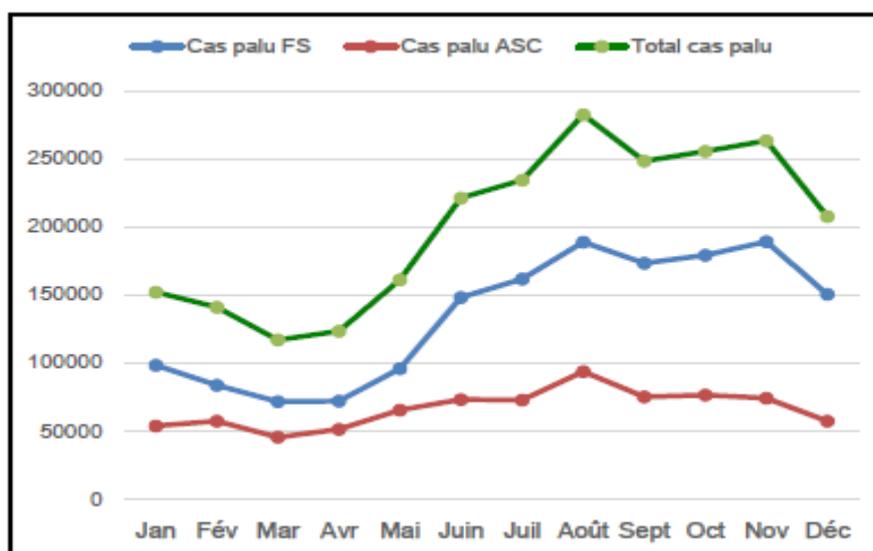


Figure 9 - Évolution mensuelle des cas de paludisme en 2019 (Source : Rapport PNLN, 2019)

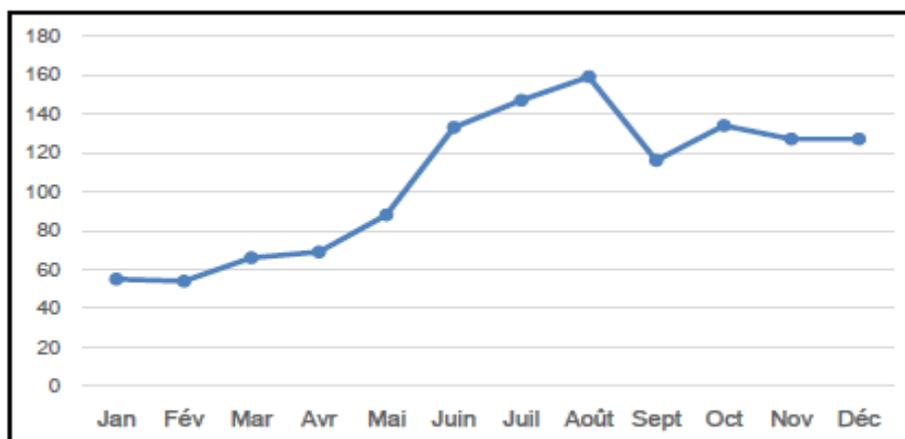


Figure 10 - Évolution mensuelle des cas de décès en 2019 (Source : Rapport PNLN, 2019)

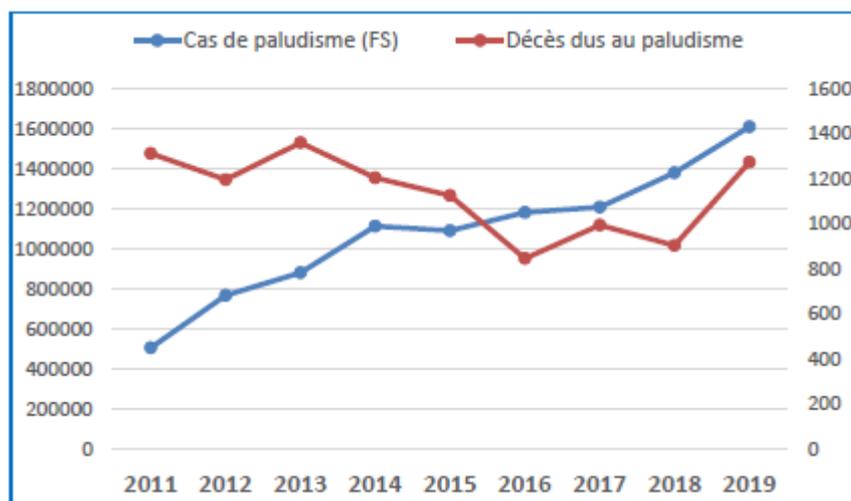


Figure 11 - Évolution annuelle de la morbidité et la mortalité hospitalière de 2011-2019
(Source : Rapport PNLP, 2019)

2.19 Strates épidémiologiques du paludisme

Quatre strates épidémiologiques sont définies au Togo à partir de l'incidence du paludisme qui se base sur les critères de transmission du paludisme selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

Le tableau 3 présente les strates épidémiologiques du paludisme au Togo.

Tableau 3 - Strates épidémiologiques du Togo (Rapport PNLP, 2019)

Strates	Niveau de transmission	Indice Parasitaire Annuel (IPA)
I	Elevé	≥ 500
II	Moyen	250-499
III	Bas	130-249
IV	Très bas	5-129

NB : L'Indice Parasitaire Annuel (IPA) est un taux d'incidence et correspond ici, au nombre de nouvelles infections qui surviennent dans une population donnée pendant une période donnée (ici, pendant un an)

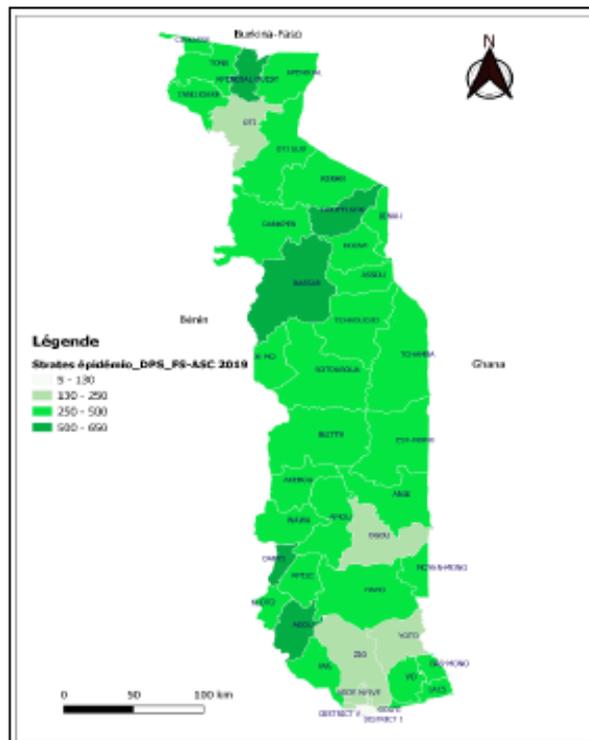


Figure 12 - Strates épidémiologiques par district (Rapport PNL, 2019)

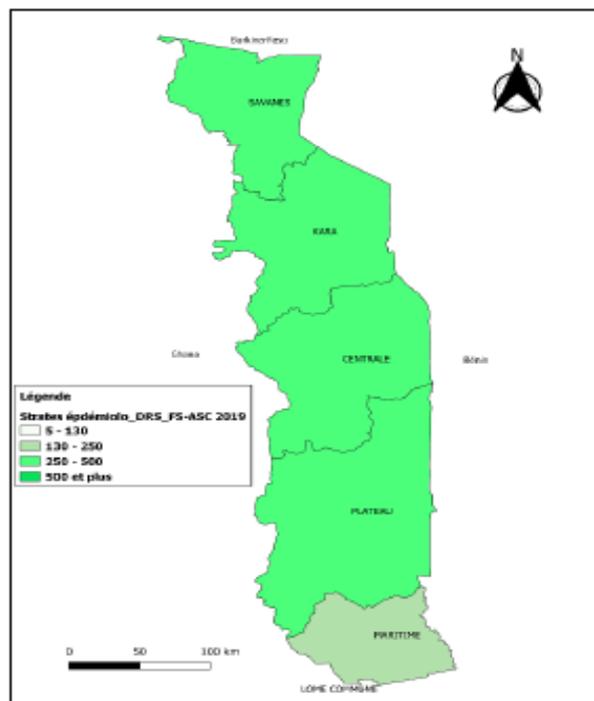


Figure 13 - Strates épidémiologiques par régions (Rapport PNL, 2019)

3 Partie – II - AXE-I- Évolution des cas enregistrés de paludisme et des décès au Togo de 2008 à 2017

Après une 1^{ère} partie consacrée à l'état des connaissances sur le paludisme, incluant des informations sur le Togo, nous présentons dans la 2^{ème} partie, l'étude sur « *l'évolution des cas enregistrés de paludisme et des décès au Togo de 2008 à 2017* ».

3.1 Justification et objectif de l'étude

3.1.1 Justification

Parvenir à un monde sans paludisme est devenu un objectif ambitieux et de grande envergure en matière de santé publique et de développement durable (62). Ceci est rapidement devenu la vision de la Stratégie technique mondiale contre le paludisme (2016-2030) élaborée en étroite concertation avec le *Partenariat Faire Reculer le paludisme* qui appelle à éliminer le paludisme dans 35 pays d'endémie, dont le Togo, d'ici 2030 (4). Pour y parvenir, la stratégie mise sur le renforcement des systèmes de santé à travers la lutte contre la résistance aux insecticides et l'intensification des interventions nationales, transfrontières et régionales, afin de protéger toutes les personnes à risque.

Pour répondre à ces différentes recommandations, des efforts considérables de lutte contre le paludisme ont été consentis par le Togo à travers l'élaboration et la mise en œuvre de différents plans stratégiques. En effet, quatre plans stratégiques ont été élaborés depuis l'adoption de cette Initiative pour jeter les bases du renforcement de la lutte contre le paludisme au Togo. Il s'agit des plans stratégiques 2001-2005, 2006-2010, 2011-2017 et 2017-2023. Ces différents plans stratégiques ont été élaborés selon les directives de l'OMS et adaptés au contexte togolais. Ils permettent une réorientation de la lutte antipaludique par des interventions ciblées et par des interventions d'Accès Universel pour accélérer la réalisation d'objectifs conformes aux lignes directrices de l'OMS contenues dans la Stratégie Technique Mondiale 2016-2030. Les objectifs poursuivis sont de réduire le taux d'incidence du paludisme d'au moins 50 % par rapport à 2015, de réduire le taux de mortalité lié au paludisme d'au moins 40 % par rapport à 2015 et de renforcer et maintenir la capacité de gestion des programmes à tous les niveaux. À la suite de ces décisions, des interventions massives ont été mises en œuvre et les résultats attendus prédisaient une réduction de l'incidence du paludisme en 2030 d'au moins 50 % et une réduction de la mortalité liée au paludisme d'au moins 40 % par rapport à 2015 (61) .

Recrutés au Programme National de Lutte contre le paludisme en 2017, nous nous sommes rendus compte, que depuis 2008, les mesures de lutte antivectorielle se sont concentrées essentiellement sur i) la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MID) aux enfants de moins d'un an et aux femmes enceintes, ii) la distribution des moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée d'action pendant les campagnes de masse universelles sur un cycle de trois ans comme recommandé par l'OMS, iii) la Chimio-prévention du paludisme par traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte avec sulfadoxine-pyriméthamine, iv) la Chimio-prévention du paludisme saisonnier par l'administration de sulfadoxine-pyriméthamine -amodiaquine chez les enfants âgés de 3 à 59 mois et, enfin, v) la prise en charge des cas confirmés de paludisme.

Aussi, nous avons constaté que, malgré l'existence de nombreuses données retraçant la mise en œuvre des interventions sus-citées, aucune étude sérieuse togolaise rapportant les efforts de lutte antipaludique au plan national n'a figuré dans la littérature scientifique internationale.

Partant de l'hypothèse que l'intensification des interventions mises en œuvre au cours des dix dernières années aiderait à réduire l'incidence de la morbidité et de la mortalité palustre au Togo, nous avons voulu dresser une image du paludisme au Togo afin de comprendre les tendances.

3.1.2 Objectifs

L'objectif de cette étude était de décrire les cas enregistrés de paludisme et de décès par région et par sous-population cible spécifique.

Pour répondre à cet objectif, nous avons exploité les données de routine du PNLP. Il s'agissait de données historiques, collectées prospectivement et mensuellement de 2008 à 2017. Ces données contenaient des informations sur le diagnostic des cas de paludisme, sur les interventions menées, sur le traitement et le processus de prise en charge des cas de paludisme, et enfin des informations sur la prévention, la sensibilisation et les autres activités antipaludiques.

3.2 Synthèse des travaux réalisés pour répondre à l'objectif

3.2.1 Recherche bibliographique

Nous avons émis l'hypothèse qu'une analyse de l'ensemble des données de routine du PNLP sur les 10 dernières années apporterait une meilleure réponse qu'une analyse de données issues d'enquêtes ponctuelles et permettrait de dresser une image plus précise des tendances du paludisme au Togo.

Dans un premier temps, nous avons sélectionné les articles les plus pertinents à partir de banques de données (PubMed, Medline, Google Scholar, Cismef, Cochrane Library, BDSP, Science Direct et Cairn) pour y confronter les résultats de nos travaux.

Nous avons complété la collecte documentaire au niveau du PNLP et auprès de structures locales disposant d'information et pouvant soutenir nos travaux. Finalement, pour les besoins de cette étude, nous avons synthétisé et retenu 30 articles.

3.2.2 Base de données

Nous avons regroupé, compilé et monitoré les données des six régions sanitaires du Togo, incluant les données de 43 districts sanitaires, les données de 944 Unités de soins périphériques (USP) et enfin, les registres de 6000 Agents de santé communautaire (ASC). Sur le plan organisationnel, une *région* correspond au niveau décentralisé qui fournit un soutien technique à un *district* qui correspond au niveau le plus décentralisé du système de soins, et donc, de la mise en œuvre opérationnel des interventions.

Nous avons confronté, quand il était nécessaire, les données de routine transmises par le PNLP aux données notifiées par les structures sanitaires en nous rendant sur le terrain pour identifier d'éventuels écarts et les corriger. Ce travail préliminaire nous a permis de finaliser le montage manuel d'une base de données de 4542 lignes et de 12 variables clés, à savoir :

- L'année de suivi ;
- Le mois de suivi ;
- La Région surveillée ;
- Le District surveillé ;
- Le nombre de cas confirmés de paludisme chez les enfants de moins de 5 ans ;
- Le nombre de cas confirmés de paludisme chez les personnes âgées de 5 ans et plus ;
- Le nombre de cas confirmés de paludisme chez les femmes enceintes ;
- Le nombre de cas de décès dus au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans ;
- Le nombre de cas de décès dus au paludisme chez les personnes âgées de 5 ans et plus ;

- Le nombre de cas de décès dus au paludisme chez les femmes enceintes ;
- Le nombre total de cas confirmés de paludisme ;
- Le nombre total de cas de décès dus au paludisme.

Ces variables clés nous ont permis de définir des indicateurs d'intérêt national en accord avec les responsables du PNLP. Ces indicateurs permettront au PNLP de mesurer les efforts déployés en vue d'une amélioration du cadre de performance du PNLP.

3.2.3 Définition d'un cas de paludisme et d'un cas de décès dû au paludisme

Dans cette étude, les définitions utilisées sont celles du PNLP.

- *Un cas de paludisme* est défini comme une personne ayant eu de la fièvre ou un antécédent de fièvre avec une température supérieure ou égale à 38 °C au cours des deux derniers jours et chez qui le résultat d'un examen microscopique (Goutte épaisse) ou d'un Test de Diagnostic Rapide (TDR) s'est révélé positif.
- *Un cas de décès* dû au paludisme est défini comme une personne dont le décès est survenu à l'hôpital, dont la raison d'hospitalisation était un paludisme grave (confirmation par Goutte épaisse ou par un TDR et qui montrait au moins un signe de gravité parmi les signes listés dans le document officiel des directives de prise en charge du paludisme au Togo) et dont la cause du décès dans le registre des décès de l'hôpital était « décès par paludisme ».

3.2.4 Analyse statistique

Le nombre de cas et les taux de décès ont été présentés pour l'ensemble de la population par région, par district, par année civile de 2008 à 2017 et par sous-population cible (enfants de moins de cinq ans, personnes âgées de cinq ans et plus, femmes enceintes). Les taux de cas de paludisme pour 1000 habitants et les taux de décès pour 100 000 habitants ont été estimés comme étant le rapport entre le nombre de cas (ou de décès) par rapport à l'effectif de la population. Le nombre mensuel de cas (ou de décès) ont été modélisés à l'aide d'un modèle linéaire généralisé avec le nombre absolu comme variable de résultat. Comme hypothèse, nous avons supposé que chaque nombre suivait une distribution quasi-Poisson. Les tendances des changements d'incidence (ou de mortalité) ont été modélisées en utilisant deux termes : un premier pour la tendance annuelle à long terme et un autre pour la saisonnalité (à savoir, le mois de notification). Une variable représentant le district a également été incluse pour tenir compte de l'hétérogénéité entre districts.

Le modèle statistique est le suivant :

$$y \sim \text{Poisson}(\mu)$$

$$\log(\mu_{ijk}) = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Year}_i + \beta_{2j} \times \text{Month}_j + \beta_{3k} \times \text{District}_k$$

Dans cette équation, le paramètre y représente le nombre de cas (ou de décès) observés. Le paramètre μ_{ijk} représente le nombre attendu de cas (ou de décès) (l'indice i représente l'année, l'indice j le mois, et l'indice k le district de santé). Le paramètre β_0 représente l'intercept du modèle (il correspond au logarithme du nombre attendu de cas –ou de décès– pour l'année 2008, le mois de janvier, et le District d'Agoè qui ont été choisis comme références).

Le paramètre β_1 représente le logarithme de la variation annuelle relative moyenne du nombre de cas (ou de décès), et, enfin, les paramètres β_{2j} et β_{3k} représentent les logarithmes de la variation relative moyenne du nombre de cas (ou de décès) pour, respectivement, le mois j et le district k , en comparaison avec le mois et le district de référence.

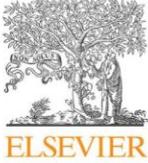
Une première analyse a consisté à exécuter un modèle par région sanitaire et par sous-population cible. Dans une seconde analyse, le même modèle a été exécuté par District et par sous-population cible avec le paramètre β_{3k} mis à 0. Comme, dans certaines Régions la déclaration des décès a débuté après 2008 (début de l'étude), le modèle a été ajusté sur la période avec les données disponibles ; les données prédites ont été utilisées pour remplacer les données manquantes.

Les estimations des tendances temporelles annuelles du nombre de cas et du nombre de décès ont été obtenues avec leurs intervalles de confiance à 95% et la valeur p. Elles ont été exprimées en pourcentage de la variation relative annuelle moyenne; c'est-à-dire $(1-\exp(\beta_1))^*100$.

Les taux de cas et de décès observés ont été cartographiés par district sanitaire, par année et par trimestre de l'année à l'aide d'une échelle colorée dans laquelle chaque doublement du taux est représenté par un changement pour une couleur plus sombre.

3.3 Article 1 - Change in registered malaria cases and deaths in Togo from 2008 to 2017

En se basant sur la recherche bibliographique, la sélection d'articles, la consolidation de la base de données, la méthodologie et l'analyse des données, nous avons rédigé un premier article intitulé « *Change in registered malaria cases and deaths in Togo from 2008 to 2017* ». Les résultats de cet article répondent à l'objectif N° 1 de notre thèse. L'article a été publié dans le « *International Journal of Infectious Diseases* » sous la direction de Dr Muriel Rabilloud (1).



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Changes in registered malaria cases and deaths in Togo from 2008 to 2017

Tcha A Bakai^{a,b,c,d,e,f,g}, Anne Thomas^{a,b,c,d,e}, Jean Iwaz^{a,b,c,d}, Tinah Atcha-Oubou^f, Tchassama Tchadjobo^f, Nagham Khanafer^g, Muriel Rabilloud^{a,b,c,d}, Nicolas Voirin^{e,*}^a Université de Lyon, Lyon, France^b Université Lyon 1, Villeurbanne, France^c Service de Biostatistique-Bioinformatique, Pôle Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France^d Équipe Biostatistique-Santé, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, CNRS, UMR 5558, Villeurbanne, France^e Epidemiology and Modelling in Infectious Diseases (EPIMOD), Dompierre-sur-veyle, France^f Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Lomé, Togo^g Service d'Hygiène, Épidémiologie et Prévention, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 September 2020

Received in revised form 29 September 2020

Accepted 4 October 2020

Keywords:

Togo

Malaria

Surveillance

Programme national de lutte contre le

paludisme

Mortality

Epidemiology

ABSTRACT

Objective: The WHO Malaria Report 2019 stated that “globally, the burden of malaria was lower than ten years ago, but, in the last few years, there has been an increase in the number of malaria cases around the world”. This study reported changes in malaria cases and deaths at the Togo national level (2008–2017) and presented anti-malaria fight results and eradication chances by 2030 in Togo.

Methods: Cases and deaths were collected from medical records, monthly reports, and notes of 6000 health workers; then summarized by Region, District, year, and specific subpopulations. Estimates of annual trends of numbers of cases and deaths were obtained through generalized linear models.

Results: The number of cases increased by four times, whereas the population increased by 1.3 times (2008–2017). Increases affected all regions and subpopulations; the mean annual relative increases in children <5, pregnant women, and other persons ≥ 5 were 13%, 10%, and 14%, respectively. Death rates decreased in all Regions; the mean annual relative decreases in the subpopulations were 7%, 16%, and 6%, respectively.

Conclusion: Case increases were associated with higher investments and better monitoring and death decreases to better prevention, diagnosis, and treatment. These trends should incite government and partners to maintain or intensify current efforts to meet the elimination goals by 2030.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Malaria is a potentially fatal infectious disease caused by several species of parasites belonging to genus *Plasmodium*. Malaria particularly affects underprivileged tropical areas of Africa, Asia, and Latin America. In 2018, most malaria cases were located in Africa (213 million cases, 93%), followed by the South-East Asia (3.4%) and the Eastern Mediterranean (2.1%) (WHO, 2020a).

Achieving a malaria-free world is an ambitious public health and sustainable development goal (WHO, 2020b). The Global Technical Strategy against Malaria (2016–2030) developed in close collaboration with the Roll Back Malaria Partnership calls for the elimination of malaria by 2030 in 35 endemic countries, including Togo (WHO, 2020b; WHO, 2020c). To achieve this goal, most strategies aim to strengthen health systems, scale up national malaria interventions, and protect people at risk by all possible means.

In Togo, malaria is endemic and a real obstacle to socio-economic development. The current aims of the Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) is to free Togolese communities and families from the burden of malaria by 2030 and contribute to the emergence and development of the country. To achieve these aims, four strategic plans have been developed for periods 2001–2005, 2006–2010, 2011–2017, and 2018–2022. Since

* Corresponding author.

E-mail addresses: francis19fr@yahoo.fr (T.A. Bakai), thomas.anne10@hotmail.fr (A. Thomas), jean.iwaz@chu-lyon.fr (J. Iwaz), atchaoubou@yahoo.fr (T. Atcha-Oubou), tchastcha@yahoo.fr (T. Tchadjobo), nagham.khanafer@chu-lyon.fr (N. Khanafer), muriel.rabilloud@chu-lyon.fr (M. Rabilloud), nivoirin@gmail.com (N. Voirin).

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.006>

1201-9712/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2016, these plans were carried out in line with the guidelines of the WHO Global Technical Strategy against Malaria 2016–2030 (with some adaptation to the Togolese context) to reduce significantly the incidence and mortality of malaria and strengthen the PNLP at all levels (WHO, 2020d).

As part of the strategic plans, massive interventions were then launched with the aim to achieve malaria elimination targets by at least 80% (PNLP internal document “Plan Stratégique National du PNLP au Togo, 2018”). The PNLP introduced chemical larval control in Togolese households since 1975. Since 2005, Togo has been offering intermittent preventive treatment (IPT or chemoprevention) to pregnant women and seasonal malaria chemoprevention (SMC) to children aged 3 to 59 months. Management of vector resistance to insecticides was implemented in 2006. Furthermore, since 2008, vector control measures have focused on triennial mass distribution campaigns of long-lasting insecticidal nets (LLINs) to households with children under one year of age and pregnant women, as recommended by the WHO. In 2010, biolarvicide was introduced in Togolese households.

As part of the implementation of malaria control interventions on malaria morbidity and mortality, the PNLP has been compiling monthly digital information since 2007. The data concern prevention (communication, IPT, distribution of LLINs, chemoprevention), the management of antimalarial drugs, the number of malaria cases (confirmed diagnosis and/or treatment), and the number of deaths from malaria. These data are collected from medical records and Community Health Worker (CHW) monthly report forms at successive levels of the healthcare system (community, district, regional, and central).

Despite their availability since 2008, these data have never been analysed to search for trends in malaria cases and deaths over time. The purpose of the present study was to report changes in numbers of malaria cases and deaths between 2008 and 2017 using the nationwide Togolese PNLP data and to present the findings by region and by specific target subpopulation.

Materials and methods

Study type and setting

This descriptive epidemiological study presented confirmed malaria cases and malaria-specific death notifications collected prospectively and monthly between 2008 and 2017 by the PNLP at the Togo national level.

Togo is a West African country of 56,600 km² with 7.528 million inhabitants (INSEED data, 2019) (INSEED, 2020). The Togolese health system has a three-level pyramidal structure. The PNLP is located at the Central Level, the level at which national malaria control directives and policies are developed. The Regional (or intermediate) Level includes six Health Regions and is responsible for providing technical support to Health Districts. The Peripheral Level is the most decentralized and constitutes the operational level covering the 43 Health Districts and 944 Peripheral Care Units (Figure 1).

Data collection

Data are routinely collected from medical consultation records and CHWs' monthly report forms. The records are filled out at hospital admission and during hospitalization by hospital practitioners, nurses, medical assistants, or midwives; they are available in all hospitals and departments that hospitalize patients. Currently, the records include socio-demographic information, medical history, diagnosis, laboratory results, treatments, and other clinically useful data. The monthly report forms are filled out by CHWs. These forms collect information related to diagnosis and



Figure 1. The Togolese health system that reports to the Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), 2008–2017.

management of simple malaria from hospital outpatient activities, home visits, and awareness-raising activities for behaviour change.

From 2008–2019, Togo recruited six thousand CHWs for all Health Regions and Health Districts. Each CHW has to collect malaria-related data within his/her community. The heads of the Peripheral Care Units and accredited Non-Governmental Organizations supervise CHWs' activities and check data quality. These data are further compiled, checked, and validated at the Regional level before transmission to the Central Level. Validation meetings take place monthly at each level in the presence of all CHWs and supervisors from the hospitals and the NGOs. Ultimately, national data are stored, analysed, interpreted, and published at the PNLP national level. To sum up, the study data were collected from 6000 CHWs' notes on all 944 Togolese Peripheral Care Units then grouped in 43 Health Districts and 6 Health Regions.

Definitions of malaria case and malaria death case

In this study, a 'malaria case' is defined as a person with fever or history of fever ($T \geq 38^\circ\text{C}$) over the past two weeks, and who had a positive result after microscopic examination of a blood smear or a positive Rapid Diagnostic Test (RDT) for malaria.

A 'malaria death case' is defined as a person whose death occurred at hospital, whose reason for hospitalization was severe malaria (positive smear or RDT, and at least one symptom of severe malaria), and whose cause of death in the hospital death registry is "malaria" as reported by a physician.

Statistical analysis

Numbers and rates of cases and deaths are given for the whole population by Region, District, calendar year (2008–2017 included), and target subpopulation (children under five years old, pregnant women, and people aged five years and over –pregnant women excluded). The rates of cases per 1000 inhabitants or deaths per 100,000 inhabitants were estimated as the ratio of the number of cases or deaths over the population number. Population data were provided by the Annuaire des Statistiques Sanitaires du Togo that reports to the Ministry of Health and Public Hygiene.

The monthly numbers of cases and deaths were modelled using a generalized linear model with the absolute number as outcome variable. These numbers were assumed to follow a quasi-Poisson distribution; i.e., the dispersion parameter was not fixed to one to allow for potential over-dispersion. The trends of changes in

incidence or mortality were modelled using two terms: a first one for the long-term annual trend and another for seasonality (namely, the month of notification). A variable that represents the District was also included to allow for heterogeneity between Districts. The model may be written as follows:

$$y \sim \text{Poisson}(\mu)$$

$$\log(\mu_{ijk}) = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Year}_i + \beta_{2j} \times \text{Month}_j + \beta_{3k} \times \text{District}_k$$

In this equation, y is the observed number of cases or deaths, μ_{ijk} is the expected number of cases or deaths (i stands for the year, j for the month, and k for the Health District), β_0 is the intercept of the model (it corresponds to the logarithm of the expected number of cases or deaths for year 2008, January, and the District of Agoè as references), β_1 is the logarithm of the mean annual relative change in the number of cases or deaths, and, finally, β_{2j} and β_{3k} are the logarithms of the mean relative change of the number of cases or deaths for, respectively, month j , and District k , in comparison with the reference month and District.

A first analysis consisted of running one model per Health Region and target subpopulation. In a second analysis, the same model was run per District and target subpopulation with parameter β_{3k} set to 0. Because in some Regions, reporting of deaths was not started in 2008 (the beginning of the study), the model was fitted on the period with available data and predicted values were generated for missing data. The estimates of annual temporal trends of the number of cases and the number of deaths were obtained with their 95% confidence intervals and p-values. They were expressed as percentages of the mean annual relative change; i.e., $(1 - \exp(\beta_1)) \times 100$.

The observed rates of cases and deaths were mapped per Health District, year, and quarter of the year using a coloured scale in which each doubling of the rate is represented by a darker colour change.

R software was used for all analyses (R Core Team, 2017; R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Results

Malaria cases

Between 2008 and 2017, the number of malaria cases increased nearly fourfold (291,362 to 1,204,192 cases), whereas the size of the population multiplied by 1.3 (5790, 000–7,351,964) (Table 1). This corresponded to an increase in the rate of cases per 1000 inhabitants from 50 to 160.

The overall mean annual relative increase in malaria cases in Togo was +13.7%, and ranged from +8.1% in Commune of Lomé to +16.7% in Centrale Region (Table 1). The number of malaria cases increased significantly in the three target subpopulations; precisely, 13.1% in children <5, 14.4% in people ≥5, and 10.4% among pregnant women (Table 2, Table S1). The highest and lowest increases in both children <5 and people ≥5 were seen in Region Centrale and Commune of Lomé, respectively (Table 2, Figure S1). In pregnant women, the Commune of Lomé showed a 3.2% mean annual relative decrease in malaria cases during the study period (Table 2, Figure S1).

Table S2 shows the changes in malaria cases by district and target subpopulation.

Malaria deaths

During the study period, malaria mortality rates decreased throughout the country as in each Region, but this decrease was less marked in Centrale Region and Plateaux (Table 3).

Table 1 Malaria cases in Togo, 2008–2017: absolute number and rate per 1000 inhabitants for each health region at the national level in Togo.

Region	Statistic	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Annual trend ^a		
												Estimate (%) ^a	95 % CI	p-value
Savanes	Number	30,973	42,594	87,733	60,959	90,829	114,550	150,592	166,052	117,675	192,244	+15.8	(14.0;17.6)	<0.001
	Population	665,900	684,811	828,224	851,746	875,935	900,813	926,395	952,704	979,763	1,007,591			
Kara	Rate	46.51	62.20	105.93	71.57	103.69	127.16	162.56	174.30	120.11	190.80	+13.5	(12.4;14.6)	<0.001
	Population	57,694	68,851	100,730	101,946	103,909	175,246	206,094	192,127	159,803	192,973			
Centrale	Rate	752,700	774,078	769,940	791,806	814,294	837,420	861,202	885,660	910,815	936,685	+16.7	(15.2;18.1)	<0.001
	Population	36,741	52,688	90,737	64,484	75,279	145,113	163,395	182,526	149,768	171,996			
Plateaux	Rate	585,300	601,923	617,871	635,418	653,464	672,023	691,109	710,736	730,923	751,683	+11.3	(10.4;12.2)	<0.001
	Population	62,77	87.53	146.85	101.48	115.20	215.93	236.42	256.81	204.90	228.81			
Maritime	Rate	1,389,600	99,072	161,910	158,621	138,822	259,201	341,241	301,688	282,760	301,305	+15.4	(14.2;16.6)	<0.001
	Population	64,02	69.33	117.74	112.16	95.45	173.30	221.85	190.72	173.82	180.10			
Lomé commune	Rate	58,229	92,124	129,467	89,432	82,854	169,295	246,373	205,643	230,555	277,061	+8.6	(6.9;10.2)	<0.001
	Population	1,434,837	1,475,586	1,762,518	1,812,573	1,864,051	1,916,990	1,971,432	2,027,422	2,085,002	2,144,218			
Togo national level	Rate	40,58	62.43	73.46	49.34	44.45	88.31	124.97	101.43	110.58	129.21	+13.7	(13.1;14.3)	<0.001
	Population	18,760	37,577	56,245	57,759	40,353	51,712	90,113	58,381	55,643	68,613			
	Rate	961,663	988,974	861,221	861,221	936,699	910,832	936,699	963,302	990,662	1,018,799	+13.7	(13.1;14.3)	<0.001
	Population	19,51	38.00	67.16	67.07	45.56	56.77	96.20	60.61	56.17	67.35			
	Rate	291,362	392,906	626,822	533,201	532,046	915,117	1197,808	1,106,417	996,204	1,204,192	+13.7	(13.1;14.3)	<0.001
	Population	5,954,436	6,191,155	6,191,155	6,366,985	6,457,808	6,733,765	6,925,003	7,121,674	7,323,946	7,531,964			
	Rate	50.32	65.99	101.24	83.74	81.26	135.90	172.97	155.36	136.02	159.88			

^a Mean annual relative change expressed in percentage. CI: confidence interval.

Table 2

Relative mean annual change in the number of malaria cases and deaths per target subpopulation in each health region and at the national level in Togo, 2008–2017.

Variable	Region	Children <5 years			People aged 5 years and over			Pregnant women		
		Trend (%) ^a	95% CI	p-value	Trend (%) ^a	95% CI	p-value	Trend (%) ^a	95% CI	p-value
Malaria cases	Savanes	+15.9	(13.7;18.2)	<0.001	+16.1	(14.3;17.9)	<0.001	+10.6	(9.3;12.0)	<0.001
	Kara	+13.0	(11.8;14.3)	<0.001	+14.1	(12.8;15.3)	<0.001	+10.3	(9.3;11.3)	<0.001
	Centrale	+16.3	(14.5;18.1)	<0.001	+16.7	(15.3;18.2)	<0.001	+19.2	(17.7;20.8)	<0.001
	Plateaux	+10.5	(9.5;11.5)	<0.001	+12.2	(11.2;13.1)	<0.001	+8.8	(8.0;9.6)	<0.001
	Maritime	+13.8	(12.5;15.1)	<0.001	+16.6	(15.3;17.9)	<0.001	+10.9	(9.7;12.2)	<0.001
	Lomé commune	+6.3	(4.6;8.1)	<0.001	+9.9	(8.2;11.7)	<0.001	-3.2	(-5.7;-0.5)	0.019
Deaths from malaria	Togo national level	+13.1	(12.5;13.8)	<0.001	+14.4	(13.8;14.9)	<0.001	+10.4	(9.9;11.0)	<0.001
	Savanes	-5.9	(-10.4;-1.3)	0.013	-9.6	(-14.4;-4.5)	<0.001	-45.8	(-54.0;-36.0)	<0.001
	Kara	-7.3	(-10.0;-4.4)	<0.001	-5.2	(-8.9;-1.4)	0.007	+12.1	(3.8;21.1)	0.003
	Centrale	-2.8	(-5.8;+0.2)	0.072	-2.5	(-6.7;+2.0)	0.272	-11.8	(-19.5;-3.4)	0.007
	Plateaux	-3.8	(-5.4;-2.1)	<0.001	-2.3	(-5.1;+0.6)	0.118	-21.2	(-31.4;-9.5)	<0.001
	Maritime	-14.3	(-17.2;-11.3)	<0.001	-8.0	(-11.5;-4.4)	<0.001	-33.8	(-44.4;-21.3)	<0.001
	Lomé commune	-11.5	(-15.4;-7.4)	<0.001	-9.1	(-13.3;-4.6)	<0.001	-15.1	(-22.9;-6.5)	<0.001
	Togo national level	-6.6	(-7.9;-5.3)	<0.001	-5.6	(-7.2;-4.0)	<0.001	-15.7	(-21.3;-9.7)	<0.001

^a Mean annual relative change expressed in percentage. CI: confidence interval.

At the Togo national level, mortality rate ranged from 22 to 26 per 100,000 inhabitants in 2008–2009 and dropped to around 13 per 100,000 inhabitants in 2016–2017 (Table 3).

At the national level, number of malaria deaths decreased in the three target subpopulations: -6.6% in children <5, -5.6% in people ≥5, and -15.7% among pregnant women (Table 2, Table S3). Malaria deaths decreased significantly in children <5 in all regions, but it was not statistically significant in Centrale Region, and in people ≥5, although it was not statistically significant in Regions Centrale and Plateaux. Among pregnant women, malaria deaths also decreased in all Regions, except in Kara where the number of deaths increased yearly by 12.1% (Table 2, Figure S2).

Table S4 shows the changes in malaria deaths by district and target subpopulation.

Seasonal considerations

Mapping of malaria cases per District and quarter of the year showed that malaria remained present in all Health Districts of Togo during all seasons (Figure 2) but, as expected, showed seasonal variations in all Districts (Figure 2) and in all subpopulations (Figure S1). The rates of malaria cases were higher during the third quarter of the year (July, August, and September), which corresponds to the rainy season (Figure 2).

Obviously, the rates of death from malaria varied according to the month of the year in all Districts (Figure 3). In addition, as expected, case rates and mortality rates showed simultaneous seasonal increases but variations in case rates was more marked than variations in death rates (Figure 3). In 2017, death rates during the rainy season were the highest in Tchaoudjo, Sotouboua, Blitta Districts of Centrale Region, as well as in Cinkassé and Tone Districts of Northern Togo (Figure 3).

Discussion

To our knowledge, this study is the first to report malaria cases and deaths at the national level in Togo, which filled a gap identified by the Ministry of Health and Public Hygiene, and PNL, as part of the assessment of the fight against Malaria. These indicators help monitor changes in malaria transmission over the country, evaluate the impact of anti-malaria interventions, and improve decision-making toward reducing the overall burden of malaria in all regions of Togo.

Outside Africa, studies of malaria at national levels have been few (Bismil'din et al., 2001; Amangel'diev, 2001; Razakov and Shakhgunova, 2001; Grigorian and Solkhomonian, 2001). In Africa,

most studies on malaria morbidity and/or mortality have been carried out in specific cities or regions (Baudin et al., 1987; Petit and van Ginneken, 1995; Baragatti et al., 2009; (Fobil et al., 2012; Hassen and Dinka, 2020) or in several countries but in specific subpopulations (Ndugwa et al., 2008; Eisele et al., 2012; Bauserman et al., 2019). Two reviews worldwide, including African data and 'new data' on four countries (Bremner et al., 2004) and, specifically, the whole of Africa have also been reported (Doumbo et al., 2016). To our knowledge, only five countrywide field studies were carried out in Africa, specifically in the Democratic Republic of Congo (Wembonyama et al., 2007), the Republic of Congo (Koukouikila-Koussounda and Ntoumi, 2016), Cameroon, (Antonio-Nkondjio et al., 2019) Ethiopia, (Taffese et al., 2018) and Mozambique (Aide et al., 2019).

The present study results regarding malaria incidence at the national level in Togo showed a significant 4-fold increase in the number of cases from 2008 to 2017, whereas the population size increased by only 1.3 times. One important finding is that the case increase was observed in all six regions despite intensification of various strategies to fight the disease and several interventions carried out over several years (Table 4). Indeed, over the past ten years, Togo has been adopting the Global Technical Strategy against Malaria and has implemented several national strategic plans to end malaria by 2030 (Table 4). These plans were developed in accordance with the National health policy and the international guidelines for Malaria prevention and control and have led to several achievements: i) the universal access of the population to all interventions against malaria; ii) the advent and large-scale deployment of CHWs in all parts of Togo; iii) the general use of insecticide-treated mosquito nets (ITNs); iv) the free diagnosis and treatment of simple malaria for all; v) the regular seasonal prevention chemotherapy in children under five in Centrale, Kara, and Savanes Regions; vi) the use of IPT during pregnancy; vii) the implementation of sentinel surveillance of malaria; viii) mass treatment in some Districts; and, ix) support, education, and communication activities for behaviour change (Table 4).

Did all of these strategies fail? The increases in malaria cases could be explained by better registration due to efforts deployed throughout the country since 2008. Indeed, before 2008, the National malaria surveillance system lacked material and technical tools, as well as qualified and trained human resources, and logistical and financial means. Since 2008, several international agencies (IMF, World Bank, Global Fund, Roll Back Malaria, etc.) increased the financial and technical resources. For example, nationally scaling up CHWs' interventions increased the reporting of malaria cases (Table 4). These CHWs (6000 over ten years) were

Table 3
Malaria deaths in Togo, 2008–2017: absolute number and rate per 100,000 inhabitants for each health region and at the national level in Togo.

Region	Statistic	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Annual trend		
		Estimate (%) ^a	95 % CI	p-value										
Savanes	Number	135	258	183	73	227	139	186	164	54	95	-6.9	(-10.8;-2.8)	0.001
	Population	665,900	684,811	828,224	851,746	875,935	900,813	926,395	952,704	979,763	1,007,591			
Kara	Rate	20.27	37.67	22.10	8.57	25.92	15.43	20.08	17.21	5.51	9.43	-6.6	(-9.4;-3.8)	<0.001
	Population	276	315	752,700	774,078	814,294	837,420	861,202	885,660	910,815	936,685			
Centrale	Rate	36.67	40.69	40.91	30.94	19.16	26.75	21.25	17.28	31.40	11.74	-2.8	(-5.6;0.0)	0.050
	Population	173	217	280	247	192	236	175	227	710,736	751,683			
Plateaux	Rate	29.56	36.05	45.32	38.87	29.38	35.12	25.32	31.94	18.74	28.07	-3.5	(-5.1;-1.9)	<0.001
	Population	317	319	390	356	324	359	331	230	274	305			
Maritime	Rate	22.81	22.32	28.36	25.17	22.28	24.00	21.52	14.54	16.84	18.23	-12.6	(-15.1;-10.0)	<0.001
	Population	159	193	1,475,586	1,812,573	1,864,051	1,916,990	1,971,432	2,027,422	2,085,002	2,144,218			
Lomé commune	Rate	11.08	13.08	12.08	9.43	8.32	9.65	8.83	6.26	5.61	6.30	-10.9	(-14.4;-6.9)	<0.001
	Population	221	254	126	222	143	97	156	128	107	117			
Togo national level	Rate	22.98	25.68	15.05	25.78	16.15	10.65	16.65	13.29	10.80	11.48	-6.4	(-7.6;-5.2)	<0.001
	Population	1281	1556	1507	1314	1197	1240	1205	1029	975	973			
	Rate	22.12	26.13	24.34	20.64	18.28	18.41	17.40	14.45	13.31	12.92			

^a Mean annual relative change expressed in percentage. CI: confidence interval.

able to use modern field equipment to diagnose febrile illness and treat confirmed malaria cases. As per the recommended guidelines and protocols, this allowed tracing, diagnosing, and treating cases that would go unreported otherwise. In addition, IPT in pregnant women, seasonal chemoprevention in children under five, and large-scale distribution of ITNs were implemented. Regarding malaria incidence, one informative result was the good performance of Commune of Lomé. Being the capital, Lomé and its surroundings are inhabited by people with good levels of education, better housing conditions, and easier access to health information and care, who probably best integrated and applied anti-malaria interventions. This resulted in the smallest increase in the number of malaria cases in children and adults and a decrease over time in the number of positive pregnant women.

Regarding malaria deaths at the national level in Togo, significant decreases in the numbers of deaths were observed, which is in line with the trends toward fewer deaths in Togo reported for the period 2010–2017 by the WHO, despite the increase in the Togolese population (WHO, 2020e; WHO, 2020f). These decreases may be explained by improvements in the Togolese public sector, including better coverage by the healthcare system, since 2008. Indeed, the healthcare system was decentralized, mobile clinics were created, and malaria diagnosis and treatment became cost-free. In addition, a reference Regional hospital has been implemented in each Region, and a reference District hospital has been assigned in each District in addition to many Peripheral Care Units, with doctors, nurses, midwives, and trained birth assistants. Some remote villages had health huts or humanitarian dispensaries run by volunteers able to treat simple malaria cases and refer severe cases to higher structures. Each community had a CHW trained to provide health education; detect and treat simple malaria cases; and refer patients to better-equipped healthcare facilities. All these improvements of the healthcare coverage greatly reduced the use of self-medication, especially care seeking behavior with traditional healers. The supply chain of antimalarial products was also optimized to avoid recurrent stock-outs. Another enlightening result was that pregnant women had the lowest mortality rates in almost all regions, which is most probably due to the good implementation of IPT (sulfadoxine-pyrimethamine or Fansidar[®]) in Togo, in line with a WHO report that cited Togo among only five African countries where more than 30% of pregnant women had received ≥ 3 doses of IPT (WHO, 2020f). In contrast, the regions of North Togo (Savanes and Kara) seem to have had more deaths. This may be explained by: i) a limited access to healthcare in these Regions (populations of the North are mainly rural, and live in remote and often mountainous areas), ii) climatic factors in favour of malaria transmission, especially during the rainy seasons; iii) population mobility (mainly immigration) across the frontiers with Benin and Burkina Faso; iv) the presence in these territories of a single university hospital which may not be sufficient to ensure the follow-up of severe malaria cases.

Worldwide, from 2000 to 2015, malaria incidence rates have decreased by 37% and mortality rates by 60% (Cibulskis et al., 2016). In the WHO African Region, from 2010 to 2018, case incidence declined from 294 to 229 cases per 1000 population at risk (a 22% reduction). Also, the WHO African Region had 153,000 less deaths from malaria in 2018 vs. 2010; however, the malaria mortality reduction rate has slowed since 2016 (WHO, 2020a). This reflects the conclusions of two recent reports that: i) “globally, the burden of malaria is lower than ten years ago” but, “in the last few years, there has been an increase in the number of malaria cases around the world”; (Talapko et al., 2019); and; ii) “the number of indigenous malaria cases has progressively increased since 2013 after a significant decrease between 2000 and 2013 and the

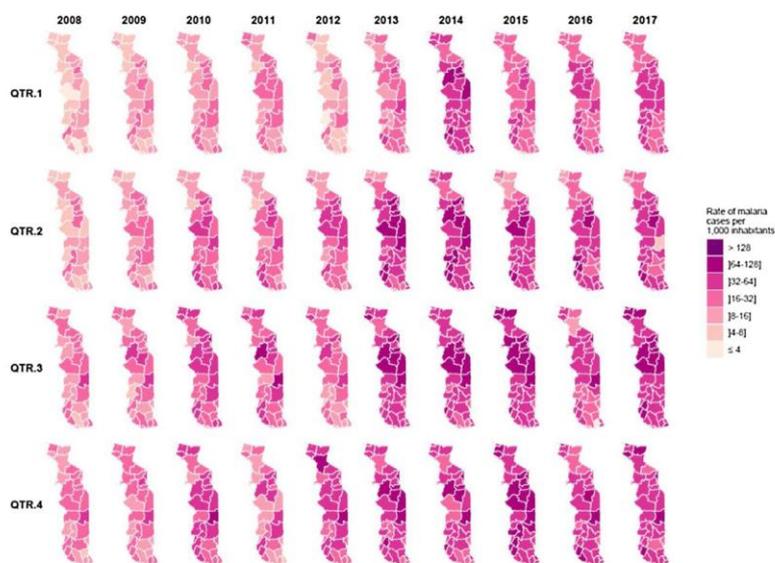


Figure 2. Rates of malaria cases per year, quarter, and district (Togo, 2008-2017).

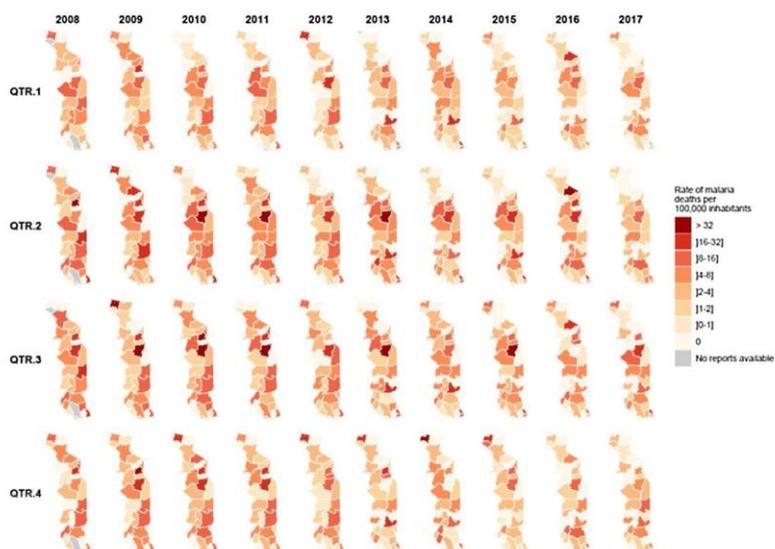


Figure 3. Rates of malaria deaths per year, quarter, and district (Togo, 2008-2017).

number of malaria-related deaths has stagnated since 2015” (Pradines and Robert, 2019). The general results of the present study are in line with these conclusions regarding the recent increases in malaria incidence but report a trend toward a decrease rather than a stagnation in malaria mortality. It is hoped the likely explanations given above (decentralization, etc.) for Togo will continue to alleviate the burden of malaria deaths and inspire the policies of other countries.

Two major lessons can be drawn from this study. First, it was possible to collect data with utmost rigor by well-informed and trained CHWs and health professionals, with a single well-funded hierarchical structure with standardized methods, and with monthly checks for quality by approved skilled associations and non-governmental organizations. Second, it was consequently possible to conduct straightforward informative analysis of morbidity and mortality data over ten years at the Togo national

Table 4
Description of continuous and intermittent interventions for prevention and control of Malaria in Togo since 2003.

Type of intervention	Name of intervention	Target Regions (Districts)	Target populations	Start date	End date	Comments
Continuous interventions	Intermittent preventive treatment (IPT or chemoprevention)	All	Pregnant women	March 2005	Continuous	
	Use of Rapid Diagnostic Test (RDT) and artemisinin-based combination therapy (ACT)	All	All	October 2006	Continuous	
	ACTFree	All	All	November 2006	Continuous	
	Continuous distribution campaigns of long-lasting insecticidal nets (LLINs)	All	All	2003	Continuous	
	Deployment of community health workers (CHWs) at the national level for Malaria care and surveillance	Plateaux (Kloto), Centrale (Sotouboua), Kara (Kozah), Maritime (Lacs) in 2003, all since 2008	All	All	2003	Continuous
Intermittent interventions	Mass distribution campaigns of long-lasting insecticidal nets (LLINs)	All	Children <5 years-old until 2010, all population since 2011	2004, 2008, 2011, 2014, and 2017		
	Seasonal malaria chemoprevention (SMC)	Centrale, Kara and Savanes (all Districts)	Children between 3 months and 5 years-old	July 2013	Continuous	3 or 4 monthly rounds since July each year
	Systematic RDT and ACT study	All	All	September 2018	October 2018	Done once
	Fast Elimination of Malaria by Source Eradication (FEMSE) Project based on ACT	Plateaux (Est-Mono)	All	March 2017	May 2017	Done once
	Sentinel surveillance pilot study	Savanes (Tone, Oti) et Plateaux (Ogou, Kloto)	All	July 2017	Continuous	17 sentinel sites (healthcare centers)

level (all health zones, all districts, and all regions), which will improve decision-making by the NMCP of Togo that reports to the Togolese Ministry of Health and Public Hygiene.

Conclusion

This first study in Togo is one of the rare national-level studies in Africa providing an overall picture of malaria burden in Togo; precisely, an increase in the number of cases and a decrease in the number of deaths over time. Togo might well have achieved an overall improvement of its malaria surveillance system and be on the right path toward meeting the objectives of the World Technical Strategy against Malaria 2016–2030. These efforts have to be continued and reinforced whenever and wherever needed “to accelerate progress towards malaria elimination” as quickly as possible.

Conflict of interests

The authors declare they have no conflicts of interest in relation with this article.

Funding source

EPIMOD company, ANRT (Association Nationale Recherche Technologie, CIFRE grant 2017/1805) and Auvergne-Rhône-Alpes region (grant 19 003,721 01).

Ethical approval

This study was approved and authorized by the Ministry of Health and Public Hygiene of Togo (Reference No. 280/17 / SPS / CAB / SG / DGPIIS / DPP / DER).

Authors' contributions

TAB, MR, and NV designed the study. TAB, TA, and TT collected the data. AT, NV, and TAB analysed the data. TAB, MR, NV, and JI interpreted the results and wrote the manuscript. JI, TAB, MR, NV, and NK revised the final versions of the manuscript. NV ensured the overall coordination. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.006>.

References

- Aide P, Candrinho B, Galatas B, et al. Setting the scene and generating evidence for malaria elimination in Southern Mozambique. *Malar J* 2019;18(1):190.
- Amangeldiev KA. [Current malaria situation in Turkmenistan]. *Med Parazitol (Mosk)* 2001;(1):37–9.
- Antonio-Nkondjio C, Ndo C, Njiokou F, et al. Review of malaria situation in Cameroon: technical viewpoint on challenges and prospects for disease elimination. *Parasit Vectors* 2019;12(1):501.
- Baragatti M, Fournet F, Henry MC, et al. Social and environmental malaria risk factors in urban areas of Ouagadougou, Burkina Faso. *Malar J* 2009;8:13.
- Baudon D, Carnevale P, Ambroise-Thomas P, Roux J. [Control of malaria in Africa: from the eradication of malaria to the control of malaria]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1987;35(5):401–15.
- Bauserman M, Conroy AL, North K, Patterson J, Bose C, Meshnick S. An overview of malaria in pregnancy. *Semin Perinatol* 2019;43(5):282–90.
- Bismil'din FB, Shapieva ZZ, Anpilova EN. [Current malaria situation in the Republic of Kazakhstan]. *Med Parazitol (Mosk)* 2001;(1):24–33.
- Breman JG, Alilio MS, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71(2 Suppl):1–15.
- Cibulskis RE, Alonso P, Aponte J, et al. Malaria: Global progress 2000 - 2015 and future challenges. *Infect Dis Poverty* 2016;5(1):61.
- Doumbo O, Fall IS, Niaré D. [Malaria is still a leading cause of fever and death among children and pregnant women in Africa in 2015]. *Bull Acad Natl Med* 2016;200(3):453–66.

- Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz PA, et al. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *Lancet Infect Dis* 2012;12(12):942–9.
- Fobil JN, Levers C, Lakes T, Loag W, Kraemer A, May J. Mapping urban malaria and diarrhea mortality in Accra, Ghana: evidence of vulnerabilities and implications for urban health policy. *J Urban Health* 2012;89(6):977–91.
- Grigorian G, Solkhomonian L. [Armenia: implementation of national program of malaria control]. *Med Parazitol (Mosk)* 2001;(1):21–4.
- Hassen J, Dinka H. Retrospective analysis of urban malaria cases due to *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*: the case of Batu town, Oromia, Ethiopia. *Heliyon*. 2020;6(3)e03616.
- INSEED. Perspectives démographiques du Togo 2011-2031. 2020. <https://inseed.tg/statistiques-demographiques/>.
- Koukouikila-Koussounda F, Ntoumi F. Malaria epidemiological research in the Republic of Congo. *Malar J* 2016;15(1):598.
- Ndugwa RP, Ramroth H, Müller O, et al. Comparison of all-cause and malaria-specific mortality from two West African countries with different malaria transmission patterns. *Malar J* 2008;7:15.
- Petit PL, van Ginneken JK. Analysis of hospital records in four African countries, 1975–1990, with emphasis on infectious diseases. *J Trop Med Hyg* 1995;98(4):217–27.
- Pradines B, Robert M-G. [Current situation of malaria in the world]. *Rev Prat* 2019;69(2):146–9.
- Razakov SA, Shakhgunova GS. [Current malaria situation in the Republic of Uzbekistan]. *Med Parazitol (Mosk)* 2001;(1):39–41.
- Taffese HS, Hemming-Schroeder E, Koepfli C, et al. Malaria epidemiology and interventions in Ethiopia from 2001 to 2016. *Infect Dis Poverty* 2018;7(1):103.
- Talapko J, Škrlec I, Alebić T, Jukić M, Včev A. Malaria: The Past and the Present. *Microorganisms* 2019;7(6):179.
- Wembonyama S, Mpaka S, Tshilolo L. [Medicine and health in the Democratic Republic of Congo: from Independence to the Third Republic]. *Med Trop (Mars)* 2007;67(5):447–57.
- WHO. World malaria report 2019. 2020. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/world-malaria-report-2019>.
- WHO. The E-2020 initiative of 21 malaria-eliminating countries: 2019 progress report. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325304/WHO-CDS-GMP-2019.07-eng.pdf?ua=1>.
- WHO. Action et investissement pour vaincre le paludisme 2016–2030. 2020. https://endmalaria.org/sites/default/files/uploads/2017/07/RBM_AIM_Report_A4-FRENCH_FINAL.pdf.
- WHO. Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030. 2020. . . Accessed: July 2020 <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/>.
- WHO. World malaria report 2017. 2020. . . Accessed: July 2020 <https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/publications/WMR2017.pdf>.
- WHO. World malaria report 2018. 2020. . . Accessed: July 2020 <https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/publications/WorldMalariaReport2018.pdf>.

3.4 Discussion complémentaire de l'Article 1

3.4.1 Points forts et intérêt de ce travail pour le Togo

Pour rappel, la vision de la stratégie de lutte est de libérer les communautés et les familles togolaises du fardeau du paludisme avant 2030 pour contribuer au développement du pays.

Ce travail qui, à notre connaissance, est le premier de ce genre au Togo, montre plusieurs facettes du paludisme au Togo au cours des 10 dernières années. Les résultats obtenus permettront de dégager des points forts pour améliorer la prise de décision en matière de lutte antipaludique au Togo.

Ce travail vient soutenir également les différents plans stratégiques élaborés depuis 2001 et destinés à mettre fin au paludisme avant 2030. En effet, après la mise en œuvre de ces différents plans stratégiques, il était nécessaire d'évaluer les résultats des efforts déployés.

Les résultats fournissent les premiers indicateurs nationaux par région, par district, par année et par population cible (< 5ans, ≥ 5ans sans Femmes enceintes et Femmes enceintes seulement).

Les cas ont augmenté et les décès ont diminué dans toutes les régions et districts du Togo. Ce constat montre que le système de gestion et de prise en charge semble s'améliorer, notamment en matière de détection des cas de paludisme ; il montre aussi l'impact des mesures de lutte contre le paludisme. On connaît à présent les poches les plus endémiques du pays et les poches les moins endémiques ; ceci permettra d'orienter les prises de décisions.

On sait globalement que le pays est sur la bonne voie et que les efforts engagés ne doivent pas être ralentis mais poursuivis. La prévention et le contrôle du paludisme se sont améliorés au Togo, mais les efforts actuels doivent être intensifiés pour atteindre l'objectif d'élimination.

Au-delà du Togo, ce travail fera connaître le PNLP au niveau international et facilitera des collaborations et des mobilisation de ressources diverses pour accélérer la résolution des problèmes et relever les défis.

Ce travail va encourager les acteurs de terrain à poursuivre leurs efforts et à tenter tout ce qui est possible pour atteindre les objectifs visés.

Pour le PNLP, ce travail va permettre d'intégrer le volet recherche dans ses stratégies de lutte, un axe jusqu'ici négligé.

3.4.2 Les limites de ce travail

Notre travail comporte des insuffisances qui n'ont pas été toutes abordées dans l'article.

Premièrement, les insuffisances liées au système de collecte de routine qui nous a permis de disposer des données ayant abouti à la rédaction de notre article.

Il faut dire que tous les programmes de lutte contre le paludisme ont besoin de données pour assurer le suivi de leurs activités et les progrès réalisés au fil du temps et pour prendre des décisions quant à la gestion du programme et à son amélioration.

Dans notre cas, nous avons exploité les données du système d'information sanitaire de routine du PNLP. C'est un système qui recueille et agrège des informations sur la lutte antipaludique à plusieurs niveaux administratifs (ASC, districts, régions, PNLP). Ces données de routine collectées de façon continue et régulière, présentent néanmoins quelques limites importantes, notamment *la qualité des données* (valeur et précision des informations recueillies) (49).

Pour les besoins de cet article, nous avons constaté des incohérences et beaucoup de données aberrantes lors du montage de la base de données, ce qui a motivé parfois des visites sur le terrain pour confronter nos données aux informations issues des registres et des formulaires sources. Nous avons trouvé que la qualité des données était l'une des faiblesses du système de collecte des données du PNLP. Afin d'améliorer cet aspect, une validation régulière des données sources doit être un élément important à prendre en compte par le PNLP. Il s'agira d'encourager les chargés Suivi-évaluation (SE) ou les Points focaux paludisme (PFP) dans les Formations sanitaires à apporter, sur place, les corrections constatées dans les rapports, d'examiner la cohérence et la fiabilité des données avant toute transmission à un niveau hiérarchique supérieur. Cet exercice doit s'effectuer au cours des supervisions internes et externes et au cours des monitorages mensuels à tous les niveaux. Le renforcement des compétences des acteurs de collectes des données nous paraît également indispensable pour améliorer la qualité des données. À cet effet, élaborer un guide de collecte et d'assurance qualité des données, mis à jour régulièrement et diffusé à tous les niveaux, sera un outil des plus précieux.

4 Partie- II- AXE-II-Efficacité de la Chimio-prévention du paludisme saisonnier dans trois régions du Togo : une étude transversale répétée en population de 2013 à 2020

Nous présentons ici les travaux relatifs à l'étude portant sur l'efficacité de la Chimio-prévention du paludisme saisonnier au Togo. Cette étude répond à l'objectif N°2 de notre thèse. L'article a été soumis au "*Lancet*".

4.1 Justification et objectif de l'étude

4.1.1 Justification

La Chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS), recommandée par l'Organisation Mondiale de Santé en 2012, est une intervention qui s'ajoute à l'arsenal existant des outils de lutte contre le paludisme. Elle s'est avérée très efficace et semble avoir considérablement réduit la morbidité et la mortalité palustres des enfants de moins de cinq ans (63,64). En effet, l'efficacité de la CPS a été prouvée par les résultats de sept essais cliniques menés entre 2002 et 2011 dans des zones de forte transmission saisonnière du paludisme en Afrique subsaharienne (65,66, 67,68,69,70,71).

La CPS est définie comme l'administration intermittente de traitements complets d'antipaludiques pendant la saison de forte transmission du paludisme pour éviter le paludisme ; l'objectif étant de maintenir élevées les concentrations thérapeutiques d'antipaludique dans le sang pendant toute la période de risque élevé (72) .

Spécifiquement, il s'agit d'administrer des doses mensuelles d'antipaludiques aux enfants âgés de 3 à 59 mois pendant la saison de transmission du paludisme. Elle est généralement livrée de ménage en ménage par des distributeurs communautaires appelés Agents de santé communautaires (ASC).

Au Togo, le paludisme est encore endémique dans tous les districts sanitaires. Toute la population est à risque mais les enfants de moins de cinq ans sont les plus vulnérables.

En accord avec les recommandations de l'OMS, le Togo a adopté la CPS comme intervention à fort impact pour aider à réduire la morbidité et la mortalité du paludisme chez les enfants de moins de cinq ans.

En raison de leurs données épidémiologiques et pluviométriques, les régions du nord du Togo (Savanes, Kara et Centrale) ont été les premières à mettre en œuvre la CPS. Pour assurer le suivi de la CPS, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (à travers le PNL) a mis en place depuis 2013 un système de collecte des données CPS dans ces régions. Malgré leur disponibilité, ces données n'ont jamais été analysées, comme dans certains autres pays, pour évaluer l'efficacité de cette intervention (63,73,74,75,76,77,78,79,80).

Cette étude répond également à l'un des objectifs de cette thèse ; à savoir, étudier l'impact d'une intervention mise en œuvre par le PNL.

4.1.2 Objectifs

L'objectif de cette étude était de mesurer l'efficacité de la CPS chez les enfants âgés de 3 à 59 mois vivant dans les Régions Savanes, Kara et Centrale du Togo de 2013 à 2020.

Pour répondre à cet objectif, nous avons analysé les données collectées de toutes les campagnes annuelles CPS depuis 2013. Il s'agissait de données complètes collectées pendant chaque cycle mensuel CPS de 2013 à 2017. Un cycle mensuel correspond à l'administration de Sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et d'Amodiaquine (AQ) pendant 3 jours consécutifs au moins aux enfants âgés de

3 à 59 mois pendant les saisons de forte transmission du paludisme, généralement entre juillet et octobre.

L'exploitation de ces données a été autorisée par le Ministère de la santé et de l'hygiène publique (12).

4.2 Synthèse des travaux réalisés pour répondre à l'objectif

4.2.1 Recherche bibliographique

Nous avons, dans un premier temps, réalisé une recherche bibliographique dans la littérature scientifique. Nous avons ensuite complété cette recherche documentaire avec des documents compatibles trouvés au niveau du PNLN et auprès d'autres structures togolaises. Enfin, pour les besoins de cette étude, nous avons sélectionné et retenu 30 articles.

4.2.2 Base de données

Nous avons regroupé, compilé et monitoré les données des 3 régions éligibles à la CPS du Nord Togo (Savanes, Kara, Centrale) ; soit 324 Formations sanitaires dans 16 districts sanitaires.

Nous avons confronté, quand il était nécessaire, les données CPS trouvées auprès du PNLN aux données notifiées par les Formations sanitaires pour apporter des corrections. Ce travail préliminaire nous a permis de finaliser le montage manuel d'une base de données qui contenait 7706 lignes et 29 variables d'intérêts. Cette base de données contenait des informations sociodémographiques, des informations sur le recensement, des informations relatives au suivi administratif et des informations sur les événements indésirables.

4.2.3 Définitions

Dans cette étude, nous avons défini :

- *La prévalence du paludisme* comme la somme du nombre d'enfants avec test de diagnostic rapide positif ajouté au nombre d'enfants déjà traités pour paludisme puis divisé par le nombre d'enfants recensés,
- *La couverture CPS* comme le rapport entre le nombre d'enfants âgés de 3 à 59 mois qui ont reçu correctement le traitement CPS au nombre d'enfants éligibles recensés qui auraient dû recevoir le traitement dans une zone donnée à un moment donné,
- *L'efficacité de la CPS*, comme le pourcentage de réduction du paludisme attribuable à la CPS dans une zone bénéficiant de la CPS par rapport à une situation théorique sans CPS sur une période donnée pendant laquelle l'exposition au paludisme était la même pour tous les enfants,
- *Un événement indésirable* lié à la CPS comme toute réaction inattendue chez un enfant qui a reçu un traitement CPS.

4.2.4 Analyse statistique

L'efficacité de la CPS (pourcentage de réduction de la prévalence du paludisme) a été évaluée par rapport à l'année 2016 prise comme année de référence (2013 dans certaines analyses complémentaires) et par rapport au cycle 1.

Les données de prévalence du paludisme ont été analysées à l'aide d'un modèle de régression logistique à effets mixtes dans lequel la variable dépendante était la proportion observée de paludisme. Des effets fixes séparés pour chaque année (référence : année 2016) et chaque cycle (référence : cycle 1) ont été modélisés à l'aide de variables indicatrices. Des effets aléatoires région,

district et formation sanitaire ont été introduits sur l'effet cycle et l'effet année. L'erreur du modèle est supposée suivre une distribution binomiale. L'efficacité de l'intervention a été calculée comme $1-OR_{année\ i, cycle\ j}$ avec l'année 2016 et le cycle 1 comme références.

4.3 Article 2 – Effectiveness of seasonal malaria prevention in three regions of Togo: a population-based longitudinal study from 2013 to 2020

La CPS est une intervention prioritaire du PNLN qui vise à prévenir le paludisme chez les enfants âgés de 3 à 59 mois pendant la saison de forte transmission du paludisme. Après une recherche bibliographique qui a permis de sélectionner 46 articles pour les besoins de cette étude, nous avons monté une base de données qui a été analysée. Nous avons ensuite rédigé cet article intitulé «*Efficacité de la Chimio-prévention du paludisme saisonnier dans trois régions du Togo : une étude transversale en population de 2013 à 2020*». Cette efficacité a été mesurée à travers les effets cycles et année. Les méthodes et les résultats de ce travail sont présentés dans leur intégralité dans l'article inséré ci-après. L'article répond à l'objectif N° 2 de notre thèse et a été soumis au journal *Lancet* sous la direction du Dr Muriel Rabilloud et la codirection du Dr Nicolas Voirin.

Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention in three regions of Togo: a population-based longitudinal study from 2013 to 2020

Tchaa A Bakai (MD)¹⁻⁷, Anne Thomas (MPH)¹⁻⁵, Jean Iwaz (PhD)¹⁻⁴, Tinah Atcha-Oubou (MD)⁶, Tchassama Tchadjobo (MSc)⁶, Nagham Khanafer (PhD)⁷, Muriel Rabilloud (MD)¹⁻⁴, Nicolas Voirin (PhD)⁵

¹ Université de Lyon, Lyon, France.

² Université Lyon 1, Villeurbanne, France.

³ Service de Biostatistique-Bioinformatique, Pôle Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

⁴ Équipe Biostatistique-Santé, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, CNRS UMR 5558, Villeurbanne, France.

⁵ Epidemiology and Modelling in Infectious Diseases (EPIMOD), Dompierre-sur-Veyle, France.

⁶ Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Lomé, Togo.

⁷ Service d'Hygiène, Épidémiologie et Prévention, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

Corresponding author

Nicolas VOIRIN: – Phone: (+33) 677 108 491

Abstract word count: 261

Text word count: 2900

Abstract

Background. In March 2012, the WHO recommended seasonal malaria chemoprevention (SMC) in areas of high seasonal transmission. In Togo, SMC implementation started in 2013 and, though it was fully supported by various communities, its effectiveness has never been investigated.

Methods. This study analyzed longitudinal routine data from mass SMC campaigns that targeted children aged 3 to 59 months in three health regions of Togo (Savanes, Kara, Centrale; all 16 health districts and 324 health facilities) between 2013 and 2020. Treatment coverage, reasons for non-treatment, and adverse reactions attributable to SMC were analyzed per year and treatment round. The effectiveness of SMC per Togolese health district was estimated per year and per round using random effect logistic models.

Findings. The overall treatment coverage was 98.1% (7,971,877 doses available for 8,129,668 eligible children). The reasons for non-administration were mainly medical contraindications. Over the study period, 2,398 side effects were reported; i.e., an overall side-effect prevalence of 0.3 per 1,000 children registered. No severe Stevens-Johnson-type skin reaction or Lyell syndrome was reported. Confirmed malaria cases decreased from 11,269 (1st round of 2016) to 1,395 (4th round of 2020) since 2016. With 2016 as reference, the percent reduction of malaria prevalence was estimated at 22.6% in 2017 ($p < 0.001$) and even 75% in 2020 ($P < 0.001$). The effectiveness of SMC ranged from 76.6% for the second round to 96.2% for the fourth round in comparison with the first round.

Interpretation. SMC contributed to a significantly reduction of malaria cases in children under five. The results highlight the need to continue supporting the efforts of the National Malaria Control Programme in implementing SMC in Togo.

Funding. EPIMOD Company and ANRT (Association Nationale Recherche Technologie). EPIMOD epidemiologists contributed in several steps of the study.

Research in context

Evidence before this study

Before undertaking the study, the authors searched in PubMed for data about the effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) in Togo and found none. The same search regarding Africa (since the 2012 WHO recommendation) returned a small number of countrywide results (Ghana, Mali, Senegal) but a high number of region- or district-specific results (Mali, Burkina Faso, Nigeria...). The present study was thus motivated by the availability of rare qualitative and quantitative data from all three Togolese regions where SMC is implemented since 2013.

Added value of this study

In the periods, regions, and children under focus, the study demonstrated a very high SMC coverage (98%) and significant reductions in malaria cases without showing serious adverse events. Because of concomitant anti-malarial strategies, those reductions can be partially attributed to SMC.

Implications of all the available evidence

SMC seems to be very effective in preventing malaria in children under five and may help reducing the overall malaria transmission. The results should guide authorities' decision-making and support further effort to maintain and improve SMC implementation in all eligible regions of Togo.

Introduction

In 2019, the World Health Organization (WHO) estimated at nearly 229 millions the number of malaria cases in 87 endemic countries.¹ In sub-Saharan Africa, nearly 70% of the deaths due to malaria occur in children under five² and, whereas the global incidence of malaria decreased by 27% between 2000 and 2015, it decreased by only 2% between 2015 and 2019, indicating a halting progress since 2015.¹

The progress in the fight against malaria is probably due to robust strategies for prevention, diagnosis, treatment, and surveillance in endemic areas. Among these strategies, seasonal malaria chemoprevention (SMC, carried out since 2012) seems to have considerably reduced malaria morbidity and mortality, especially in children under five.³

The effectiveness of SMC has been proven by the results of several clinical trials conducted between 2002 and 2011 in areas of high seasonal transmission of malaria in sub-Saharan Africa.⁴⁻¹⁰ One conclusion of these studies was that “monthly administration of SMC with sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine (SP + AQ) for up to three or four months during the season of high malaria transmission in children aged 3 to 59 months i) prevents about 75% of all malaria attacks; ii) prevents about 75% of severe malaria episodes; iii) reduces the incidence of anemia; iv) curbs the increase in clinical malaria during the following season; and, v) would not lead to serious adverse events”.^{3,10,11}

In Togo, malaria is still endemic in all health districts. The entire population is at risk but children under five are the most vulnerable. Currently, Togo is among the countries with stable transmission but with seasonal increases from June to October in the northern half of the country and from April to July and then from August to October in the southern half.¹² In agreement with the recommendations of the WHO, Togo has adopted the SMC as a high impact intervention to help reduce malaria morbidity and mortality in children under five. This intervention has been included in the National Malaria Control Program (NMCP) and in the 2017-2023 National Strategic Plan.

Because of their epidemiological and pluviometry data, the northern regions of Togo (Savanes, Kara, and Centrale; 16 health districts; >60% of that area malaria cases from July to October) were the first to implement SMC. To ensure the follow-up of that strategy, the Ministry of Health and Public Hygiene (through the NMCP) has set up, since 2013, a system to collect SMC data in those regions. However, despite their availability, these data have never been analyzed to assess the effectiveness of SMC as in some other countries.¹³⁻¹⁶

This longitudinal study analyzed routine data from SMC mass campaigns. It aimed to measure the effectiveness of SMC in children aged 3 to 59 months living in Savanes, Kara, and Centrale regions of Togo from 2013 to 2020.

Methods

Study type and setting

The study examined data relative to children aged 3 to 59 months in three regions of Togo (Savanes, Kara, and Centrale) who received SMC according to the WHO recommendation of March 2012.³ These data were prospectively collected by the NCMP during the seasons of heavy rainfall over a maximum of four consecutive months (or rounds) per year (July to October) between 2013 and 2020.

The study area of 33,525 km² (nearly 60% of Togo) is surrounded by Burkina Faso, Benin, Ghana, and Plateaux Region of Togo (Figure 1). It includes three out of the six Regions of Togo, which corresponds to 16 health districts out of 44 and 324 health centers out of 987 in whole Togo. In 2019, the study area was home to nearly 2,829,887 people; i.e., nearly 30% of the Togolese population.

From a climatic point of view, the study area is characterized by two seasons: a dry season from November to May and a rainy season from June to October with heavy rainfall between July and September. It is during the latter period that upsurges in malaria cases are seen and that SMC is administered.

Administration of SMC

Usually, a SMC campaign includes a maximum of four treatment rounds over four consecutive months. During each round, SMC is administered by community health workers (CHWs) who use two community approaches: i) a 'door-to-door' approach by pairs of CHWs who visit households to identify children under five and administer the drugs; ii) a 'fixed-post' approach in health facilities to treat target children absent from home at the time of the CHWs' visit.

A treatment round consists in administering one dose of sulfadoxine-pyrimethamine (SP) and three doses of amodiaquine (AQ) over three days. SP and the first dose of AQ are given under the supervision of a CHW; the other doses of AQ are given on the next two days by a parent or a guardian.

Before their visits to the households, the CHWs receive a specific training. Besides, the NMCP ensures that SMC beneficiaries understand the objectives of the treatment. This is usually done through awareness meetings with local leaders and dissemination of messages through various public media. During an SMC campaign, the supervision is generally provided by the managers of the health facilities, the districts, the Regions, and the NMCP.

Data collection

Sociodemographic data, administrative follow-up data, and information on adverse events were collected by 5,787 CHWs from tools such as SMC cards, tally sheets, SMC treatment records, supervision forms, and adverse event count sheets. The CHWs had to report on specific sheets all adverse events occurring after treatment administration. These data were then compiled and validated by 324 health facility managers and sent to the 16 district managers. At the district level, these data were validated and transmitted to the three directors of the target Regions then to the NMCP. To improve the quality of those data and estimate the treatment coverage, the NMCP carried out community surveys at the end of each round.

Operational definitions

Malaria prevalence is the number of children with malaria (children with positive 'rapid diagnostic test' plus children already treated for malaria) divided by the number of children identified in the eligible age range.

SMC coverage is the ratio of the number of children aged 3 to 59 months who received correctly the SMC treatment to the number of eligible children identified who should have received the treatment in a given area at a given time.

The effectiveness of a SMC campaign was defined as the percent reduction in malaria cases for each of the two or three last months of the campaign in comparison with the first month. The yearly effectiveness was defined as the percent reduction in malaria cases for each year between 2017 and 2020, in comparison with year 2016.

A SMC-related adverse event is any unexpected reaction in a child who received SMC treatment.

Statistical analysis

The prevalence of observed malaria cases in children was modeled using a logistic mixed regression model. Separate fixed effects for 'year' (reference year: 2016) and 'round' (reference round: first round of a campaign) were estimated using indicator variables and expressed as Odds Ratios (ORs). 'Year' and 'round' effects were entered as random effects and assumed to vary randomly according to the Region, the district, and the health facility. Effectiveness was calculated as $1 - (OR_{\text{year } i, \text{round } j})$ with year 2016 and 1st round as references. This can be interpreted as the percent reduction of malaria prevalence. A second model was built including years 2013 to 2020.

The analyses used package *lme4* and function *glmer* in R software (R Core Team, 2017; R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Ethics and regulations

This study was approved in 2017 by the Ministry of Health and Public Hygiene of Togo (Memorandum No. 280/17/SPS/CAB/SG/DGPIS/DPP/DER).

Results

Participant health facilities

At the launch of SMC in Togo (Savanes Region, 2013), only 55 health facilities participated. Three years later, SMC was extended to Kara and Centrale Regions; the number of participant health facilities increased then from 301 in 2016 to 324 in 2020. Kara was the Region that participated the most (128 health facilities in 2020) and Tchaoudjo district in Centrale was the most represented district (36 health facilities yearly since 2016) (Table S1).

Target children identification

Between 2013 and 2020, the number of registered children in all three Regions increased by 4-6 times (110,354 to 510,242). Overall, Savanes had the highest number of children. In 2016, Centrale, Kara, and Savanes Centrale identified 110,067; 130,936; and 155,039; children; respectively. In 2020, those regions identified 138,743; 171,348; and 200,151; children; respectively (Table S2).

Treatment administration

Since the implementation of SMC in Togo, 7,971,877 treatments have been administered to eligible children in the three Regions. Between 2013 and 2020, the number of children treated increased by 5-7 times (from 87,918 to 502,275). In 2016, 106,273 children were treated in Centrale; 125,140 in Kara; and 150,815 in Savanes. In 2020, the same Regions treated 135,861; 168,017; and 198,397; children; respectively (Table 1).

SMC coverage

From 2013 to 2020, the SMC coverage rate exceeded the objective of the WHO (at least 95%); it was higher than 98% in all regions. However, there were some differences between districts; e.g., 99% in Blitta, Kéran, and Oti vs. 96% in Kpendjal. The lowest coverage of 80% was observed in Savanes in 2013 (the year SMC was launched in Togo) because several health facilities experienced shortage of drugs (Table 2).

Reasons for not administering SMC

Children who did not receive SMC represented 1.9% of all children identified in the study area. The main reasons were febrile state and positive to the rapid diagnostic test or intake of artemether-lumefantrine tablets (Coartem® or Riamet®) (35%), absence from home at the time of the HCW's visit (28.9%), current malaria treatment (10.7%), and current cotrimoxazole intake (6.7%). The reason could not be found in 15.2% of cases (Table S3).

Side effects

On 7,971,877 target children treated from 2013 to 2020, the safety reports indicated 2,398 adverse reactions, which is an overall prevalence of 3 per 10,000 children treated. The most frequent adverse events were: vomiting (66.1%), drowsiness (11.2%), rash (10.2%), and abdominal pain (5.2%). No severe skin reaction (such as Stevens-Johnson or Lyell syndrome) was reported (Table S4).

SMC effectiveness

The study showed significant reductions in malaria cases both at round and year levels.

The number of confirmed malaria cases among identified target children dropped from 11,267 cases (2.8% prevalence) in the 1st round of 2016 to 1,395 cases (0.3% prevalence) in the 4th round of 2020 (Table S5). With 2016 as reference, the percent reduction of malaria prevalence was estimated at

22.6% in 2017 ($p < 0.001$) and reached 75% in 2020 ($P < 0.001$) (Table 3). The effectiveness of SMC ranged from 76.6% for the second round to 96.2% for the fourth round in comparison with the first round.

According to the years of use, the effectiveness of SMC ranged from 1.5% in 2014 to 69.7% in 2020 in comparison with year 2013 (Table 4). According to the rounds, that effectiveness ranged from 68.2% for the second round to 96% for the 4th round in comparison with first round.

There was also a heterogeneity in effectiveness between districts (e.g., Cinkassé, Kpendjal, Tandjoaré, Oti, Tone), or regions (Table S5, Figure 5, Figure S1). One interesting result is that rebounds were observed each year at the 1st round of SMC (Figure 4).

Discussion

Evaluating the effectiveness of strategies of fight against malaria allow health authorities knowing the real impact of each strategy and making decisions relative to its sustainability and generalizability. The present results from Togo report reductions in malaria cases in children less than five wherever (all districts and health regions) and whenever (all rounds and all years) SMC strategy was used.

Before 2013, the year of implementation of SMC in Togo (2013), there were frequent upsurges in malaria cases during rainy seasons, especially among children under five. Indeed, in a recent study on malaria-related morbidity and mortality trends in Togo from 2008 to 2017,¹² morbidity tended to rise throughout Togo despite intensifications of various strategies and interventions. The present study shows that, since the start of SMC, there were only occasional fluctuations in malaria cases suggesting a decrease in the prevalence of malaria and a success of SMC. This is in agreement with: i) fewer admissions of children under five to hospital for malaria during the rainy seasons (NMCP internal reports); ii) a rebound in malaria cases before each SMC yearly campaign.

To our knowledge, the specialized literature does not mention yet studies of SMC effectiveness outside Africa. In Africa, most studies on SMC were carried out in sub-Saharan West and Central Africa^{11,17-21} and concerned mostly limited areas (few villages or few districts).^{11,14,15,22-26} The present study is most probably the first in Togo to evaluate the effectiveness of SMC strategy in children since its inception in that country, with one major asset that it was exhaustive over all health facilities of all districts where SMC was used. Apparently, a comparable exhaustiveness was seen only in Nigeria and Ghana.^{27,28} Here, it is worth mentioning that, among the strategies the Togolese NMCP has already applied to fight against malaria (insecticide nets and access to information, diagnostic, and treatment), SMC was the latest and had to be implemented according to the WHO's conditions regarding the sites (regions of high seasonal malaria transmission), the incidence (>60% annual incidence), the morbidity (most morbidity in children), and antimalarial drug efficacy (SP and AQ). Thus, at the time of the study, only Togolese Savanes, Kara, and Centrale regions met those criteria and were the sites of the present study. In the future, other sites will be eligible and the object of similar exhaustive investigations.

The results we report here on SMC are close to results of other studies found in the literature. Regarding morbidity and mortality, in December 2020, a large-scale observational study conducted in seven African countries (Burkina Faso, Gambia, Guinea, Mali, Niger, Nigeria, and Chad)²⁹ demonstrated that SMC was efficient in preventing morbidity and mortality from malaria in all seven countries. Precisely, in 2015 and 2016, nearly 12.5 and 25 million monthly SMC treatments were administered to nearly 3.6 and 7.6 million target children, respectively. The average monthly coverages were 76.4% in 2015 and 74.8% in 2016. The safety reports mentioned only 36 serious adverse reactions but no severe skin reaction. The efficacy of SMC was estimated at 88.2% over 28 days and the reduction of the number of malaria confirmed cases ranged from 25.5% (in Nigeria) to 55.2% (in Gambia). In Burkina Faso and Gambia, during the period of high transmission, SMC was respectively associated with 42.4% and 56.6% reductions in the number of deaths from malaria at hospital. Several other studies carried out in Africa have also demonstrated that SMC was well tolerated and helped reducing malaria transmission.^{13,14}

In Togo, obviously, the interesting results we obtained regarding malaria morbidity cannot be exclusively attributed to SMC; they result most probably from a combination of several concurrent preventive and curative interventions. Showing a SMC-specific efficiency requires conducting a clinical trial or a case-control study. Nevertheless, one asset of the present study is that 7,971,877

treatments (SP+AQ) could be administered to a target population of 8,129,668 children identified between 2013 and 2020. This 98% average coverage rate (WHO's minimum: 95%) demonstrates an efficient management of SMC campaigns, mostly through registries of target and treated children. Another asset is the existence of registries for malaria cases and deaths that make it possible to assess the impact of a set of interventions (including SMC).

The interest and reliability of the present results are most probably linked with the tireless and successful efforts of several actors on the field; mainly, committed CHWs and active social partners (media representatives, community leaders, religious leaders, town criers, etc.). These efforts are important to make Togo join the States committed to fighting against malaria through SMC –among other strategies. The visibility of the efforts of all people engaged in that fight (from city criers to NMCP researchers and executives) is important to continue and overcome a number of still recurrent difficulties (at least in Togo): i) shortage of significant financial resources to cover material and personnel costs; ii) irregular coverage of target populations over time; iii) ensuring less SMC rounds than recommended over certain years (2013, 2014); iv) lack of surveillance of parasite resistance against SP or AQ.³⁰ Incidentally, these difficulties might have underestimated the effectiveness of SMC on some occasions and in some circumstances.

Maximizing SMC efficiency requires mobilizing all local resources, looking for additional partners, and overcoming difficulties of access to either the territories or the populations during the rainy seasons (muddy roads, busy farmers, etc.). One solution is to decentralize SMC and implement it in the community by the community. An additional solution is to increase the level of adherence of the population to SMC and support the surveillance systems.

Finally, we believe SMC could have broader benefits if it could be: i) widened to children over five because they are an important parasite reservoir;²⁹ ii) extended to areas less subject to malaria seasonal transmission.

Conclusion

The implementation of SMC in part of Togo between 2013 and 2020 has contributed to a reduction of malaria morbidity through a very high coverage rate that should be carefully monitored, sustained, and even increased and extended. This requires finding additional economic international partners of the NMCP and involving more national actors from the government, the private sector, and the civil society.

Authors' contributions

TAB, MR, and NV designed the study.

TAB, AT, TAO, TT and NV collected the data and verified the data.

TAB, AT and NV analysed the data.

TAB, JI, NK, MR, and NV interpreted the results.

TAB, JI, and NV wrote the manuscript.

NV ensured the overall coordination.

All authors revised the final versions of the manuscript.

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Declaration of interests

The authors declare they have no conflicts of interest in relation with this article.

Data sharing statement

The data analysed here are the property of the Ministry of Health of Togo and cannot be made available by the authors. To access the data, interested parties can get information from the Togo ministry of health.

References

- 1 WHO Team. Global Malaria Programme. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. 2020: pp. 299.
- 2 World Health Organization. World malaria report 2016; pp. 147.
https://www.mmv.org/sites/default/files/uploads/docs/publications/World_Malaria_Report_2016.pdf. Accessed July 2021.
- 3 World Health Organization. WHO policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Geneva: WHO; 2012.
- 4 Konaté AT, Yaro JB, Ouédraogo AZ, et al. Intermittent Preventive Treatment of Malaria Provides Substantial Protection against Malaria in Children Already Protected by an Insecticide-Treated Bednet in Burkina Faso: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Med* 2011; **8**: e1000408.
- 5 Bojang K, Akor F, Bittaye O, et al. A Randomised Trial to Compare the Safety, Tolerability and Efficacy of Three Drug Combinations for Intermittent Preventive Treatment in Children. *PLoS One* 2010; **5**: e11225.
- 6 Cissé B, Sokhna C, Boulanger D, et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2006; **367**: 659–67.
- 7 Dicko A, Sagara I, Sissoko MS, et al. Impact of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine targeting the transmission season on the incidence of clinical malaria in children in Mali. *Malar J* 2008; **7**: 123.
- 8 Kweku M, Liu D, Adjuik M, et al. Seasonal Intermittent Preventive Treatment for the Prevention of Anaemia and Malaria in Ghanaian Children: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *PLoS One* 2008; **3**: e4000.

- 9 Sesay S, Milligan P, Touray E, et al. A trial of intermittent preventive treatment and home-based management of malaria in a rural area of The Gambia. *Malar J* 2011; **10**: 2.
- 10 Wilson AL, IPTc Taskforce. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Children (IPTc). *PLoS One* 2011; **6**: e16976.
- 11 Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oringanje C. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2012**:CD003756.
- 12 Bakai TA, Thomas A, Iwaz J, et al. Changes in registered malaria cases and deaths in Togo from 2008 to 2017. *Int J Infect Dis* 2020; **101**: 298–305.
- 13 Issiaka D, Barry A, Traore T, et al. Impact of seasonal malaria chemoprevention on hospital admissions and mortality in children under 5 years of age in Ouelessebouyou, Mali. *Malar J* 2017; **16**: 325.
- 14 Cissé B, Bâ EH, Sokhna C, et al. Effectiveness of Seasonal Malaria Chemoprevention in Children under Ten Years of Age in Senegal: A Stepped-Wedge Cluster-Randomised Trial. *PLoS Med* 2016; **13**: e1002175.
- 15 Cairns ME, Sagara I, Zongo I, et al. Evaluation of seasonal malaria chemoprevention in two areas of intense seasonal malaria transmission: Secondary analysis of a household-randomised, placebo-controlled trial in Houndé District, Burkina Faso and Bougouni District, Mali. *PLoS Med* 2020; **17**: e1003214.
- 16 Tagbor H, Antwi GD, Acheampong PR, Bart Plange C, Chandramohan D, Cairns M. Seasonal malaria chemoprevention in an area of extended seasonal transmission in Ashanti, Ghana: an individually randomised clinical trial. *Trop Med Int Health* 2016; **21**: 224–35.
- 17 Noor AM, Kibuchi E, Mitto B, Coulibaly D, Doumbo OK, Snow RW. Sub-National Targeting of Seasonal Malaria Chemoprevention in the Sahelian Countries of the Nouakchott Initiative. *PLoS One*. 2015; **10**: e0136919.

- 18 Coldiron ME, Assao B, Langendorf C, et al. Clinical diagnostic evaluation of HRP2 and pLDH-based rapid diagnostic tests for malaria in an area receiving seasonal malaria chemoprevention in Niger. *Malar J* 2019; **18**: 443.
- 19 Cairns M, Roca-Feltrer A, Garske T, et al. Estimating the potential public health impact of seasonal malaria chemoprevention in African children. *Nat Commun* 2012; **3**: 881.
- 20 Bâ EH, Pitt C, Dial Y, Faye SL, et al. Implementation, coverage and equity of large-scale door-to-door delivery of Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) to children under 10 in Senegal. *Sci Rep* 2018; **8**: 5489.
- 21 ACCESS-SMC Partnership. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central Africa: an observational study. *Lancet* 2020; 396: 1829–40.
- 22 Konaté D, Diawara SI, Touré M, et al. Effect of routine seasonal malaria chemoprevention on malaria trends in children under 5 years in Dangassa, Mali. *Malar J* 2020; **19**: 137.
- 23 Ndiaye JLA, Ndiaye Y, Mamadou S Ba MS, et al. Seasonal malaria chemoprevention combined with community case management of malaria in children under 10 years of age, over 5 months, in south-east Senegal: A cluster-randomised trial. *PLoS Med* 2019; **16**: e1002762.
- 24 Chatio S, Ansah NA, Awuni DA, Oduro A, Ansah PO. Community acceptability of Seasonal Malaria Chemoprevention of morbidity and mortality in young children: A qualitative study in the Upper West Region of Ghana. *PLoS One* 2019; **14**: e0216486.
- 25 Issiaka D, Barry A, Traore T, et al. Impact of seasonal malaria chemoprevention on hospital admissions and mortality in children under 5 years of age in Ouelessebougou, Mali. *Malar J* 2020; **19**: 103.
- 26 Druetz T, Corneau-Tremblay N, Milligo T et al. Impact Evaluation of Seasonal Malaria Chemoprevention under Routine Program Implementation: A Quasi-Experimental Study in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2018; **98**: 524–33.

- 27 Ambe JP, Balogun ST, Waziri MB, Nglass IN, Saddiq A. Impacts of Seasonal Malaria Chemoprevention on Malaria Burden among under Five-Year-Old Children in Borno State, Nigeria. *J Trop Med* 2020; **2020**: 9372457.
- 28 Nonvignon J, Aryeetey GC, Issah S, et al. Cost-effectiveness of seasonal malaria chemoprevention in upper west region of Ghana. *Malar J* 2016; **15**: 367.
- 29 Baba E, Hamade P, Kivumbi H, et al. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central Africa: an observational study. *Lancet* 2020; **396**: 1829–40.
- 30 Dicko A, Diallo AI, Tembine I, et al. Intermittent Preventive Treatment of Malaria Provides Substantial Protection against Malaria in Children Already Protected by an Insecticide-Treated Bednet in Mali: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Med* 2011; **8**: e1000407.

Tables

Table 1 - Absolute numbers of children who received seasonal malaria chemoprevention per district and region, Togo, 2013-2020.

Region & district	2013 rounds			2014 rounds			2016 rounds			2017 rounds				2018 rounds			2019 rounds			2020 rounds				Total
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	
<i>CENTRALE</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
BLITTA	23282	24425	24893	24947	25722	25809	26336	25052	26425	26540	28272	29277	29444	28679	29862	30876	31511	461352
SOTOUBOUA	25095	27084	28138	27359	28869	28910	28942	27036	28922	29376	28783	30425	30456	28713	30743	31684	31841	492376
TCHAMBA	23576	26040	27323	25180	25703	26240	26462	26664	27480	28020	27958	29153	29157	30198	31402	32038	32180	474774
TCHAOUDJO	34320	36000	36717	35263	36518	35379	36432	35075	36192	36544	36398	38050	38161	37744	39683	40492	40329	629297
Total	106273	113549	117071	112749	116812	116338	118172	113827	119019	120480	121411	126905	127218	125334	131690	135090	135861	2057799
<i>KARA</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
ASSOLI	8181	8627	9338	9368	9809	10039	10323	9171	9611	9674	10721	10198	11021	10792	11928	12518	12298	173617
BASSAR	20784	21884	22422	21649	21973	22530	23563	20287	21845	22599	21306	22204	22848	22675	23832	24449	24913	381763
BINAH	12172	12784	13779	12847	13225	13230	13505	11630	12256	6491	12809	13690	13640	13676	14168	14509	11875	216286
DANKPEN	25603	28539	29791	29512	29002	28972	29439	27306	28687	29682	27752	29065	29874	29538	31008	31786	31942	497498
DOUFELGOU	5526	13966	14521	14138	14505	15090	15411	12710	14364	14639	13165	13882	14285	14327	15042	15645	15952	237168
KERAN	16771	18885	20626	20675	21146	21723	22001	16344	21244	21822	19836	21029	21609	21443	22719	23137	22676	353686
KOZAH	36103	38269	39712	39994	39305	40201	41108	38184	40564	42386	41751	42391	42649	38535	44637	48539	48361	702689
Total	125140	142954	150189	148183	148965	151785	155350	135632	148571	147293	147340	152459	155926	150986	163334	170583	168017	2562707
<i>SAVANES</i>													NA											
CINKASSE	11271	13139	14028	14573	15798	16022	15053	14629	14814	13331	15944	16385	..	15337	15873	16536	14868	15760	..	15920	16814	17201	17466	320762
KPENDJAL	20304	30948	32348	35289	36721	38109	31008	32964	34201	27505	34698	35849	..	33379	36423	38843	35295	35854	..	36831	38602	40509	40666	726346
OTI	NA	NA	NA	36698	37335	40034	34363	37263	38684	21253	37643	38690	..	39639	39002	14852	40565	42362	..	44960	47480	48665	49492	688980
TANDJOARE	16026	20798	7605	21814	22888	23268	20046	21245	21664	8840	21210	23390	..	23319	23801	25127	24039	25155	..	24544	25186	25632	25684	451281
TONE	40317	50205	50050	55283	56872	59768	50345	52198	53110	51733	54669	56433	..	53137	51488	56979	58495	60393	..	60458	63285	63695	65089	1164002
Total	87918	115090	104031	163657	169614	177201	150815	158299	162473	122662	164164	170747	..	164811	166587	152337	173262	179524	..	182713	191367	195702	198397	3351371
Overall total	87918	115090	104031	163657	169614	177201	382228	414802	429733	383594	429941	438870	273522	414270	434177	420110	442013	458888	283144	459033	486391	501375	502275	7971877

NA: Districts where SMC was not used yet or could not be used for logistic reasons.

Table 2 - Seasonal malaria chemotherapy coverage rates per district and region, Togo, 2013-2020.

Region & District	2013 rounds			2014 rounds			2016 rounds			2017 rounds				2018 rounds			2019 rounds			2020 rounds				Total
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	
<i>CENTRALE</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
BLITTA	97.7	98.4	98.6	98.4	99.0	99.0	99.6	98.1	99.3	98.8	99.2	99.1	99.0	99.3	99.4	99.1	98.5	98.9
SOTOUBOUA	95.5	97.6	98.0	96.9	98.2	98.8	99.2	97.6	99.1	98.8	98.3	98.6	97.9	98.3	98.6	98.1	98.3	98.1
TCHAMBA	96.4	97.9	97.5	97.6	98.4	98.5	98.5	97.5	98.6	98.4	98.3	98.0	97.5	99.1	98.2	97.5	97.2	98.0
TCHAOUDJO	96.7	96.8	96.7	98.2	98.1	95.8	96.7	98.6	98.6	98.1	99.0	98.6	97.9	99.2	99.0	98.3	97.7	97.9
Total	96.6	97.6	97.6	97.8	98.4	97.9	98.3	98.0	98.9	98.5	98.7	98.5	98.1	99.0	98.8	98.3	97.9	98.2
<i>KARA</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
ASSOLI	95.8	97.8	99.2	98.0	97.3	96.8	97.1	99.2	98.8	99.0	99.1	99.1	97.9	99.2	98.9	98.8	98.1	98.3
BASSAR	96.0	97.6	98.8	97.3	98.2	98.1	98.1	98.1	98.3	98.0	97.4	98.1	97.8	97.9	98.3	98.2	98.2	97.9
BINAH	94.7	98.4	99.5	95.3	97.5	96.6	97.3	95.5	96.9	97.7	96.1	97.6	97.4	97.8	97.6	97.2	97.6	97.1
DANKPEN	93.4	97.6	98.6	97.1	97.8	98.0	98.9	98.4	98.7	99.1	98.4	97.8	97.9	98.5	98.1	98.2	98.0	97.9
DOUFELGOU	96.6	98.8	99.5	96.7	98.2	97.8	98.4	98.5	99.1	99.1	98.2	98.3	96.8	98.6	98.0	97.8	96.9	98.1
KERAN	95.8	98.7	99.6	97.5	99.4	99.5	99.7	99.1	99.8	99.7	98.2	99.5	99.5	98.4	99.2	99.2	98.9	99.0
KOZAH	96.9	98.5	99.2	97.7	97.8	97.7	98.3	98.3	98.4	98.8	98.1	98.1	97.4	98.1	98.3	98.1	98.1	98.1
Total	95.6	98.2	99.1	97.2	98.1	97.9	98.4	98.2	98.6	98.9	98.0	98.3	97.8	98.3	98.4	98.2	98.1	98.1
<i>SAVANES</i>												NA												
CINKASSE	86.4	99.1	99.9	97.9	99.1	98.8	97.8	98.6	99.2	95.5	98.6	98.9	..	97.6	97.8	98.5	98.3	98.7	..	98.7	98.8	98.4	98.8	98.0
KPENDJAL	67.3	97.5	99.6	96.1	97.1	97.8	96.0	98.1	99.3	92.5	98.1	98.7	..	96.8	98.3	98.6	97.8	98.5	..	97.4	98.2	98.7	98.7	96.5
OTI	NA	NA	NA	93.3	99.1	99.3	98.6	99.5	99.8	98.4	99.8	99.8	..	99.4	99.8	99.9	99.8	99.9	..	99.5	99.4	99.4	99.4	99.1
TANDJOARE	84.5	96.9	99.2	96.7	98.4	98.9	96.6	98.9	99.2	97.3	99.1	99.4	..	98.7	98.8	99.3	98.4	99.6	..	98.9	99.5	99.6	99.3	98.1
TONE	83.6	96.7	99.3	97.4	99.2	98.9	97.3	99.0	99.5	97.8	99.2	99.2	..	98.7	99.2	99.1	99.0	99.2	..	99.0	98.4	99.1	99.2	98.1
Total	79.7	97.2	99.5	96.1	98.6	98.8	97.3	98.9	99.4	96.4	99.0	99.2	..	98.4	98.9	99.0	98.8	99.2	..	98.8	98.8	99.1	99.1	98.0
Overall total	79.7	97.2	99.5	96.1	98.6	98.8	96.5	98.3	98.8	97.1	98.5	98.4	98.4	98.2	98.8	98.8	98.5	98.7	97.9	98.7	98.7	98.6	98.4	98.1

NA: Districts where SMC was not used yet or could not be used for logistic reasons.

Table 3 – Effectiveness of seasonal malaria chemotherapy relative to reference year 2016 and round 1 in 324 health facilities of 16 districts of Togo, 2016-2020.

	Odds Ratio	Effectiveness % (95% CI)	P-value
Year			
2017	0.77	22.6 (17.5–27.3)	<0.001
2018	0.53	46.6 (39.8–52.7)	<0.001
2019	0.44	55.9 (47.3–63.1)	<0.001
2020	0.25	75.0 (68.3–80.3)	<0.001
Round			
2	0.23	76.6 (72.4–80.2)	<0.001
3	0.12	88.0 (86.1–89.6)	<0.001
4	0.04	96.2 (95.3–97.0)	<0.001

* CI: Confidence interval

Table 4 – Effectiveness of seasonal malaria chemotherapy relative to reference year 2013 and round 1 in 324 health facilities of 16 districts of Togo, 2013-2020.

	Odds Ratios	Effectiveness % (95%CI)	P-value
Year			
2014	0.98	1.49 (-6.1 – +8.6)	0.693
2016	0.74	26.20 (10.3–39.3)	0.002
2017	0.66	34.56 (15.3–49.4)	0.001
2018	0.47	52.96 (35.2–65.9)	<0.001
2019	0.35	65.01 (48.6–76.2)	<0.001
2020	0.30	69.73 (52.7–80.6)	<0.001
Round			
2	0.32	68.21 (56.3–76.9)	<0.001
3	0.14	86.07 (83.0–88.6)	<0.001
4	0.04	96.04 (93.6–97.5)	<0.001

* CI: Confidence interval

Figures

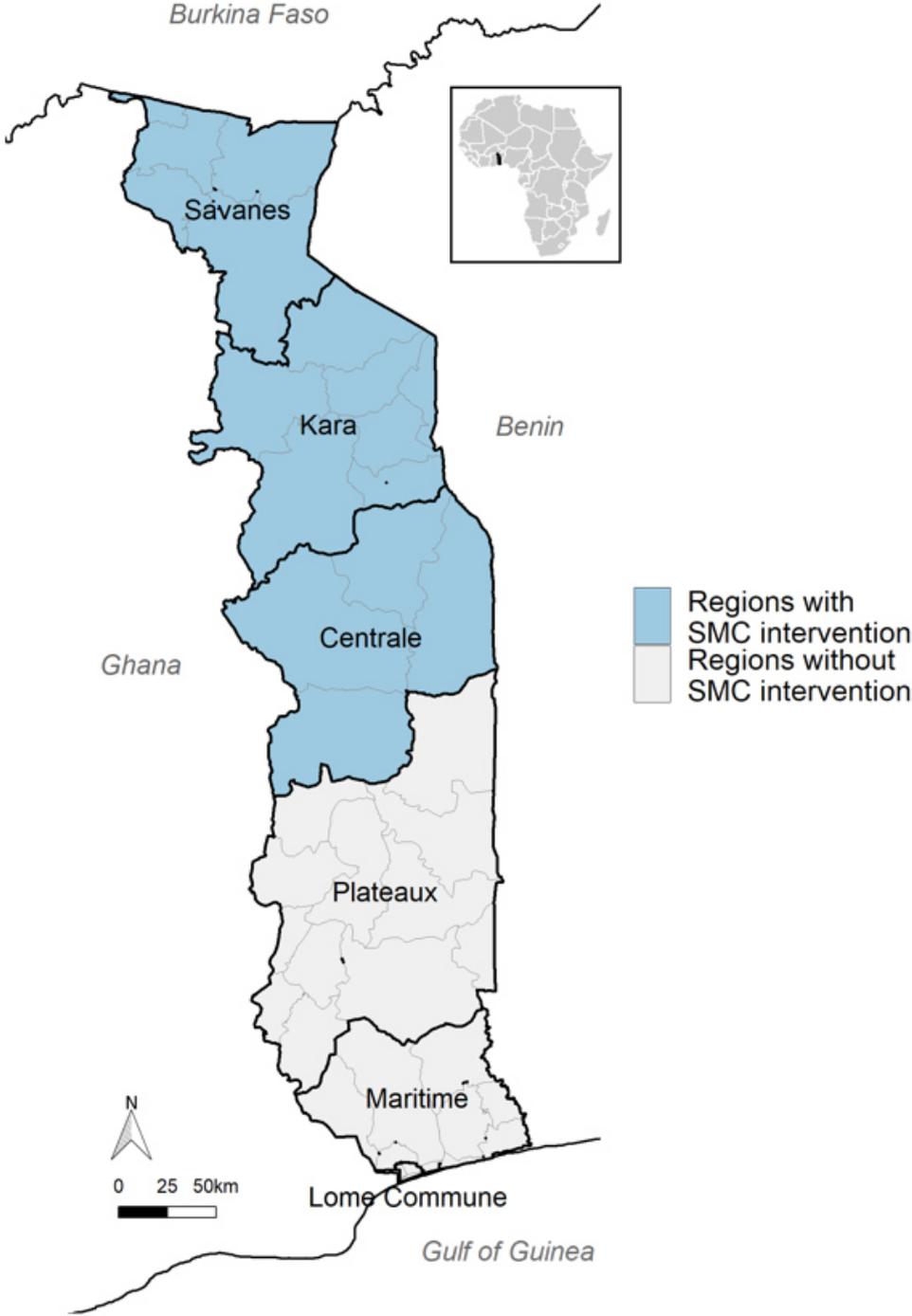


Figure 1 – Seasonal malaria chemoprevention coverage area in Togo from 2013 to 2020 (source: National Malaria Control Program)

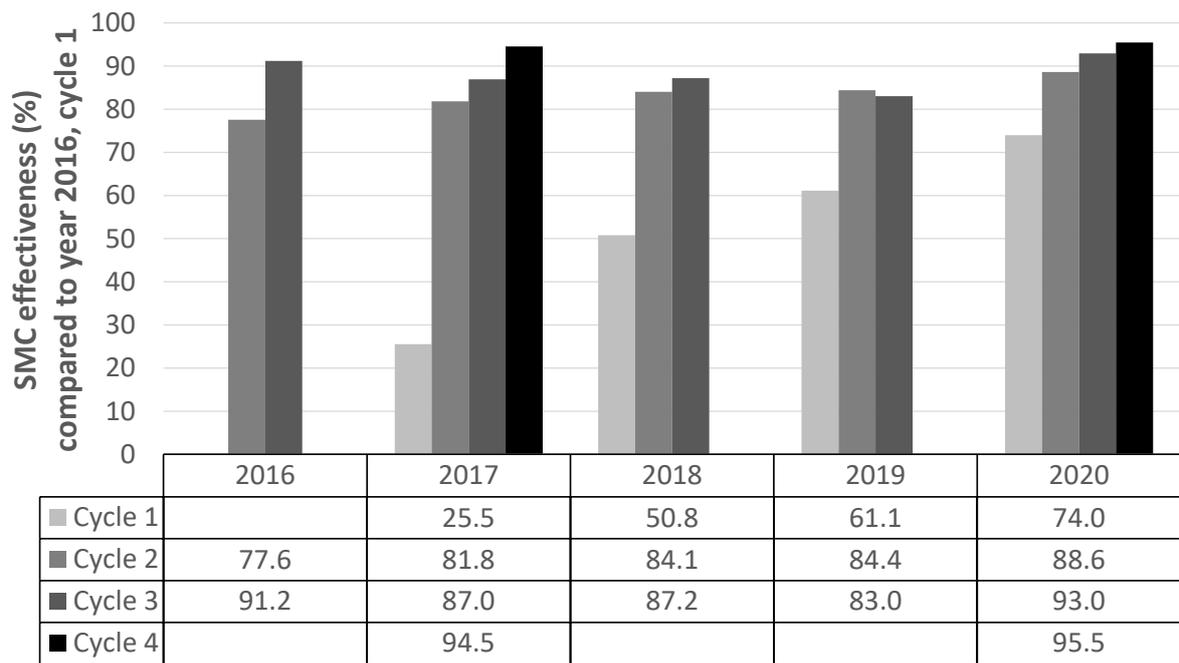


Figure 2 - Percent reduction of malaria cases vs. the first cycle of 2016 in 324 health facilities of 16 districts in Togo.

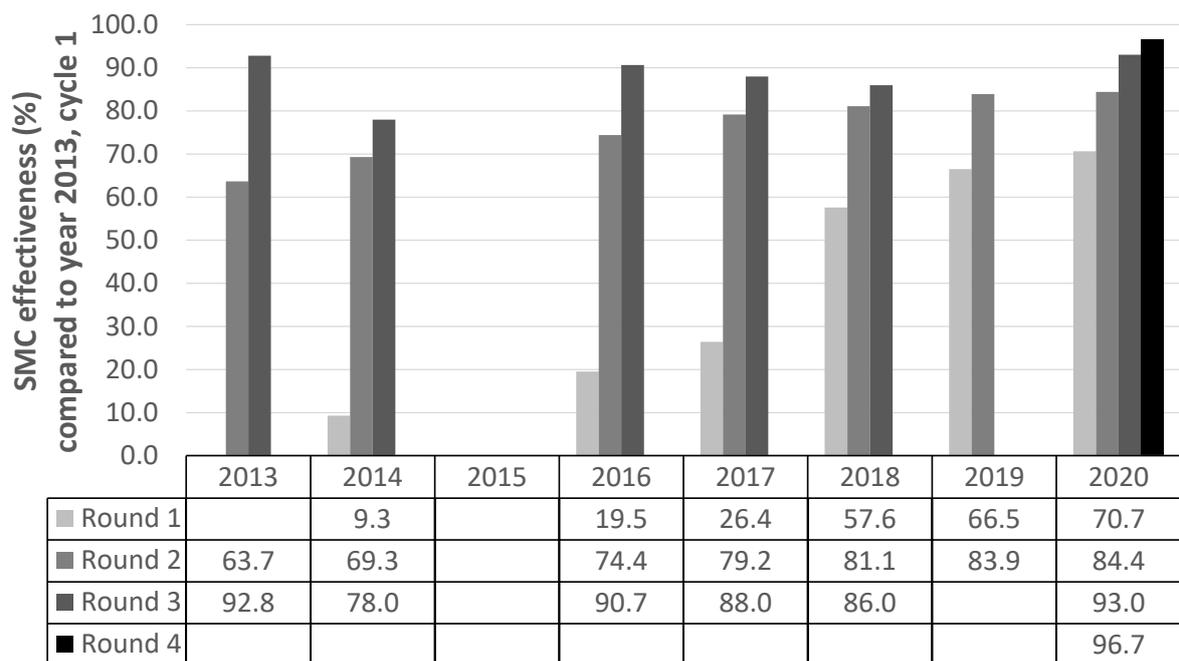


Figure 3 - Percent reduction of malaria cases vs. the first cycle of 2013 in 91 health facilities of five districts in Savanes region of Togo

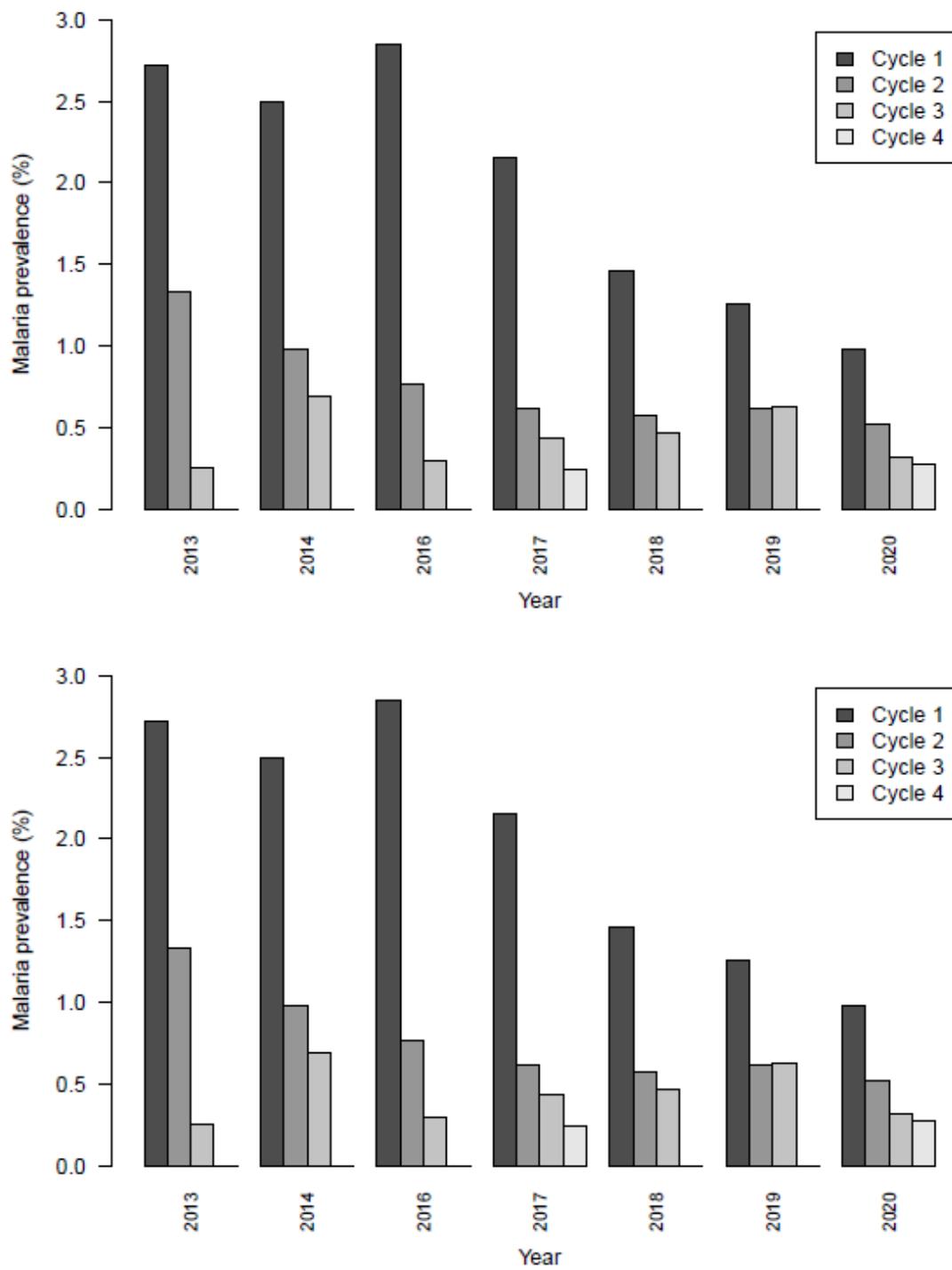


Figure 4 – Changes in the number of malaria cases (upper panel) and malaria prevalence (lower panel) from 2013 to 2020 in whole Togo.

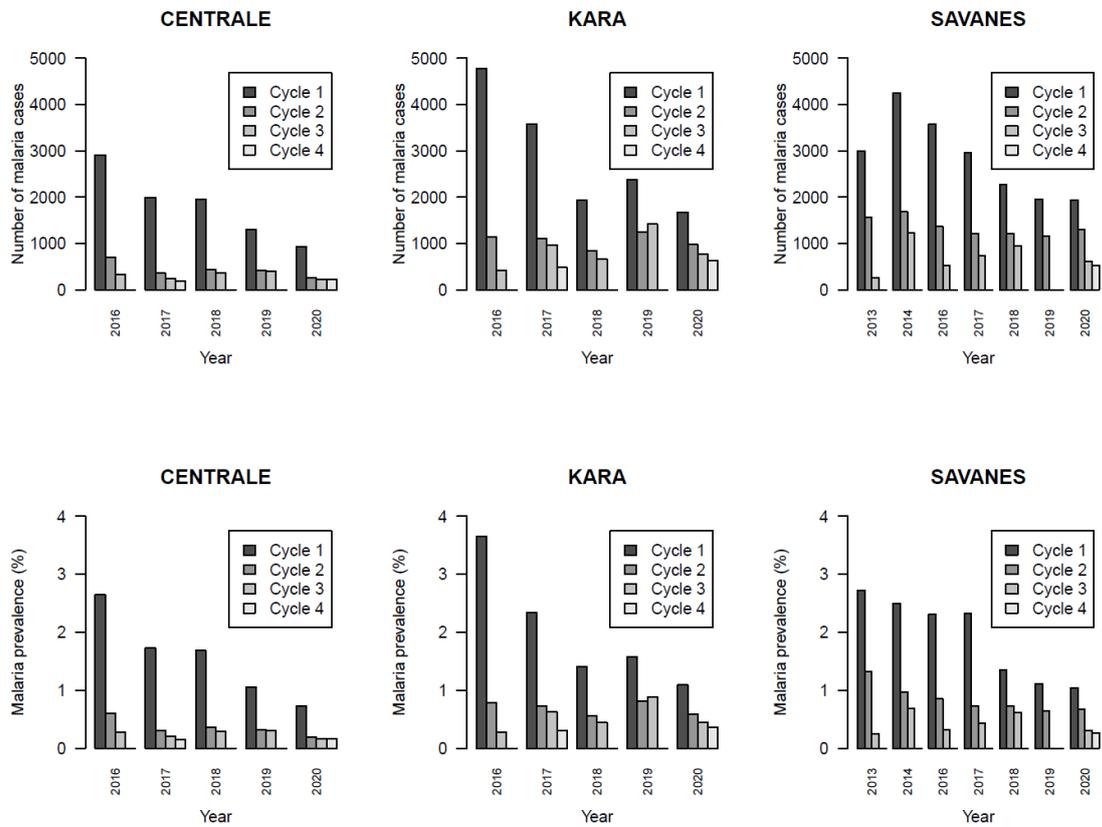


Figure 5 – Changes in the number of malaria cases and malaria prevalence (%) by region in Togo from 2016 to 2020.

Additional information

Table S1 - Participating health facilities in seasonal malaria chemoprevention districts, Togo, 2013-2020.

Region & district	2013 rounds			2014 rounds			2016 rounds			2017 rounds				2018 rounds			2019 rounds			2020 rounds				
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	
<i>CENTRALE</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
BLITTA	21	21	21	21	21	21	21	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
SOTOUBOUA	22	22	22	23	23	23	23	24	24	24	25	25	25	26	26	26	26	26
TCHAMBA	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	21	21	21	21	21
TCHAOUDJO	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Total	97	97	97	98	98	98	98	100	100	100	101	101	101	105	105	105	105	105
<i>KARA</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
ASSOLI	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
BASSAR	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	20	20	20	20	20
BINAH	15	15	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
DANKPEN	16	16	16	16	16	16	16	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
DOUFELGOU	9	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
KERAN	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	13	13	13	13	13
KOZAH	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	33	33	33	33	33	33	33	33
Total	110	120	120	121	121	121	121	123	124	124	126	126	126	128	128	128	128	128
<i>SAVANES</i>													NA							NA				
CINKASSE	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	..	7	7	7	7	7	..	7	7	7	7	7
KPENDJAL	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	..	14	14	14	16	16	..	16	16	16	16	16
OTI	NA	NA	NA	19	19	19	19	19	19	22	22	22	..	22	22	22	22	22	..	22	23	23	23	23
TANDJOARE	15	15	15	16	16	16	17	17	17	13	17	17	..	17	17	17	17	17	..	17	17	17	17	17
TONE	19	19	18	19	19	19	27	27	27	27	27	27	..	27	27	27	27	27	..	27	28	28	28	28
Total	55	55	54	75	75	75	84	84	84	83	87	87	..	87	87	87	89	89	..	89	91	91	91	91
Overall total	55	55	54	75	75	75	291	301	301	302	306	306	219	310	311	311	316	316	227	322	324	324	324	324

NA: Districts where SMC was not used yet or could not be used for logistic reasons.

Table S2 - Numbers of children identified in seasonal malaria chemoprevention zones, Togo, 2013-2020.

Region & district	2013 rounds			2014 rounds			2016 rounds			2017 rounds				2018 rounds			2019 rounds			2020 rounds				
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	
<i>CENTRALE</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
BLITTA	23834	24830	25251	25340	25971	26071	26446	25526	26598	26857	28512	29550	29743	28881	30032	31161	31987	466590
SOTOUBOUA	26268	27743	28716	28225	29384	29261	29166	27710	29186	29732	29294	30868	31123	29201	31175	32304	32380	501736
TCHAMBA	24458	26607	28021	25810	26125	26631	26876	27335	27865	28472	28437	29758	29895	30462	31963	32853	33104	484672
TCHAOUDJO	35507	37195	37966	35914	37211	36926	37686	35557	36705	37244	36774	38598	38986	38065	40068	41172	41272	642846
Total	110067	116375	119954	115289	118691	118889	120174	116128	120354	122305	123017	128774	129747	126609	133238	137490	138743	2095844
<i>KARA</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
ASSOLI	8538	8817	9414	9558	10085	10374	10636	9248	9732	9775	10815	10291	11261	10883	12062	12671	12533	176693
BASSAR	21646	22413	22685	22247	22373	22977	24020	20674	22225	23060	21874	22634	23359	23173	24234	24906	25382	389882
BINAH	12860	12998	13846	13487	13559	13697	13873	12172	12645	6646	13325	14029	14005	13984	14510	14923	12165	222724
DANKPEN	27400	29242	30210	30388	29665	29572	29754	27764	29075	29953	28216	29712	30516	29994	31619	32361	32579	508020
DOUFELGOU	5723	14137	14594	14621	14770	15431	15659	12903	14489	14766	13401	14118	14758	14524	15343	16005	16465	241707
KERAN	17515	19141	20714	21216	21282	21829	22062	16488	21294	21882	20194	21129	21716	21800	22892	23335	22939	357428
KOZAH	37254	38869	40051	40940	40190	41168	41840	38832	41213	42910	42573	43225	43783	39289	45396	49495	49285	716313
Total	130936	145617	151514	152457	151924	155048	157844	138081	150673	148992	150398	155138	159398	153647	166056	173696	171348	2612767
<i>SAVANES</i>													NA											
CINKASSE	13046	13256	14049	14888	15945	16212	15396	14836	14929	13966	16168	16561	..	15707	16225	16786	15120	15970	..	16132	17026	17479	17681	327378
KPENDJAL	30149	31737	32470	36703	37802	38960	32305	33591	34450	29742	35384	36304	..	34472	37048	39389	36106	36406	..	37807	39308	41055	41189	752377
OTI	NA	NA	NA	39322	37671	40317	34855	37452	38760	21600	37718	38784	..	39867	39087	14872	40663	42417	..	45170	47746	48948	49812	695061
TANDJOARE	18958	21467	7670	22548	23257	23520	20747	21492	21839	9081	21394	23522	..	23636	24087	25316	24438	25254	..	24810	25313	25736	25865	459950
TONE	48201	51926	50410	56771	57356	60409	51736	52716	53400	52889	55126	56898	..	53814	51925	57505	59101	60856	..	61043	64341	64264	65604	1186291
Total	110354	118386	104599	170232	172031	179418	155039	160087	163378	127278	165790	172069	..	167496	168372	153868	175428	180903	..	184962	193734	197482	200151	3421057
Overall total	110354	118386	104599	170232	172031	179418	396042	422079	434846	395024	436405	446006	278018	421705	439399	425165	448843	464815	289145	465218	493028	508668	510242	8129668

Table S3 - Reasons for not administering seasonal malaria chemoprevention per district, Togo, 2013-2020.

Region & district	Allergy	Severe disease	Refusal	Under CTX	Absent	Positive RDT + under ACT	Under malaria treatment	Unknown reason	Total	Percent of target children
<i>CENTRALE</i>										
BLITTA	67 (1.3)	150 (2.9)	56 (1.1)	309 (5.9)	2282 (43.6)	2024 (38.6)	257 (4.9)	93 (1.8)	5238	1.1
SOTOUBOUA	27 (0.3)	428 (4.6)	56 (0.6)	629 (6.7)	4399 (47)	3330 (35.6)	358 (3.8)	133 (1.4)	9360	1.9
TCHAMBA	98 (1)	146 (1.5)	15 (0.2)	327 (3.3)	5376 (54.3)	3043 (30.7)	805 (8.1)	88 (0.9)	9898	2
TCHAOUDJO	171 (1.3)	312 (2.3)	70 (0.5)	740 (5.5)	8883 (65.6)	2924 (21.6)	442 (3.3)	7 (0.1)	13549	2.1
Total	363 (1)	1036 (2.7)	197 (0.5)	2005 (5.3)	20940 (55)	11321 (29.8)	1862 (4.9)	321 (0.8)	38045	1.8
<i>KARA</i>										
ASSOLI	72 (2.3)	81 (2.6)	6 (0.2)	267 (8.7)	1583 (51.5)	944 (30.7)	97 (3.2)	26 (0.8)	3076	1.7
BASSAR	24 (0.3)	169 (2.1)	23 (0.3)	791 (9.7)	3027 (37.3)	1920 (23.6)	2159 (26.6)	6 (0.1)	8119	2.1
BINAH	37 (0.6)	134 (2.1)	9 (0.1)	322 (5)	1917 (29.8)	2473 (38.4)	1512 (23.5)	34 (0.5)	6438	2.9
DANKPEN	13 (0.1)	255 (2.4)	19 (0.2)	504 (4.8)	3083 (29.3)	3546 (33.7)	3022 (28.7)	80 (0.8)	10522	2.1
DOUFELGOU	101 (2.2)	158 (3.5)	6 (0.1)	326 (7.2)	2358 (51.9)	1386 (30.5)	187 (4.1)	17 (0.4)	4539	1.9
KERAN	24 (0.6)	168 (4.5)	1 (0)	813 (21.7)	458 (12.2)	1844 (49.3)	427 (11.4)	7 (0.2)	3742	1
KOZAH	368 (2.7)	390 (2.9)	117 (0.9)	1597 (11.7)	5765 (42.3)	3972 (29.2)	1409 (10.3)	6 (0)	13624	1.9
Total	639 (1.3)	1355 (2.7)	181 (0.4)	4620 (9.2)	18191 (36.3)	16085 (32.1)	8813 (17.6)	176 (0.4)	50060	1.9
<i>SAVANES</i>										
CINKASSE	72 (1.1)	188 (2.8)	2 (0)	240 (3.6)	945 (14.3)	2727 (41.2)	668 (10.1)	1774 (26.8)	6616	2
KPENDJAL	276 (1.1)	132 (0.5)	13 (0)	1212 (4.7)	1406 (5.4)	11046 (42.4)	2211 (8.5)	9735 (37.4)	26031	3.5
OTI	64 (1.1)	197 (3.2)	6 (0.1)	454 (7.5)	977 (16.1)	2515 (41.4)	349 (5.7)	1519 (25)	6081	0.9
TANDJOARE	145 (1.7)	124 (1.4)	2 (0)	562 (6.5)	312 (3.6)	4798 (55.3)	298 (3.4)	2428 (28)	8669	1.9
TONE	361 (1.6)	258 (1.2)	40 (0.2)	1401 (6.3)	2772 (12.4)	6787 (30.4)	2700 (12.1)	7970 (35.8)	22289	1.9
Total	918 (1.3)	899 (1.3)	63 (0.1)	3869 (5.6)	6412 (9.2)	27873 (40)	6226 (8.9)	23426 (33.6)	69686	2
Overall total	1920 (1.2)	3290 (2.1)	441 (0.3)	10494 (6.7)	45543 (28.9)	55279 (35)	16901 (10.7)	23923 (15.2)	157791	1.9

CTX: Cotrimoxazole – RDT: Rapid diagnostic test for malaria- ACT: Artemisinin-based combination therapy; here, artemisinin + lumefantrine -

Table S4 - Side effects linked with seasonal malaria prevention drugs, Togo, 2013-2020.

Region & district	Vomiting	Skin reactions	Drowsiness	Stomach ache	Other	Total	Rate per 1000
<i>CENTRALE</i>							
BLITTA	108 (73)	8 (5.4)	12 (8.1)	8 (5.4)	12 (8.1)	148	0.32
SOTOUBOUA	102 (54)	25 (13.2)	40 (21.2)	6 (3.2)	16 (8.5)	189	0.38
TCHAMBA	19 (44.2)	8 (18.6)	11 (25.6)	1 (2.3)	4 (9.3)	43	0.09
TCHAOUDJO	147 (73.5)	18 (9)	18 (9)	8 (4)	9 (4.5)	200	0.32
Total	376 (64.8)	59 (10.2)	81 (14)	23 (4)	41 (7.1)	580	0.28
<i>KARA</i>							
ASSOLI	62 (49.6)	6 (4.8)	9 (7.2)	16 (12.8)	32 (25.6)	125	0.72
BASSAR	110 (67.1)	7 (4.3)	10 (6.1)	2 (1.2)	35 (21.3)	164	0.43
BINAH	95 (86.4)	4 (3.6)	8 (7.3)	1 (0.9)	2 (1.8)	110	0.51
DANKPEN	21 (70)	4 (13.3)	3 (10)	1 (3.3)	1 (3.3)	30	0.06
DOUFELGOU	23 (59)	3 (7.7)	7 (17.9)	2 (5.1)	4 (10.3)	39	0.16
KERAN	16 (40)	7 (17.5)	9 (22.5)	2 (5)	6 (15)	40	0.11
KOZAH	253 (74.2)	10 (2.9)	29 (8.5)	30 (8.8)	19 (5.6)	341	0.49
Total	580 (68.3)	41 (4.8)	75 (8.8)	54 (6.4)	99 (11.7)	849	0.33
<i>SAVANES</i>							
CINKASSE	19 (51.4)	4 (10.8)	10 (27)	2 (5.4)	2 (5.4)	37	0.12
KPENDJAL	121 (60.8)	32 (16.1)	32 (16.1)	8 (4)	6 (3)	199	0.27
OTI	246 (71.9)	47 (13.7)	35 (10.2)	10 (2.9)	4 (1.2)	342	0.5
TANDJOARE	79 (54.5)	40 (27.6)	10 (6.9)	12 (8.3)	4 (2.8)	145	0.32
TONE	164 (66.7)	21 (8.5)	25 (10.2)	15 (6.1)	21 (8.5)	246	0.21
Total	629 (64.9)	144 (14.9)	112 (11.6)	47 (4.9)	37 (3.8)	969	0.29
Overall total	1585 (66.1)	244 (10.2)	268 (11.2)	124 (5.2)	177 (7.4)	2398	0.3

Table S5 – Number of malaria cases in seasonal malaria chemoprevention zones, Togo, 2013-2020.

Region & district	2013 rounds			2014 rounds			2016 rounds			2017 rounds				2018 rounds			2019 rounds			2020 rounds				
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	
CENTRALE	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
BLITTA	452 (1-9)	137 (0-6)	64 (0-3)	338 (1-3)	75 (0-3)	63 (0-2)	57 (0-2)	408 (1-6)	77 (0-3)	65 (0-2)	193 (0-7)	58 (0-2)	61 (0-2)	155 (0-5)	32 (0-1)	30 (0-1)	15 (0)	
SOTOURBOUA	837 (3-2)	143 (0-5)	70 (0-2)	600 (2-1)	57 (0-2)	43 (0-1)	38 (0-1)	539 (1-9)	115 (0-4)	100 (0-3)	398 (1-4)	124 (0-4)	129 (0-4)	354 (1-2)	72 (0-2)	60 (0-2)	60 (0-2)	
TCHAMBA	705 (2-9)	123 (0-5)	44 (0-2)	565 (2-2)	131 (0-5)	74 (0-3)	57 (0-2)	618 (2-3)	182 (0-7)	134 (0-5)	430 (1-5)	150 (0-5)	143 (0-5)	192 (0-6)	113 (0-4)	102 (0-3)	106 (0-3)	
TCHAOU DJO	919 (2-6)	302 (0-8)	161 (0-4)	492 (1-4)	97 (0-3)	63 (0-2)	38 (0-1)	392 (1-1)	69 (0-2)	62 (0-2)	278 (0-8)	86 (0-2)	67 (0-2)	228 (0-6)	39 (0-1)	33 (0-1)	47 (0-1)	
Total	2913 (2-6)	705 (0-6)	339 (0-3)	1995 (1-7)	360 (0-3)	243 (0-2)	190 (0-2)	1957 (1-7)	443 (0-4)	361 (0-3)	1299 (1-1)	418 (0-3)	400 (0-3)	929 (0-7)	256 (0-2)	225 (0-2)	228 (0-2)	
KARA	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		
ASSOLI	250 (2-9)	144 (1-6)	16 (0-2)	155 (1-6)	40 (0-4)	26 (0-3)	18 (0-2)	50 (0-5)	32 (0-3)	26 (0-3)	71 (0-7)	39 (0-4)	114 (1)	38 (0-3)	19 (0-2)	11 (0-1)	16 (0-1)	
BASSAR	679 (3-1)	110 (0-5)	33 (0-1)	470 (2-1)	144 (0-6)	156 (0-7)	72 (0-3)	288 (1-4)	123 (0-6)	140 (0-6)	492 (2-2)	220 (1)	183 (0-8)	389 (1-7)	206 (0-9)	214 (0-9)	166 (0-7)	
BINAH	603 (4-7)	126 (1)	55 (0-4)	587 (4-4)	156 (1-2)	231 (1-7)	128 (0-9)	468 (3-8)	229 (1-8)	63 (0-9)	466 (3-5)	202 (1-4)	219 (1-6)	227 (1-6)	139 (1)	62 (0-4)	59 (0-5)	
DANKPEN	1646 (6)	335 (1-1)	113 (0-4)	791 (2-6)	353 (1-2)	236 (0-8)	92 (0-3)	423 (1-5)	209 (0-7)	148 (0-5)	419 (1-5)	382 (1-3)	356 (1-2)	378 (1-3)	294 (0-9)	273 (0-8)	200 (0-6)	
DOUFELGOU	151 (2-6)	41 (0-3)	21 (0-1)	402 (2-7)	63 (0-4)	77 (0-5)	26 (0-2)	146 (1-1)	41 (0-3)	47 (0-3)	186 (1-4)	62 (0-4)	81 (0-5)	130 (0-9)	53 (0-3)	30 (0-2)	33 (0-2)	
KERAN	612 (3-5)	139 (0-7)	60 (0-3)	470 (2-2)	110 (0-5)	77 (0-4)	42 (0-2)	97 (0-6)	32 (0-2)	41 (0-2)	231 (1-1)	71 (0-3)	46 (0-2)	145 (0-7)	49 (0-2)	22 (0-1)	34 (0-1)	
KOZAH	837 (2-2)	257 (0-7)	129 (0-3)	698 (1-7)	247 (0-6)	168 (0-4)	108 (0-3)	466 (1-2)	182 (0-4)	198 (0-5)	509 (1-2)	280 (0-6)	420 (1)	373 (0-9)	218 (0-5)	169 (0-3)	127 (0-3)	
Total	4778 (3-6)	1152 (0-8)	427 (0-3)	3573 (2-3)	1113 (0-7)	971 (0-6)	486 (0-3)	1938 (1-4)	848 (0-6)	663 (0-4)	2374 (1-6)	1256 (0-8)	1419 (0-9)	1680 (1-1)	978 (0-6)	781 (0-4)	635 (0-4)	
SAVANES													NA											
CINKASSE	321 (2-5)	81 (0-6)	11 (0-1)	253 (1-7)	93 (0-6)	140 (0-9)	295 (1-9)	125 (0-8)	50 (0-3)	287 (2-1)	164 (1)	89 (0-5)	..	290 (1-8)	148 (0-9)	165 (1)	220 (1-5)	165 (1)	..	174 (1-1)	157 (0-9)	106 (0-6)	87 (0-5)	
KPENDJAL	1103 (3-7)	588 (1-9)	43 (0-1)	1174 (3-2)	920 (2-4)	575 (1-5)	1125 (3-5)	514 (1-5)	173 (0-5)	1176 (4)	589 (1-7)	290 (0-8)	..	976 (2-8)	523 (1-4)	378 (1)	732 (2)	492 (1-4)	..	875 (2-3)	538 (1-4)	281 (0-7)	265 (0-6)	
OTI	1063 (2-7)	124 (0-3)	95 (0-2)	375 (1-1)	107 (0-3)	53 (0-1)	301 (1-4)	37 (0-1)	70 (0-2)	..	192 (0-5)	54 (0-1)	12 (0-1)	75 (0-2)	36 (0-1)	..	162 (0-4)	105 (0-2)	71 (0-1)	38 (0-1)	
TANDI OARE	708 (3-7)	515 (2-4)	52 (0-7)	576 (2-6)	306 (1-3)	149 (0-6)	569 (2-7)	181 (0-8)	79 (0-4)	191 (2-1)	134 (0-6)	92 (0-4)	..	252 (1-1)	230 (1)	155 (0-6)	387 (1-6)	94 (0-4)	..	235 (0-9)	106 (0-4)	44 (0-2)	44 (0-2)	
TONE	871 (1-8)	387 (0-7)	152 (0-3)	1190 (2-1)	240 (0-4)	281 (0-5)	1212 (2-3)	442 (0-8)	163 (0-3)	1005 (1-9)	295 (0-5)	201 (0-4)	..	565 (1)	265 (0-5)	239 (0-4)	544 (0-9)	375 (0-6)	..	489 (0-8)	395 (0-6)	119 (0-2)	98 (0-1)	
Total	3003 (2-7)	1571 (1-3)	258 (0-2)	4256 (2-5)	1683 (1)	1240 (0-7)	3576 (2-3)	1369 (0-9)	518 (0-3)	2960 (2-3)	1219 (0-7)	742 (0-4)	..	2275 (1-4)	1220 (0-7)	949 (0-6)	1958 (1-1)	1162 (0-6)	..	1935 (1)	1301 (0-7)	621 (0-3)	532 (0-3)	
Overall total	3003 (2-7)	1571 (1-3)	258 (0-2)	4256 (2-5)	1683 (1)	1240 (0-7)	11267 (2-8)	3226 (0-8)	1284 (0-3)	8528 (2-2)	2692 (0-6)	1956 (0-4)	676 (0-2)	6170 (1-5)	2511 (0-6)	1973 (0-5)	5631 (1-3)	2836 (0-6)	1819 (0-6)	4544 (1)	2535 (0-5)	1627 (0-3)	1395 (0-3)	

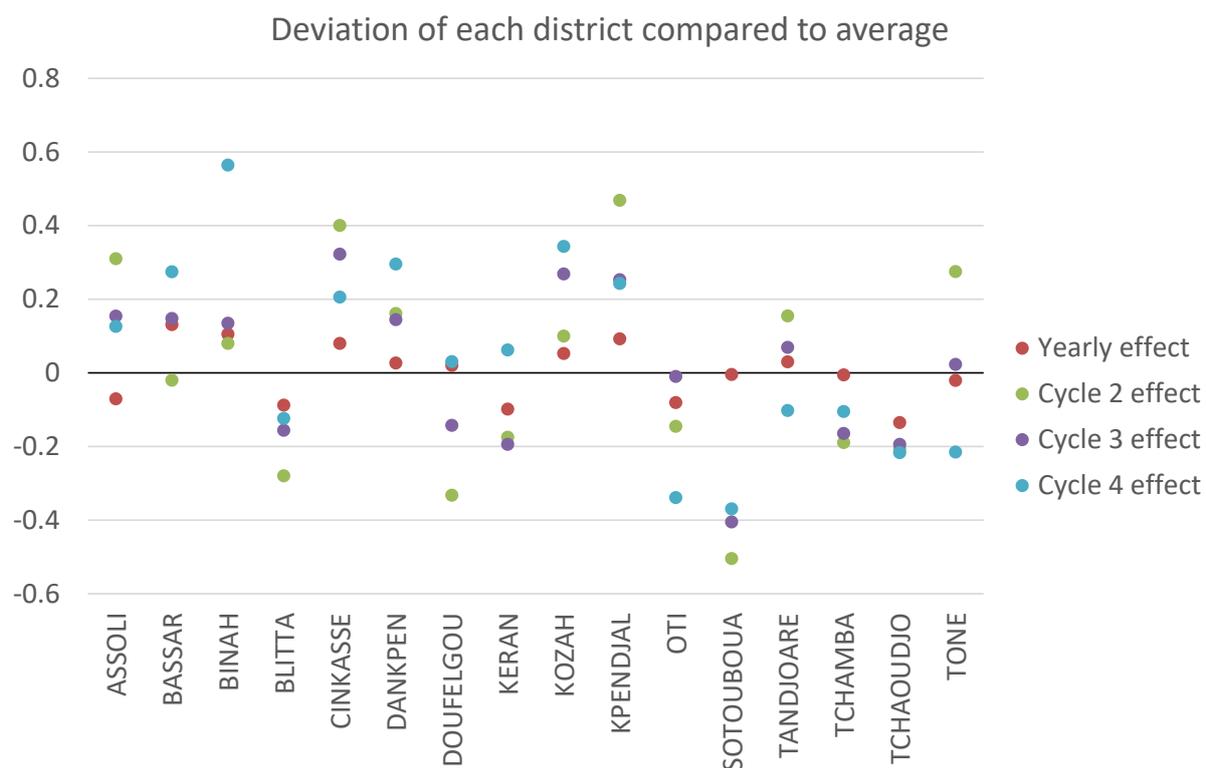


Figure S1– Heterogeneity of yearly and cycle seasonal malaria chemoprevention effects in the districts of Togo from 2016 to 2020. Deviation of each district from the average is represented for yearly and cycle effects. Districts below line 0 (Blitta, Oti, Sotouboua, Tchamba, and Tchaoudjo) showed better effectiveness of seasonal malaria chemoprevention than the average and districts above line 0 (Binah, Cinkasse, Dankpen, Kozah and Kpendjal) showed lower effectiveness.

4.4 Discussion complémentaire à ce travail

La CPS est une intervention très importante au Togo. Notre étude a mis en évidence une réduction significative des cas de paludisme chez les enfants de moins de cinq ans et peu d'effets secondaires.

Pour consolider cette intervention, le PNLP devrait s'affranchir des difficultés, surtout financières, qui en freinent la mise en œuvre correcte. En effet, le déploiement de la CPS au Togo dépend fortement de ressources financières extérieures. Par exemple, la faible couverture enregistrée au cours de certaines années, la réduction du nombre de cycles CPS recommandés en 2003, 2014, 2016, 2018, 2019 et le non déroulement de la CPS en 2015 sont dus à cette dépendance. Il serait opportun de mobiliser les ressources domestiques, mais aussi de rechercher des pistes de partenariat supplémentaires.

Outre les difficultés financières, les maux traditionnels liés à la pluviométrie qui limite l'usage des pistes rurales, et donc l'accessibilité à certaines localités, impactent durement la mise en œuvre de la CPS.

Une solution générale serait de décentraliser la CPS afin qu'elle devienne une activité de routine à part entière et qu'elle soit mise en œuvre directement dans la communauté par la communauté. Ceci minimiserait les coûts à tous les niveaux et permettrait à la communauté de s'approprier la mise en œuvre.

Par ailleurs, pour soutenir et pérenniser la CPS au Togo, le niveau d'adhésion des populations doit être maintenu. Idéalement, un système de surveillance continue devrait être mis en place pour surveiller le paludisme dans les zones CPS. Aussi, la surveillance de la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine devrait être également un processus continu.

5 Partie – II- AXE-III- Mise en place d'un système de surveillance sentinelle du paludisme au Togo : une étude pilote

Conformément à la feuille de route de notre thèse, cette partie de notre travail aborde l'épineuse problématique de la *surveillance* du paludisme.

5.1 Définition de la surveillance du paludisme

La surveillance du paludisme peut être définie comme la collecte systématique, régulière, précise et complète d'informations sur l'apparition, la distribution et les tendances du paludisme pour en éclairer les actions de prévention, de prise en charge et de contrôle. Elle fournit des données et des informations ponctuelles, spécifiques au paludisme, à l'échelle nationale ou sur des zones géographiques spécifiques (49).

5.2 Contexte

En mai 2015, *La Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* a été adoptée par l'Assemblée mondiale de la Santé (4) (STM) offrant ainsi un cadre complet pour élaborer des programmes adaptés en vue d'accélérer l'élimination du paludisme. Elle a transformé la surveillance du paludisme en une intervention centrale sous le Pilier 3. Ce pilier de la surveillance doit être utilisé comme forme de surveillance agressive pour guider les programmes d'action contre le paludisme (49).

5.3 Justification et objectifs

Au Togo, un seul système de surveillance systématique du paludisme existe. Il collecte des données mensuelles dans les districts depuis 1956. Il s'agit du système dit *de routine*.

En 2017, pour répondre à la nouvelle recommandation de la Stratégie technique mondiale de l'OMS (Pilier 3), le PNLP s'est inspiré de l'expérience du Sénégal en matière de mise en place de sites sentinelles de surveillance du paludisme pour lancer à son tour un projet pilote du même type. Ce projet visait à collecter des données sur le paludisme à une échelle plus précise et à un rythme hebdomadaire auprès de 17 établissements de santé baptisés *Sites Sentinelles*.

Les objectifs de ce système de surveillance sentinelle du paludisme étaient de :

- Fournir des données exactes sur la morbidité et les tendances de la mortalité ;
- Suivre la survenue et la progression des épisodes épidémiques ;
- Faciliter des réponses rapides aux niveaux médical et programmatique ;
- Évaluer les interventions mises en œuvre sur les sites et suivre les progrès vers l'élimination du paludisme.

5.4 Article 3 – Implementation of a malaria sentinel surveillance system in Togo: a pilot study

Deux ans après la mise en œuvre effective de ce projet, il était nécessaire d'analyser les données collectées sur ces sites de surveillance du paludisme.

La description du projet, la méthodologie et les résultats de ce travail sont présentés dans leur intégralité dans l'Article 3 intitulé : «*Implementation of a malaria sentinel surveillance system in Togo: a pilot study*». L'article ci-après et publié dans le *Malaria Journal* (81).

RESEARCH

Open Access



Implementation of a malaria sentinel surveillance system in Togo: a pilot study

Anne Thomas¹, Tcha A. Bakaj^{1,2*} , Tinah Atcha-Oubou², Tchassama Tchadjobo² and Nicolas Voirin¹

Abstract

Background: In Togo, the National Malaria Control Programme, in collaboration with the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, has implemented a pilot study for malaria sentinel surveillance since 2017, which consists of collecting information in real time and analysing this information for decision-making. The first 20 months of malaria morbidity and mortality trends, and malaria case management in health facilities included in the surveillance were assessed.

Methods: Since July 2017, 16 health facilities called sentinel sites, 4 hospitals and 12 peripheral care units located in 2 epidemiologically different health regions, have provided weekly data on malaria morbidity and mortality for the following 3 target groups: < 5-years-old children, ≥ 5-years-old children and adults, and pregnant women. Data from week 29 in 2017 to week 13 in 2019 were analysed.

Results: Each sentinel site provided complete data and the median time to data entry was 4 days. The number of confirmed malaria cases increased during the rainy seasons both in children under 5 years old and in children over 5 years old and adults. Malaria-related deaths occurred mainly in children under 5 years old and increased during the rainy seasons. The mean percentage of tested cases for malaria among suspected malaria cases was 99.0%. The mean percentage of uncomplicated malaria cases handled in accordance with national guidelines was 99.4%. The mean percentage of severe malaria cases detected in peripheral care units that were referred to a hospital was 100.0%. Rapid diagnostic tests and artemisinin-based combination therapies were out of stock several times, mainly at the beginning and end of the year. No hospital was out of stock of injectable artesunate or injectable artemether.

Conclusions: These indicators showed good management of malaria cases in the sentinel sites. Real-time availability of data requires a good follow-up of data entry on the online platform. The management of input stocks and the promptness of data need to be improved to meet the objectives of this malaria sentinel surveillance system.

Keywords: Surveillance system, Sentinel sites, Malaria, National malaria control programme, Togo

Background

In 2017, the World Health Organization (WHO) African Region still had the highest number of malaria cases (92%) and malaria deaths (93%). *Plasmodium falciparum* is the predominant malaria parasite in the WHO African

Region and was responsible for 99.7% of malaria cases in this region in 2017 [1].

In Togo, the estimated number of malaria cases was 2.9 million and the estimated number of malaria deaths was 5,341 in 2017 [1]. In 2016, uncomplicated malaria was the first cause of outpatient consultations (41.7%) and severe malaria was the first cause of hospitalizations (20.5%) and the ninth cause of hospital mortality (3.8%) in Togo [2]. Malaria deaths are probably underestimated as 60.3% of severe malaria cases that were referred did not go to hospital in 2017 [3]. One of the most vulnerable groups

*Correspondence: francis19fr@yahoo.fr

¹ Epidemiology and Modelling in Infectious Diseases (EPIMOD), Dompierre-sur-Veyle, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2020. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

affected by malaria are children under 5 years old [4], accounting for 35.4% of uncomplicated malaria cases, 58.4% of hospitalized severe malaria cases and 69.7% of malaria deaths in 2017 in Togo [3].

The current Togolese national policy is based on free and universal access to diagnosis and treatment of malaria in public health facilities and at community level by community health workers [5]. Over the past several years, the National Malaria Control Programme has adopted large-scale interventions to prevent malaria in different target groups, such as: (i) distribution of long-lasting insecticidal nets in routine medical visits among pregnant women and children under 1 year old; (ii) mass net distribution every 3 years to the entire country; (iii) distribution of seasonal malaria chemoprevention from July to September in children aged 3–59 months in 3 health regions (Centrale, Kara, Savanes); and, (iv) intermittent preventive treatment during pregnancy.

According to the Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030 report [6], surveillance is a pillar of malaria control and elimination programmes (pillar 3 of the report). Monitoring malaria dynamics over time and space allows active and appropriate measures to be taken based on the data collected. This information is crucial to implement sustainable and efficient interventions [7, 8]. In Togo, a routine malaria surveillance system has collected data monthly and by district since 1956. Since 2017, a pilot study has been implemented to collect malaria data on a more accurate scale; each week at the level of health facilities. The medium and long-term objectives of this malaria sentinel surveillance system are to provide accurate and timely data on morbidity and mortality trends, to monitor occurrence and progression of epidemic episodes, to facilitate rapid responses at medical and programmatic levels, to evaluate malaria control interventions, and to monitor progress towards malaria elimination [9].

Here the Togolese malaria sentinel surveillance system aiming to collect and report data was described. The first 20 months of malaria morbidity and mortality trends, and malaria case management in health facilities included in the surveillance were assessed.

Methods

Setting

Togo is a country in West Africa, bordered by Ghana, Burkina Faso, Benin, and the Bight of Benin. Togo is one of the smallest countries in Africa, with a total land mass of 56,785 sq km [10]. According to World Bank data, Togo's population was estimated at 7.9 million in 2018 [11]. Population density is highest in the south where the capital Lomé is located, although the inhabitants reside mainly in rural areas. Togo is composed of 6 health

regions (from north to south: Savanes, Kara, Centrale, Plateaux, Maritime, Lomé-commune), and 40 health districts. In 2016, Togo had 1,224 health facilities, including 504 private health facilities, and 261 pharmaceutical facilities [2].

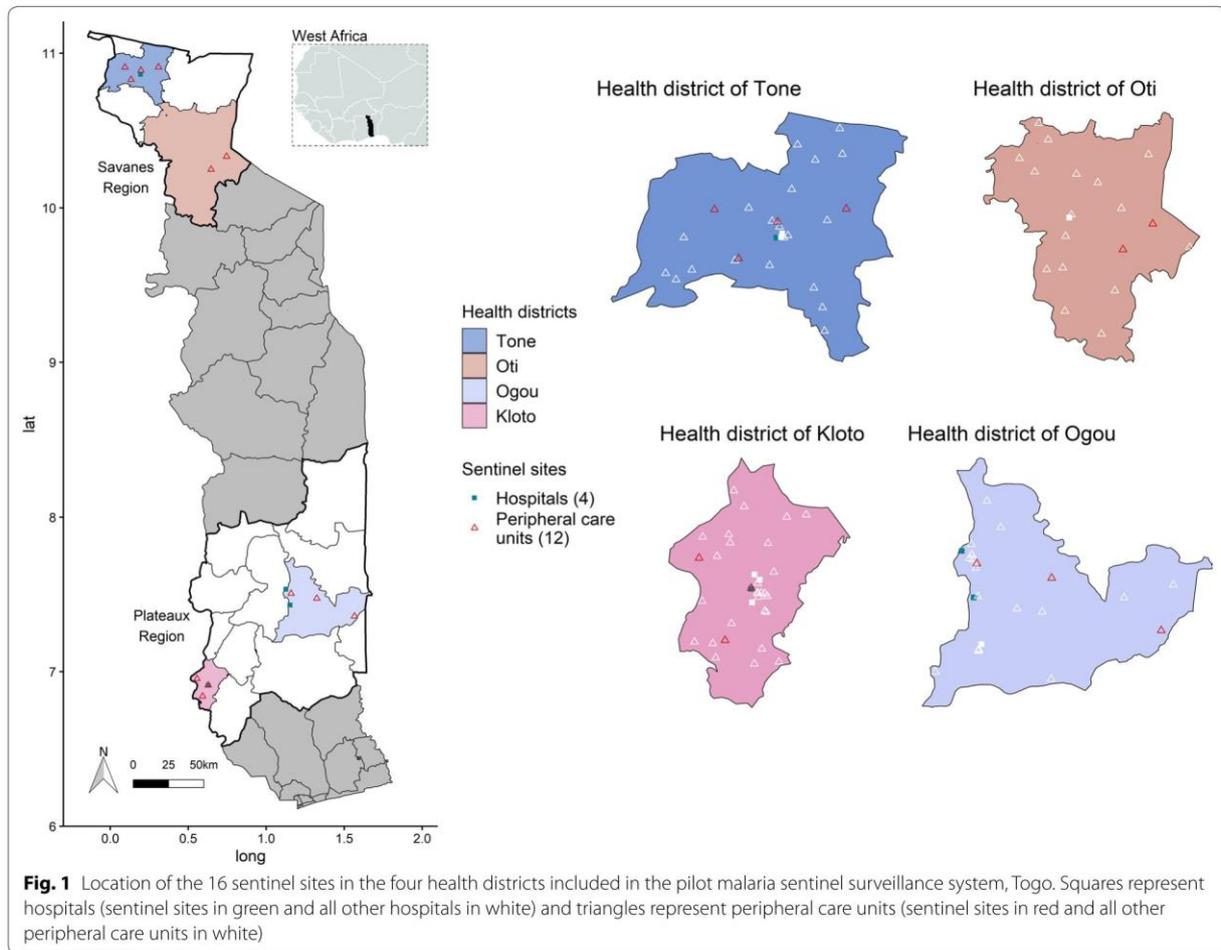
Selection of sentinel sites

Since July 2017, the National Malaria Control Programme, in collaboration with the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, has implemented a pilot study for malaria sentinel surveillance in 2 epidemiologically different health regions (the Savanes and Plateaux regions) and 4 health districts: 2 districts in each region (the Tone, Oti, Ogou, Kloto districts). Togo has a tropical climate characterized by a difference between north and south. The Savanes region is located in the north, where there is a long rainy season from May to October, while the Plateaux region is located in the south where there are 2 rainy seasons from March to July and in September and October [2]. In addition, the Savanes region benefits from specific malaria control activities such as the distribution of seasonal malaria chemoprevention in children under 5 years old, while the Plateaux region does not. Health districts and health facilities were also selected based on proven experience of district managers, site managers and health workers in malaria surveillance activities, and health facility accessibility. At the beginning of this project, 17 health facilities, then called sentinel sites, were included. However, a faith-based hospital in the Oti district, not accustomed to working with the National Malaria Control Programme, did not provide any data and was therefore excluded from data analysis. Of the 16 sentinel sites, there are 4 hospitals and 12 peripheral care units. Figure 1 represents the project area and the location of the sentinel sites in Togo.

Malaria case management in sentinel sites

Malaria case management in sentinel sites complies with the following national recommendations [5]:

1. All suspected cases of malaria should be tested by a diagnostic test (rapid diagnostic test (RDT) or microscopy).
2. All uncomplicated malaria cases should be treated with artemisinin-based combination therapies (ACT). Artemether-lumefantrine is recommended as first-line treatment, and artesunate-amodiaquine is recommended as a second-line treatment. Quinine is recommended for pregnant women in their first trimester. Prescribing and providing, free of charge, the recommended anti-malarial treatment or prescribing only the recommended anti-malarial treatment



to the patient is considered to be in accordance with national recommendations.

- All severe malaria cases detected in peripheral care units should be referred to a hospital. Injectable artesunate is recommended as a first-line treatment and injectable artemether is recommended as a second-line treatment. These recommendations apply to the pre-transfer as well. However, artesunate in suppository form is recommended as a first-line pre-transfer treatment in children under 5 years old.

Definition of indicators

A suspected malaria case was defined as a person presenting in a sentinel site with a temperature ≥ 37.5 °C or a history of fever in the previous 24 h. A tested case for malaria was defined as a suspected malaria case that received a diagnostic test, either by microscopy or by RDT. A confirmed malaria case was defined as tested case with a positive diagnostic test. According to WHO

guidelines, an uncomplicated malaria case was defined as a confirmed malaria case with no features of severe malaria. A severe malaria case was defined as a confirmed malaria case with one or more of the following criteria: impaired consciousness, prostration, multiple convulsions, acidosis, hypoglycaemia, severe malarial anaemia, renal impairment, jaundice, pulmonary oedema, significant bleeding, shock, hyperparasitaemia [12]. A malaria-related death was defined as a hospitalized confirmed malaria case that dies. Only hospitals recorded malaria-related deaths. Data completeness was defined as the percentage of entered forms on the online platform among the number of expected forms per week. Data promptness was defined as the percentage of entered forms on the online platform before Thursday of the following week among the number of expected forms per week. Stock shortage was defined as the number of days of disruption of RDTs, ACT, or artesunate or artemether injections in each sentinel site a given week.

Data collection

This malaria sentinel surveillance system provided weekly data on malaria morbidity and mortality for the following 3 target groups: <5-years-old children, ≥ 5-years-old children and adults (excluding pregnant women), and pregnant women. Primary data sources were consultation registers that included items such as temperature, symptoms, diagnosis, requested medical examinations, results and treatments. A standardized paper form was developed for weekly data collection in each sentinel site allowing the surveillance to start in July 2017.

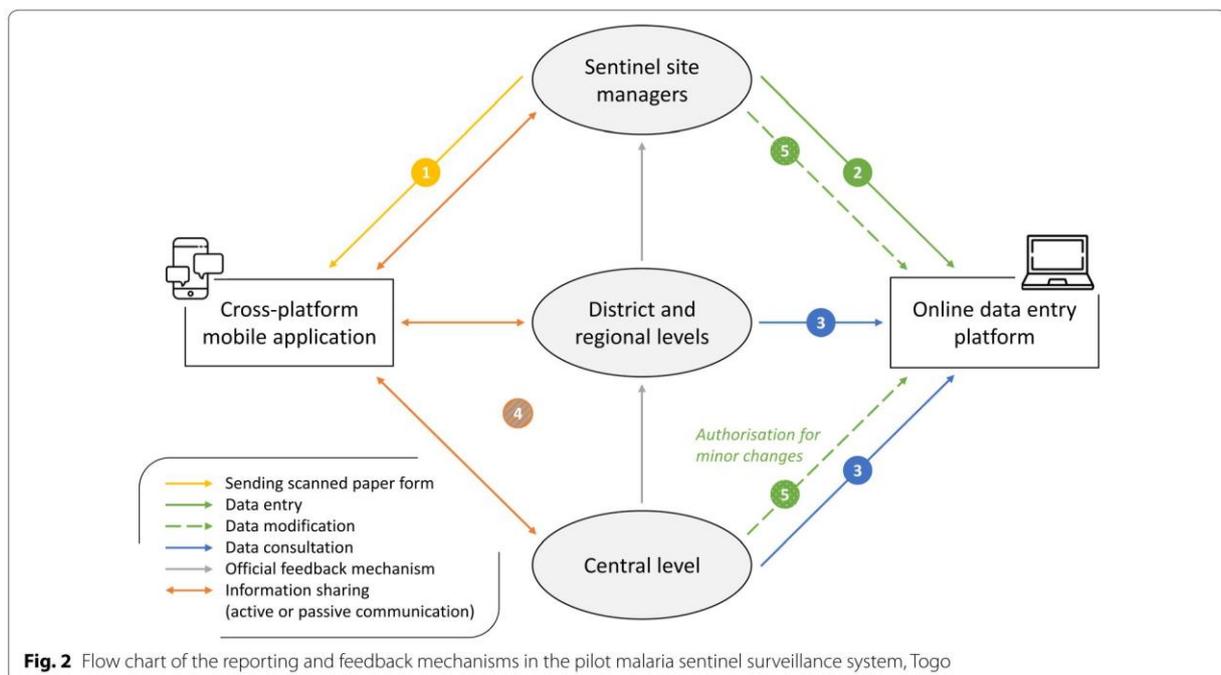
Data entry and data validation

An online data entry platform was set up and was operational in week 26, 2018. From this date, each site manager was able to enter the data prospectively through the online platform, while data prior to this date were entered retrospectively. Promptness was therefore calculated when the online data entry platform was set up. Input controls were integrated progressively into the online data entry platform to limit errors and aberrant data. Figure 2 describes the reporting and feedback mechanisms in the pilot malaria sentinel surveillance system. Each site manager shared the scanned paper forms on the cross-platform mobile application and entered the data on the online data entry platform. District, regional and central managers could consult the data entered. District managers checked the accuracy of data between the

consultation registers and the paper forms, while regional and central managers mainly checked the accuracy of data between the paper forms and the data entered. Site managers were contacted when data were aberrant or not entered. Two feedback mechanisms could then be used: the official feedback mechanism (by the direct hierarchic level) or the feedback mechanism through the cross-platform mobile application for rapid information sharing to all stakeholders. Data were corrected after checking the paper forms or the consultation registers by site managers. For minor changes, central managers could correct the data after informing the relevant sentinel sites. Data from July 2017 to March 2019 were monitored and validated.

Statistical analyses

Data from week 29, 2017 to week 13, 2019 were analysed. Temporal graphics were used to represent trends of indicators (in percentage or absolute number, on the y-axis) according to epidemiological weeks on the x-axis. Heat maps were used to map indicators (absolute number) according to epidemiological weeks on the x-axis and latitude of sentinel sites on the y-axis. The malaria sentinel surveillance system was described in terms of completeness and promptness of data, malaria case management, and stock shortage of inputs for malaria case management. The number of confirmed malaria cases and malaria-related deaths were shown both by target group



and in each sentinel site. All statistical analyses were performed using R software version 3.5.3 [13].

Results

Data completeness and promptness

All sites provided complete data (except at the beginning of the pilot study) but not in a timely manner (Fig. 3). The median weekly promptness was 50% (interquartile range (IQR): 44–51), ranging from a minimum of 13% to a maximum of 70%. The median time to entry the form was 4 days (IQR: 4–23, minimum 1 day, maximum 275 days). The country’s target for completeness and promptness of data is 100%.

Trends in confirmed malaria cases

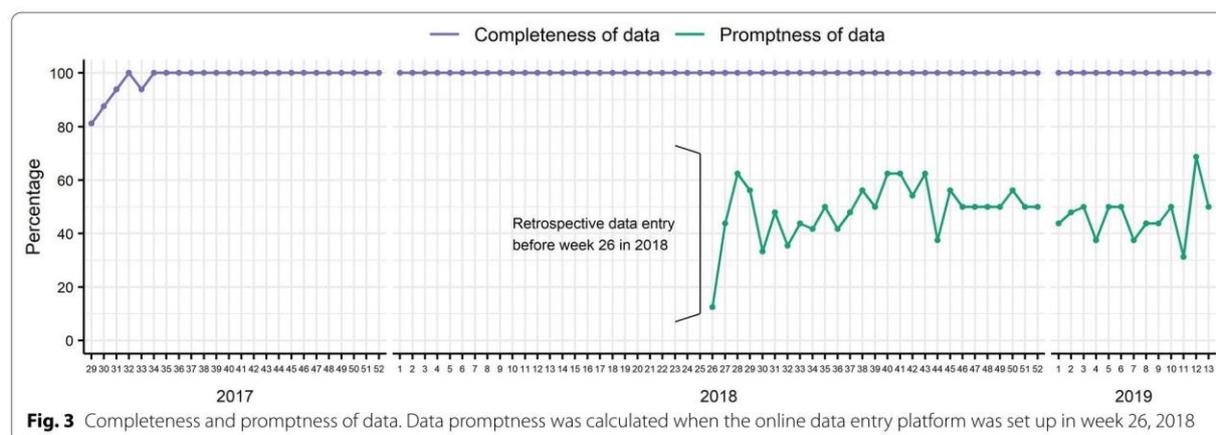
Figure 4 shows the evolution of confirmed malaria case number by target group and by sentinel site. The number of confirmed malaria cases increased during the rainy seasons both in children under 5 years old and in children over 5 years old and adults (Fig. 4a). The mean number of confirmed malaria cases in children under 5 years old was 260.2 cases per week (standard deviation (SD): 153.4) and varied from 50 to 726 cases. The mean number of confirmed malaria cases in children over 5 years old and adults was 405.6 cases per week (SD: 192.5) and varied from 119 to 900 cases. In pregnant women, the number of confirmed malaria cases remained constant over the period. The mean number of confirmed malaria cases in pregnant women was 48.8 cases per week (SD: 23.3) and varied from 14 to 113 cases. Figure 4b describes the heat map of confirmed malaria cases in each sentinel site. The Tone and Oti districts reported more confirmed malaria cases during the rainy seasons than the Ogou and Kloto districts.

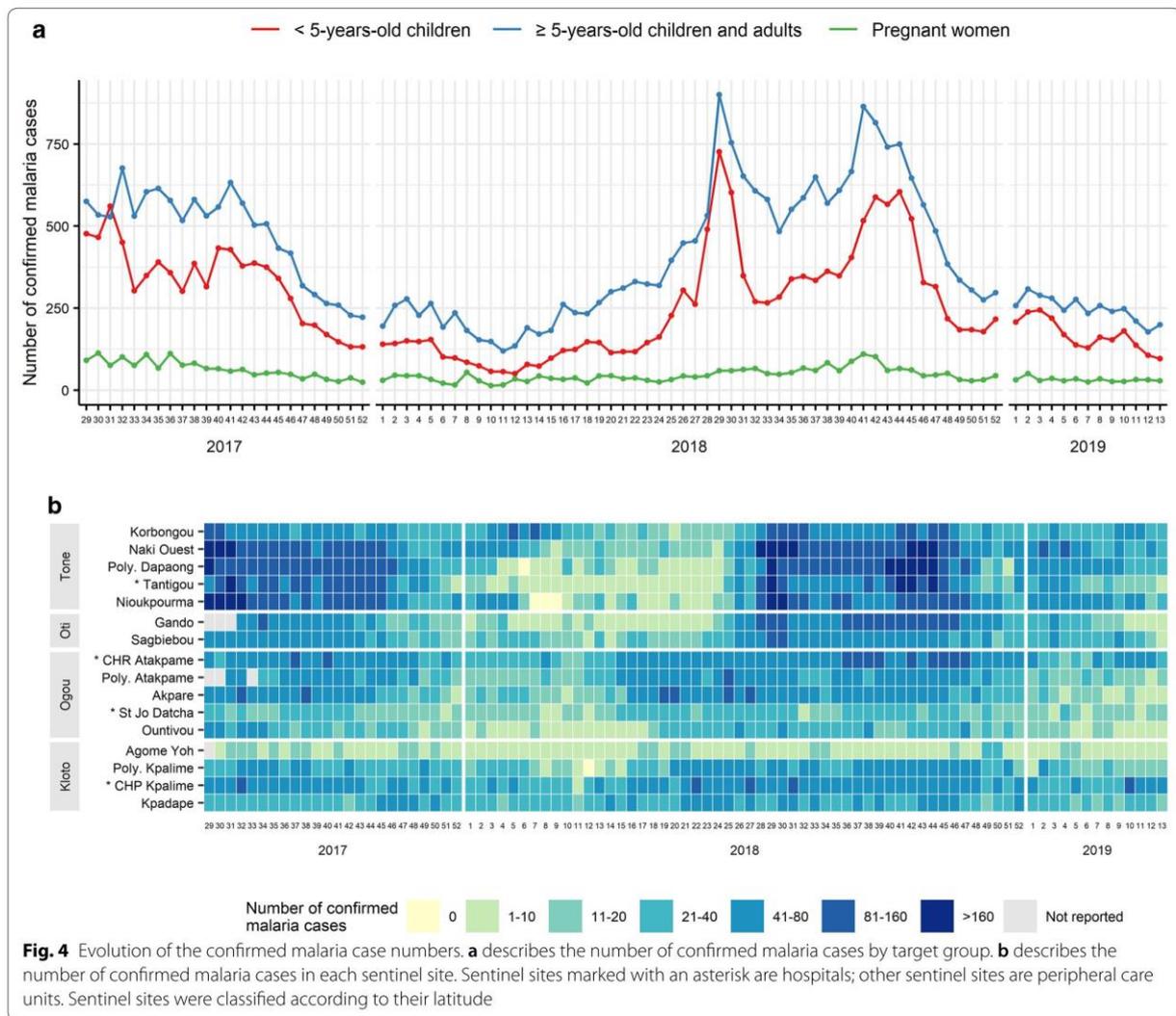
Figure 5 shows the evolution of malaria-related death number by target group and by sentinel site. Data on

malaria-related deaths were only collected in hospitals. Malaria-related deaths occurred mainly in children under 5 years old and increased during the rainy seasons (Fig. 5a). The mean number of malaria-related deaths in children under 5 years old was 3.2 deaths per week (SD: 2.4) and reached 12 deaths per week. The mean number of malaria-related deaths in children over 5 years old and adults was 0.7 deaths per week (SD: 1.0) and reached 5 deaths per week. As shown in Fig. 5a, malaria-related deaths among pregnant women were a rare occurrence (0.04 deaths per week on average; SD: 0.26). Figure 5b describes the heat map of malaria-related deaths in each hospital.

Compliance of malaria case management with national directives

The compliance of malaria case management with national directives is shown in Fig. 6. From week 29 in 2017 to week 13 in 2019, the mean percentage of tested cases for malaria among suspected malaria cases was 99.0% (SD: 2.9) (Fig. 6A). The percentage of tested cases decreased to 82.7% at the beginning of 2018 (week 5 to week 9) and fluctuated slightly at the end of 2018 (weeks 45, 49 and 51). The mean percentage of uncomplicated malaria cases handled in accordance with national guidelines was 99.4% (SD: 2.0) from week 29 in 2017 to week 13 in 2019. A decrease in this percentage was observed from week 38 to week 41 in 2017 (Fig. 6b). A slight fluctuation was observed from the second half of 2018 onwards. However, all other sites complied with national recommendations for the treatment of uncomplicated malaria cases. As shown in Fig. 6c, peripheral care units referred all severe malaria cases to a hospital during the study period analysed.





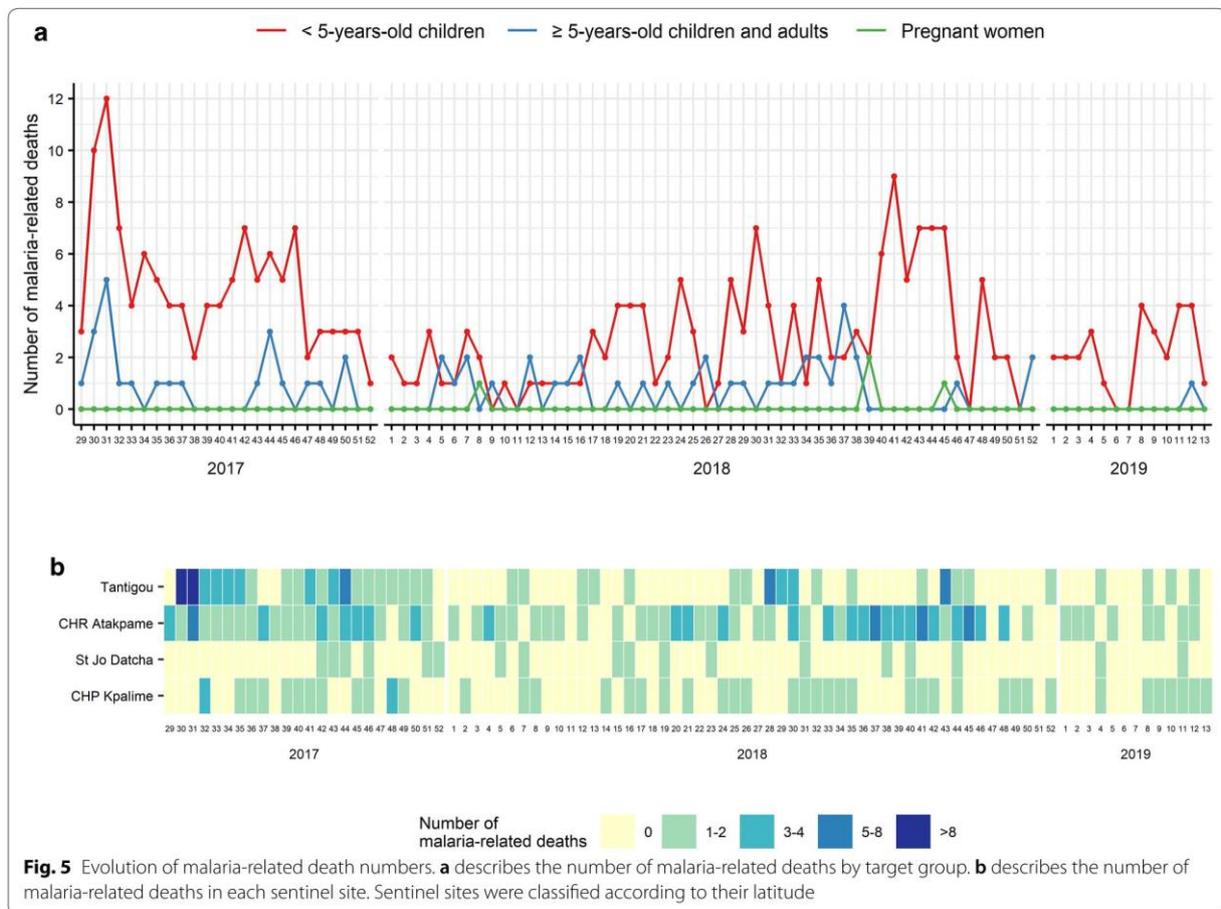
Stock shortage of inputs for malaria case management

Figure 7 shows the stock shortage of RDTs, ACT, injectable artesunate or artemether, used to manage malaria cases in sentinel sites. RDTs were out of stock in 4 sentinel sites at the beginning of 2018 and in 2 sentinel sites at the end of 2018 (Fig. 7a). All these sites were in the Tone district. The longest consecutive RDT stock shortage in a sentinel site was 10 weeks. Stock shortage was occurring for ACT, mostly in the Savanes region (Fig. 7b). The site that had the longest consecutive ACT stock shortage (8 weeks in 2018) was in the Plateaux region. Figure 7c shows that no hospital was out of stock of injectable artesunate or injectable artemether. Peripheral care units did not manage severe malaria cases but had a stock of injectable artemether to use when severe malaria cases

were referred. Two peripheral care units were out of stock during the study period analysed.

Discussion

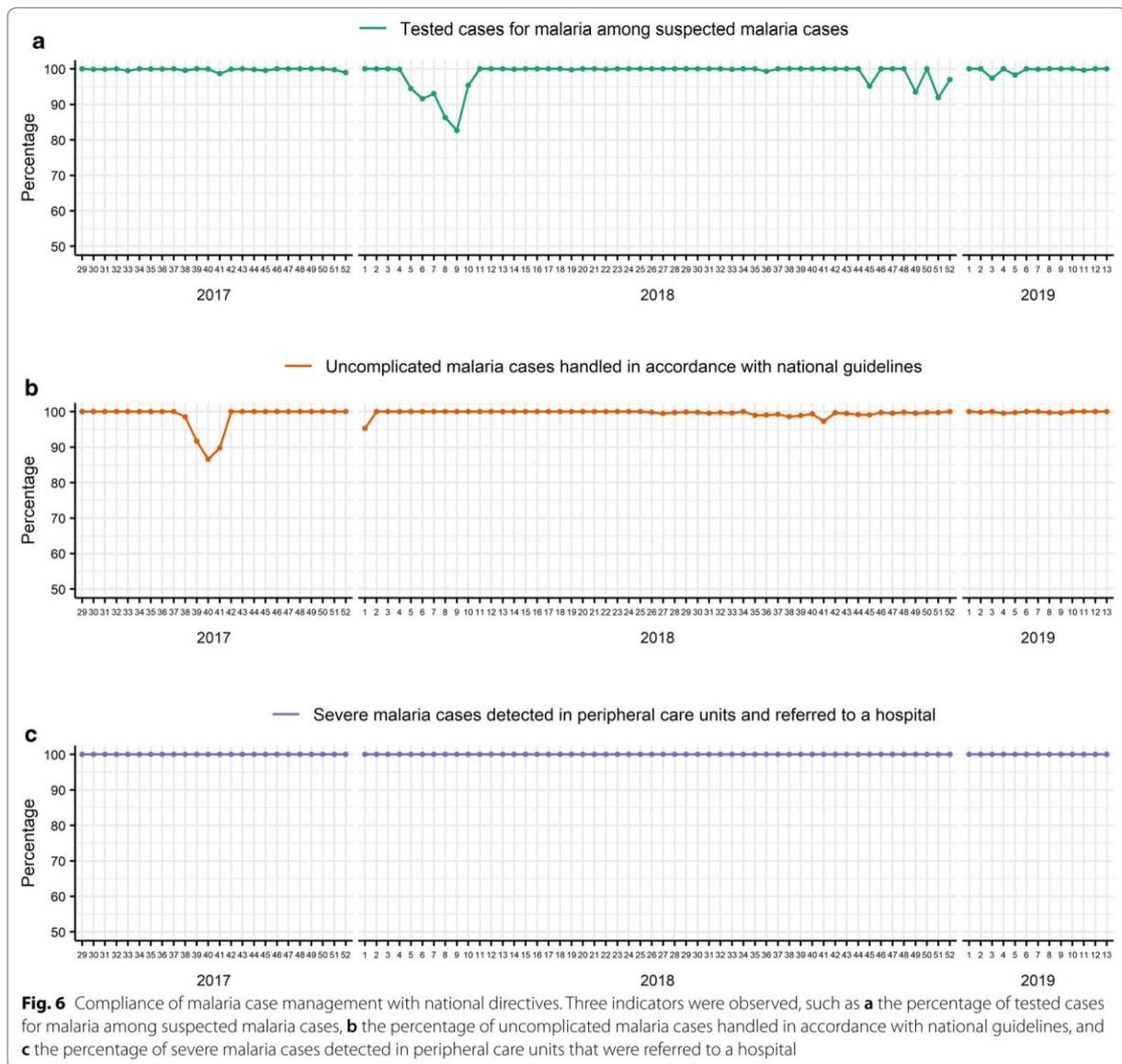
Togo uses a combination of strategies and interventions in order to control malaria. Malaria sentinel surveillance is a new tool, in pilot phase, implemented in July 2017. Only a few West African countries, such as Senegal, have experimented it. On the one hand, following evolution of malaria cases in real time enables the National Malaria Control Programme of Togo to take active and appropriate measures based on the collected data and to improve decision-making for the malaria response. On the other hand, retrospective analyses of sentinel surveillance data would make it possible to assess the effectiveness



of actions in the field and to adapt or correct them if necessary.

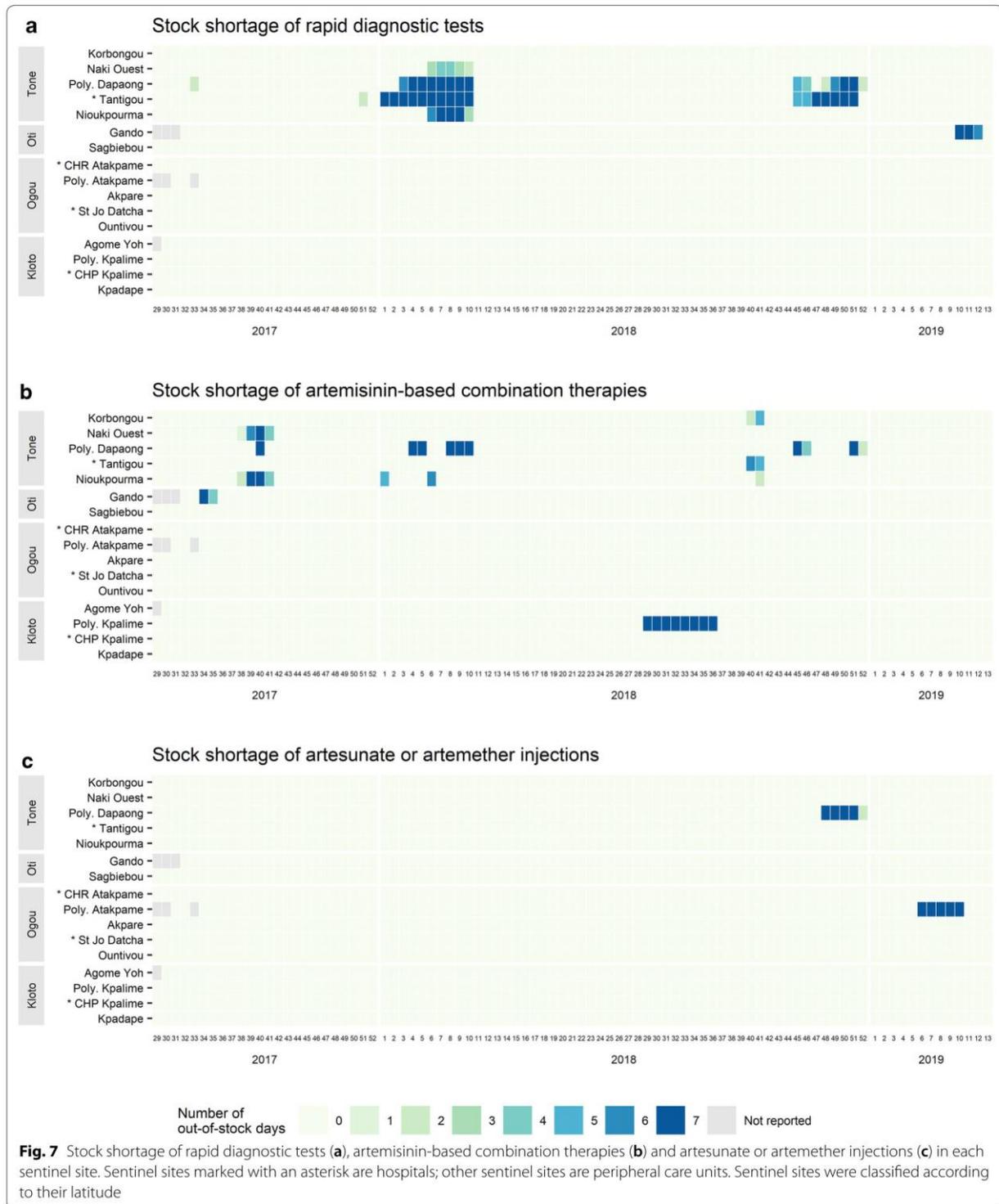
Since July 2017, Togo has set up a malaria sentinel surveillance system in 16 health facilities that provide weekly data on malaria morbidity and mortality. The first observation is that this sentinel surveillance system is operational and data completeness was excellent during the first 20 months of data collection. This surveillance system showed good performance in the management of malaria cases. The mean percentages of tested cases for malaria among suspected malaria cases, of uncomplicated malaria cases handled in accordance with national guidelines and of severe malaria cases detected in peripheral care units that were referred to a hospital were over 99%. Nevertheless, occasional fluctuations were observed (Fig. 6). At the beginning of 2018, 4 of the 5 sentinel sites in the Tone district were out of stock of RDTs (Fig. 7a), which explains the decrease in tested cases among suspected cases (Fig. 6a). Malaria diagnosis by microscopy was not available in all sentinel sites. From week 38 to week 41 in 2017, one sentinel site (Nioukpourma) was

out of stock of ACT and treated all confirmed malaria cases with quinine (Fig. 7b), leading to a decrease in the percentage of uncomplicated malaria cases handled in accordance with national guidelines (Fig. 6b). The slight fluctuation observed from the second half of 2018 onwards (Fig. 6b) was due to a sentinel site (Gando) located in a rural area and remote from a hospital that treated several uncomplicated malaria cases as severe malaria cases. Malaria case management is a key component of malaria surveillance to produce high quality data and to give an accurate picture of malaria in order to make decisions in malaria control activities. However, poor malaria case management should not be an impediment to the establishment of a surveillance system. Indeed, the implementation of a surveillance system helps to improve and maintain good malaria case management, as shown in a study in Uganda by Serwanga et al. In this study, the authors compared the first 3 months (at the end of 2006) with the last 3 months (at the beginning of 2010) of surveillance. Their results showed an increase in the percentage of tested patients



among patients with suspected malaria (from 39 to 97%, $p < 0.001$) and an increase in the percentage of patients with an appropriate decision to prescribe anti-malarial therapy (from 64 to 95%, $p < 0.001$) [14]. In this paper, the results showed that the number of confirmed malaria cases increased during the rainy seasons, both in children under 5 years old and in children over 5 years old and adults. Similar trends were observed with national routine data [3]. This result is consistent because the climatic conditions during the rainy seasons in Togo are favourable to the proliferation of mosquitoes and therefore to

the increase of malaria cases. This study also showed that malaria-related deaths occurred mainly in children under 5 years old, as reported in the 2018 report of the National Malaria Control Programme [3] and the previous reports. Overall, the sentinel surveillance system provided similar epidemiological information that the routine monitoring system. Regarding reporting and feedback mechanisms, only hierarchical mechanism was initially foreseen. The use of a cross-platform mobile application was necessary to meet the need for rapid information sharing. Both mechanisms were used and complemented each other.



This sentinel surveillance system needs to be improved in order to achieve its primary objective. Firstly, supply should not be disrupted in the sentinel sites and should be exemplary in malaria case management from diagnosis to treatment. Secondly, promptness of data is a key component of a dynamic surveillance system [15]. Data were available in time on the paper forms but were entered with delay on the online platform. Although the sentinel sites received money on their mobile phone to connect to the internet, not all sites had a good network, especially in rural areas. Some sentinel site managers had to go to the nearest city to get internet access. Some enhancements to the data entry platform may be possible to overcome this problem, such as offline data entry and synchronization of data according to availability of the internet. Other countries have used mobile phone technology to improve data timeliness [16, 17]. Data visualisation by health facility staff, as well as at all levels of the malaria sentinel surveillance system, is one way to improve the timeliness of data, as shown by Chisha et al. in Zambia. Clinic staff had the ability to examine malaria trends in their clinic or in other clinics through a dashboard available on an online platform [18]. In Togo, data are described graphically on the online data entry platform, but it seems to be little used and the proposed graphics need to be improved. Thirdly, data monitoring should be carried out on a regular basis. Written and standardized procedures in data monitoring are required, including inspection visits to sentinel sites. Fourth, the surveillance system must continue to provide data despite the turnover of health workers. Training and retraining of site managers is a key point to ensure the availability of quality data in a timely manner. The evaluation of the malaria surveillance system in Kano State, Nigeria, showed that data quality was improved through integrated supportive supervision and on-the-job training [19]. Fifth, the sample of sentinel sites must be such as to ensure that the data collected are nationally representative. The inclusion of new health facilities will need to take this into account. Priority will be given to public health facilities or private health facilities that are accustomed to working with the National Malaria Control Programme in order to ensure data reporting. The integration of private sector into surveillance systems is a major issue in achieving adequate surveillance coverage [20]. However, it is identified as one of the main gaps in the assessment of surveillance systems [21]. Finally, only 2 attributes of surveillance system were assessed in this article, namely completeness and promptness of data. A thorough evaluation would be beneficial to improve this malaria sentinel surveillance system. For example, the CDC Updated Guidelines for evaluating public health surveillance systems suggested other indicators such as

usefulness, simplicity, flexibility, acceptability, sensitivity, predictive value positive, representativeness and stability [22].

This is the first study since the implementation of the sentinel surveillance intervention in Togo. Articles describing the establishment of malaria surveillance systems in sub-Saharan African countries are scarce in the literature. A study published in 2014 by Yukich et al. described the implementation of a malaria sentinel surveillance system in 10 sentinel sites in Oromia Regional State, Ethiopia and discussed lessons learned [17]. The challenges identified are similar to those observed in this article such as the timeliness of data and the generalization of the system to achieve the objectives of reducing malaria morbidity and mortality in the country. This intervention is not sufficiently widespread to provide clear impact in malaria-endemic countries. Many countries have a malaria surveillance system, similar to the routine data collection system in Togo, but they do not make sufficient use of the data collected to make decisions [21]. Togo is one of the few West African countries to experiment this approach, and, as well as other West African countries, needs to be encouraged and supported by technical and financial partners.

Conclusions

Surveillance is one of the essential pillars recommended by the WHO to all countries affected by malaria. In Togo, the malaria surveillance system, through the results of this study, is promising and can become a decision support tool to guide the malaria response. For the moment, it essentially allows real-time notification of malaria cases in the sentinel sites. Efforts are needed to make it more dynamic and efficient and avoid it becoming a duplication of the routine data collection system in place in the country for decades. This new system needs to be strengthened to bring real gain to the fight against malaria in Togo.

Abbreviations

ACT: Artemisinin-based combination therapies; IQR: Interquartile range; RDT: Rapid diagnostic test; SD: Standard deviation; WHO: World Health Organization; 95% CI: 95% Confidence interval.

Acknowledgements

We thank the staff of the 16 sentinel sites for their contribution to data collection. We are grateful to all the stakeholders who participated in the implementation of this malaria surveillance system in Togo.

Authors' contributions

TAB, TA, TT contributed to the development and implementation of the malaria sentinel surveillance system and provided access to the data. AT, TAB and NV designed this study. AT and NV analysed the data. AT, TAB and NV wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This pilot study was planned as a part of the National Malaria Control Programme activities and was included in the New Funding Model 1 (2015–2017) and 2 (2018–2020) of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. EPIMOD company provided human resources support (AT) as part of its internal research and development program.

Availability of data and materials

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

This pilot study was approved and authorized by the Ministry of Health and Public Hygiene of Togo. Individual data were not collected.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹ Epidemiology and Modelling in Infectious Diseases (EPIMOD), Dompierre-sur-Veyle, France. ² Programme National de Lutte Contre Le Paludisme (PNLP), Lomé, Togo.

Received: 21 May 2020 Accepted: 30 August 2020

Published online: 09 September 2020

References

- WHO. World malaria report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. Annuaire des statistiques sanitaires du Togo, année 2016. 2017. <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-10/Principaux%2520indicateurs%2520de%2520ant%C3%A9%25202016.pdf>. Accessed 9 Sept 2019.
- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Rapport annuel 2018. Lomé; 2019.
- WHO. Malaria in children under five. https://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/children/en/. Accessed 10 Sept 2019.
- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Plan stratégique national de lutte contre le paludisme 2017–2022. Lomé, 2018.
- WHO. Global technical strategy for malaria, 2016–2030. Geneva: World Health Organization, 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176712/1/9789241564991_eng.pdf?ua=1. Accessed 10 Sept 2019
- Landier J, Rebaudet S, Piarroux R, Gaudart J. Spatiotemporal analysis of malaria for new sustainable control strategies. *BMC Med*. 2018;16:226.
- Nkumama IN, O'Meara WP, Osier FHA. Changes in malaria epidemiology in Africa and new challenges for elimination. *Trends Parasitol*. 2017;33:128–40.
- Programme National de Lutte contre le Paludisme. Document stratégique de la mise en place de réseaux de surveillance du paludisme au Togo. Lomé, 2017.
- Central Intelligence Agency. The World Factbook: Togo. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/to.html>. Accessed 30 Jan 2020.
- World Bank. Data, population, total—Togo. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?locations=TG&view=chart>. Accessed 31 Jan 2020.
- WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria, 3rd edn. Geneva: World Health Organization; 2015.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019. <https://www.r-project.org/>. Accessed 30 Jun 2020.
- Sserwanga A, Harris JC, Kigozi R, Menon M, Bukirwa H, Gasasira A, et al. Improved malaria case management through the implementation of a health facility-based sentinel site surveillance system in Uganda. *PLoS ONE*. 2011;6:e16316.
- WHO. Malaria surveillance, monitoring & evaluation: a reference manual. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Baloyi RE, Shandukani MB, Grafty R, Misiani E, Mayet N, Mabunda E, et al. Evaluating a 24-h mobile reporting system for malaria notifications in comparison with a paper-based system in South Africa, 2015. *Malar J*. 2018;17:308.
- Yukich JO, Butts J, Miles M, Berhane Y, Nahusenay H, Malone JL, et al. A description of malaria sentinel surveillance: a case study in Oromia Regional State. *Ethiopia Malar J*. 2014;13:88.
- Chisha Z, Larsen DA, Burns M, Miller JM, Chirwa J, Mbwili C, et al. Enhanced surveillance and data feedback loop associated with improved malaria data in Lusaka. *Zambia Malar J*. 2015;14:222.
- Visa TI, Ajumobi O, Bamgboye E, Ajayi I, Nguku P. Evaluation of malaria surveillance system in Kano State, Nigeria, 2013–2016. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:15.
- Bennett A, Avanceña ALV, Wegbreit J, Cotter C, Roberts K, Gosling R. Engaging the private sector in malaria surveillance: a review of strategies and recommendations for elimination settings. *Malar J*. 2017;16:252.
- Lourenço C, Tatem AJ, Atkinson PM, Cohen JM, Pindolia D, Bhavnani D, et al. Strengthening surveillance systems for malaria elimination: a global landscaping of system performance, 2015–2017. *Malar J*. 2019;18:315.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR*. 2001;50(RR-13).

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



5.5 Contribution personnelle et valorisation de ce travail

En notre qualité de Point Focal (PF) du projet « *mise en place de sites sentinelles de surveillance du paludisme au Togo* », nous avons participé activement à la phase d'élaboration du protocole, à la phase de sa mise en œuvre de terrain et à la phase de la rédaction de cet article.

L'objectif général de ce projet était de documenter la surveillance épidémiologique du paludisme à travers les sites sentinelles en appréciant la faisabilité et en formulant des recommandations pour l'améliorer. Les sites participants seront éventuellement augmentés si et seulement si les résultats pilotes s'avèrent concluants.

Le processus de mise en place des sites sentinelles au Togo a débuté en 2016 avec une démarche combinant une analyse documentaire sur le sujet et des entretiens avec des décideurs et des personnes ressources du Ministère de la Santé et d'autres partenaires comme l'OMS et le Fonds mondial de lutte contre le VIH/SIDA, la Tuberculose et le Paludisme.

Plusieurs étapes se sont succédées et, à chaque phase, plusieurs rôles et responsabilités nous ont été confiés. Sans exhaustivité, nous pouvons évoquer les missions suivantes :

- Élaboration des termes de référence (TDRs) présentant les grands axes du projet ;
- Élaboration des termes de référence (TDR) pour le recrutement d'un Consultant International pour appuyer le processus de mise en place des sites sentinelles au Togo. Ces TDRs ont abouti au choix du Pr Ibrahima SECK de l'Université Cheick Anta Diop (Dakar, Sénégal) ;
- Élaboration du chronogramme de déroulement des différentes activités ;
- Élaboration du document stratégique quinquennal 2017-2022 de mise en œuvre des sites sentinelles ;
- Atelier de prospection et d'identification des zones et des sites érigés en sites sentinelles de surveillance du paludisme. À la sortie de cet atelier, deux zones ont été choisies : une dans la région des Savanes où la CPS a été mise en œuvre et une autre dans la région des Plateaux non éligible à la CPS. Dans chacune de ces deux régions, deux districts sanitaires avec des centres de santé ont été identifiés pour être sites sentinelles (soit 17 Formations sanitaires au total);
- Atelier de validation du document stratégique Site sentinelle;
- Atelier définissant le cadre d'organisation et de fonctionnement global des sites sentinelles :
 - Cadre des activités à mener sur les sites sentinelles ;
 - Cadre des rôles et responsabilités des acteurs sites sentinelles
 - Cadre de formation et de renforcement des capacités à gérer les sites sentinelles ;
 - Cadre des objectifs et des résultats attendus ;
 - Équipements, matériaux et outils de gestion des sites sentinelles ;
 - Méthodes de collecte, de traitement et d'analyse des informations issues des sites sentinelles ;
 - Définition de la périodicité de transmission des données ;
 - Définition du circuit de transmission des données ;
 - Cadre de suivi-évaluation et audit de la qualité des données des activités sites sentinelles ;
 - Cadre de coordination, de prise de décisions et de retro-information
- Atelier d'élaboration du budget alloué aux sites sentinelles ;
- Atelier de formation des formateurs des acteurs sites sentinelles ;
- Atelier de lancement officiel de mise en place des sites sentinelles, le 1^{er} juillet 2017 ;
- Atelier d'évaluation à mi-parcours du projet ;

- Visites régulières de terrain pour s’assurer du bon fonctionnement des sites ;
- Centralisation des données collectées en ligne et via un système de transmission par le réseau social WhatsApp auprès du point focal site sentinelle. Ce sont ces données de surveillance qui ont été analysées dans le cadre de la rédaction de cet article.

Pour lancer les travaux de mise en place des sites sentinelles au Togo nous avons, dans un premier temps, écrit et soumis un résumé du projet pilote. Ce résumé a été accepté à la 11^{ème} Conférence Francophone d’Épidémiologie Clinique (EPICLIN, 2017) et aux 24^{èmes} Journées des Statisticiens du Centre de Lutte contre le Cancer qui se sont déroulées du 17 au 19 mai 2017 à Saint-Étienne (France). Le résumé a été publié dans la Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique (82).

Ce premier travail a permis de consolider l’idée et les bases de ce projet *surveillance sentinelle du paludisme au Togo* et a considérablement aidé au moment de l’élaboration de l’article publié dans *Malaria Journal* (81).

Concernant les travaux directement liés à cet article, nous avons participé à la recherche documentaire au niveau national, aux différents échanges à tous les niveaux (méthodologie, résultats, discussion) et à la lecture du manuscrit final avant sa soumission.

5.6 Discussion complémentaire à ce travail

La mise en place des sites sentinelles de surveillance du paludisme au Togo fut un travail qui a nécessité du temps et beaucoup d’implications. La création des sites sentinelles était une première expérience pour le Togo qui n’avait aucun support méthodologique préexistant. C’est l’expérience réussie du Sénégal sur la mise en place des sites sentinelles de surveillance du paludisme qui a convaincu le PNLP Togo de mettre en place, à son tour, une surveillance sentinelle du paludisme (83). S’inspirant de l’expérience du Sénégal, tout a été fait de façon précise pour que le dispositif puisse fonctionner. Ce projet a nécessité les moyens financiers, techniques et matériels de plusieurs partenaires, dont le Fonds mondial et l’OMS.

L’essentiel pour cette surveillance sentinelle togolaise consiste à collecter et à transmettre des données du paludisme de façon hebdomadaire pour alimenter la prise de la décision qui doit se comprendre, non comme un acte ponctuel ou isolé, mais comme un processus d’élaboration et de mise en œuvre d’une action planifiée.

Ce processus devait donc être abordé non comme un problème mais comme une opportunité de modifier le cours des événements. Les informations fournies par la surveillance sentinelle doit être quantitative et qualitative pour éclairer les décisions.

Ce dispositif date de moins de de 3 ans et, comme tout dispositif, est appelé à évoluer pour tenir compte des paramètres qui ont fonctionné et des déterminants qui n’ont pas fonctionné pour faire des réajustements afin que cette surveillance sentinelle se pérennise et devienne plus efficace.

5.6.1 Succès

- Les sites ont pu être mis en place avec les moyens disponibles et avec beaucoup de volonté et de concertations ;
- La coordination et la concertation entre les acteurs a été permanente tout au long du processus ;
- Les sites ont été accompagnés par le PNLP et divers partenaires en matière de formation, de recyclage, de motivation et de valorisation ;
- Les sites ont bénéficié d’une bonne organisation institutionnelle et du niveau central.

5.6.2 Les principales insuffisances

- La surveillance sentinelle rencontre encore des difficultés pour définir clairement le seuil épidémique ou pour déterminer le seuil d'alerte ;
- Le dispositif ne prend en compte qu'une répartition partielle des zones et des sites, ce qui n'est pas représentatif de l'ensemble du pays ;
- L'implication prépondérante du niveau central semble importante. Une meilleure appropriation des niveaux décentralisés est nécessaire et impérative ;
- La fragilité du système de suivi-évaluation : absence de revues trimestrielles ou semestrielles, insuffisance des visites de terrain pour le suivi et la supervision ;
- Des difficultés logistiques (rupture de stocks, intrants, insuffisance de logistique mobilier) ;
- La faible approche inclusive : la prise en compte des points de vue de tous les acteurs, même ceux étrangers au système de santé (météorologistes, botanistes, anthropologues, écologistes).

5.6.3 Nos principales recommandations

Les recommandations ci-dessous, ont été formulées à la suite de l'analyse des résultats de cette étude. Elles sont classées dans un tableau et s'adressent à des personnes ou à des institutions ciblées selon leur urgence de prise en compte (court, moyen ou long terme).

Tableau 4 – Recommandations pour améliorer le fonctionnement des sites sentinelles

Institutions	Recommandations à court terme	Recommandations à moyen ou à long terme
MSPS	<p>Renforcer la collaboration technique et opérationnelle entre le PNLP et les structures intermédiaires de mise en œuvre des sites sentinelles</p> <p>Assurer une certaine stabilité du personnel dans les sites sentinelles pour une bonne continuité du service</p>	<p>Intégrer la surveillance du paludisme dans le système global de surveillance et de riposte aux épidémies (SIMR)</p> <p>Mobiliser des ressources financières domestiques pour le financement des sites sentinelles, qui ne doivent pas dépendre exclusivement de l'apport des partenaires.</p>
PNLP	<p>Responsabiliser davantage les acteurs impliqués dans la gestion des sites sentinelles et dans l'appropriation de cette stratégie.</p> <p>Renforcer le suivi de cette stratégie site sentinelle à tous les niveaux en multipliant les visites de terrain, les missions de supervision, la formation continue des agents responsables et la préparation de revues trimestrielles ou semestrielles.</p> <p>Assurer la disponibilité permanente des intrants dans les sites sentinelles de lutte contre le paludisme pour éviter des ruptures.</p> <p>Renforcer le contrôle de qualité des données.</p> <p>Assurer la maintenance des outils et des équipements sites sentinelles dans les formations sanitaires</p>	<p>Intégrer l'ensemble du personnel du site de surveillance dans le renforcement des capacités (sages-femmes, accoucheuses, matrones) pour assurer une bonne suppléance en cas d'absence de l'Infirmier Chef de poste</p> <p>Aller progressivement en implémentant les sites sentinelles dans tous les districts du pays pour assurer une meilleure représentativité</p> <p>Élaborer un plan de riposte à l'épidémie de paludisme intégrant une définition claire du seuil d'alerte et du seuil d'épidémie palustre dans les sites sentinelles</p> <p>Valoriser l'expérience togolaise en matière de surveillance sentinelle du paludisme avec d'autres pays d'Afrique et du monde.</p> <p>Valoriser l'expérience togolaise en matière de mise en œuvre de sites sentinelles par des publications scientifiques</p>
DRS	<p>Veiller au bon fonctionnement des sites sentinelles dans les régions</p> <p>Assurer un appui technique continu aux sites sentinelles dans les régions (visites de terrain, supervision, formation continue, coordination)</p>	
DS	<p>S'impliquer davantage dans l'activité de surveillance sentinelle du paludisme, en particulier, au niveau de la supervision et de la gestion des données</p> <p>Veiller à une bonne transition en cas de remplacement d'un responsable Chef de poste dans un site sentinelle</p> <p>Assurer une bonne transmission des données sites sentinelles</p> <p>Améliorer l'archivage et la conservation des données de surveillance sentinelle au niveau des sites.</p>	<p>Assurer la formation continue d'un éventuel nouveau responsable chef de poste sur les sites en cas d'affectation</p> <p>Travailler à l'implication des communautés dans la surveillance sentinelle du paludisme.</p>

5.6.4 Que retenir ?

La surveillance du paludisme est un pilier essentiel recommandé par l’OMS à tous les pays concernés par le défi d’en finir avec le paludisme.

Depuis juillet 2017, le Togo a intégré la surveillance sentinelle à ses stratégies de lutte contre le paludisme.

Les premiers résultats rapportés dans *Malaria Journal* sont prometteurs et mettent en avant le rôle des acteurs de terrain dans la réussite de ce projet.

Ceci témoigne de l’intérêt accordé à l’expérience du Togo par les responsables des PNLPs de la sous-région en matière de mise en place de sites sentinelles de surveillance du paludisme.

En effet, l’expérience togolaise a motivé la visite d’une délégation du PNLP Tchad en avril 2021. L’objectif de cette visite était de s’informer et de bénéficier du savoir-faire togolais en matière de pilotage de sites sentinelles de surveillance du paludisme.

Si ce système de surveillance prend en compte toutes les recommandations ici formulées, il peut devenir un vrai outil pour éclairer la prise de décision et un outil de soutien pour guider la riposte au paludisme.

Pour le moment, c’est un système qui permet essentiellement la notification en temps réel des cas de paludisme dans les sites sentinelles.

Des efforts sont nécessaires pour le rendre plus dynamique et efficace et éviter qu’il ne devienne une duplication du système de collecte de données de routine déjà en place dans le pays depuis des décennies. Ce nouveau système nécessite d’être renforcé pour apporter un réel soutien à la lutte contre paludisme au Togo.

6 Discussion Générale

6.1 Synthèse des résultats

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue au Togo. Il est au 1^{er} rang des préoccupations du Ministère de la Santé du Togo. Il est responsable de dommages directs et constitue un frein au développement car ses impacts sont non seulement sanitaires (taux d'occupation des lits d'hospitalisation élevé, nombre de personnels soignants dédiés à la prise en charge, etc.), mais aussi socioéconomiques (absentéisme des patients sur leurs lieux de travail, manque à gagner pour les familles et les entreprises, décès, coûts des funérailles, coûts de la prise en charge, etc...).

L'intérêt global de cette thèse était double. D'abord, il s'agissait de faire un état des lieux des efforts de lutte du PNLN depuis sa création en 1956 en analysant certaines stratégies ou interventions déployées pour en finir avec le paludisme. D'autre part, il s'agissait de donner une visibilité aux travaux du PNLN à travers des publications scientifiques dans des revues internationales.

Les axes ou les thématiques abordés dans cette thèse ont été structurés autour des 3 piliers de l'OMS et rapportés dans la STM.

Dans la première partie de nos travaux (Axe I), nous avons décrit les tendances de morbidité et de mortalité du paludisme au Togo de 2008 à 2017. Nous avons trouvé que, globalement, les cas de paludisme augmentaient au fil du temps alors que les décès dus au paludisme avaient plutôt tendance à diminuer, traduisant une certaine qualité de détection du système de soins togolais. D'autres facteurs ont pu également participer à ces variations que nous n'avons pas entièrement explorées. Il est important de maintenir cette tendance avec la survenue de la pandémie Covid 19 qui a entraîné une baisse de la fréquentation globale de l'accès aux soins au Togo. L'espoir de réussir un jour le pari d'élimination sera possible si les efforts se poursuivent et se renforcent.

Dans la deuxième partie (Axe II), nous avons évalué l'impact de la mise en œuvre de l'intervention de "Chimio-prévention du paludisme saisonnier" chez les enfants âgés de 3 à 59 mois de 2013 à 2020 dans 3 régions éligibles selon les recommandations de l'OMS. Nous avons trouvé que La CPS a considérablement réduit les cas de paludisme chez les enfants de moins de cinq ans dans les zones d'étude avec des couvertures particulièrement élevées et très peu d'effets secondaires.

Enfin, dans la troisième partie (Axe III), considérant l'un des points faibles du cadre de performances du PNLN (à savoir, l'absence d'une stratégie rigoureuse de surveillance du paludisme), nous avons examiné les premiers pas du PNLN en matière de mise en œuvre d'un système de surveillance sentinelle du paludisme. Nous avons trouvé que les sites sentinelles rapportaient des données complètes et que, globalement, la gestion des intrants antipaludiques ainsi que les soins offerts sur les sites conformément aux directives de prise en charge en vigueur au Togo étaient conformes. On retiendra que les indicateurs mesurés sur les sites sentinelles permettent au PNLN de suivre l'évolution des tendances en temps réel pour une riposte rapide au niveau opérationnel et aux autres niveaux.

Somme toute, les résultats de ces travaux soulignent la nécessité de continuer à soutenir les efforts du Programme National de Lutte contre le Paludisme dans la mise en œuvre de ses différentes activités visant à éliminer le paludisme au Togo.

6.2 Force & Limites

L'une des forces de ce travail est d'avoir pu analyser des informations de routine du PNLN (AXE I, AXE II) datant de plusieurs années. Il s'agissait de diverses informations sur le paludisme collectées par la

quasi-totalité des formations sanitaires participant à la lutte antipaludique au Togo. Ces données bien que régulièrement collectées et disponibles aux niveaux administratifs les plus bas et bien que reflétant idéalement les activités mises en œuvre et donc justifiant de rapports fréquents, ne sont généralement pas bien organisées et harmonisées. Mais grâce à l'utilisation de méthodes statistiques adaptées nous avons pu apurer ces données pour les rendre exploitables.

Cependant, malgré les avantages liés à l'utilisation de ces données de routine, il faut souligner qu'elles comportent des insuffisances. En effet, comme dans toutes les études rétrospectives, il existe plusieurs sources de biais potentiels liés aux sources de ces données. Elles peuvent notamment être affectées par des biais de rappel. Ces données sont parfois source de difficultés pour déterminer avec exactitude le dénominateur (les populations à risque) pour l'estimation des indicateurs de couverture. Souvent, avec ces données, les indicateurs sont définis de façon centralisée par le PNLP et ne peuvent pas être facilement modifiés pour répondre à de nouvelles questions. La qualité et l'exhaustivité des rapports varient fréquemment et souvent ne couvrent que les structures étatiques ou publiques. Il est aussi habituel de se retrouver confronté au risque de double-comptage, à la fois au sein et entre les établissements.

Une autre grande force de ce travail a été l'analyse de la totalité des données de la CPS, ce qui n'avait jamais été fait auparavant, ainsi que le pari de réussir l'instauration d'une surveillance sentinelle du paludisme au Togo.

Parlant de la surveillance sentinelle mise en place au Togo, elle a concerné un nombre réduit de 17 formations sanitaires sur un total de 944, soit 1,8%, appelées sites sentinelles. Ces sites sentinelles sont sélectionnés sur la base de critères bien définis pour la collecte des données spécifiques. Le nombre limité de sites n'est pas représentatif de toutes les formations sanitaires et les patients ne sont pas nécessairement représentatifs de la population. Ainsi, les données et nos résultats (Axe III) ne sont pas généralisables. Pour assurer une bonne qualité de données issues de la surveillance sentinelle, des supervisions fréquentes sur les sites sont requises. La tenue de registres peut être une lourde charge pour le responsable du site sentinelle, il faudra en tenir compte lors de la planification des activités toujours dans l'optique d'assurer une bonne qualité des rapports émis.

Néanmoins, les résultats obtenus grâce aux données de cette expérience pilote sont rassurants et ont abouti à des réflexions plus poussées puisqu'il est envisagé aujourd'hui d'étendre ce projet à d'autres districts. Il était donc nécessaire pour nous, pour le PNLP et pour le ministère de la santé de valoriser ces données ainsi que les efforts des acteurs de terrain.

6.3 Opinions sur les efforts de lutte au Togo

En tant qu'acteur du PNLP et auteur de ce travail de thèse, quelles opinions pouvons-nous avoir par rapport à l'effort de lutte contre le paludisme au Togo ?

Au regard des progrès accomplis par le PNLP par rapport aux résultats attendus et qui sont transcrits dans les différents plans stratégiques élaborés depuis les années 2000 pour en finir avec le paludisme, le Togo peut être considéré comme un pays en phase de contrôle du paludisme. C'est dire combien le chemin est encore long pour parvenir à l'objectif d'élimination espéré pour l'année 2030.

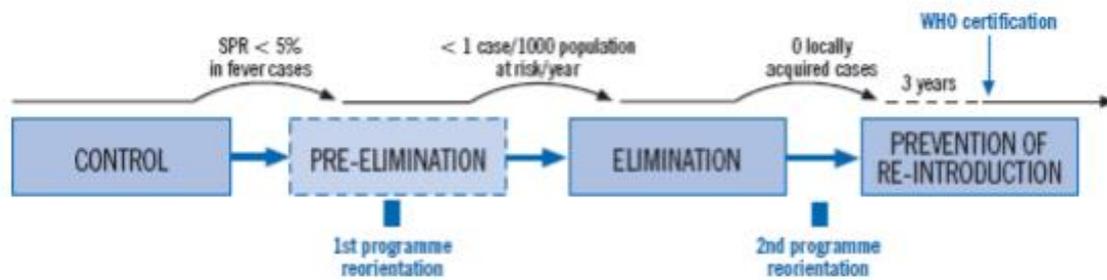


Figure 14 – Étapes de contrôle à l'élimination du paludisme (Source : OMS,2008) (84)

L'augmentation des financements au cours de ces dernières années a permis au PNLP d'intensifier la mise en œuvre des activités décrites dans les plans stratégiques afin d'élargir la couverture des principales interventions de lutte contre le paludisme. Des progrès significatifs ont été réalisés dans la couverture des interventions et dans l'accès à la prise en charge des cas de paludisme et à la prévention entre 2008 et 2020, comme en témoignent les résultats obtenus dans cette thèse.

L'investissement national dans la lutte antipaludique au Togo reste faible et les activités sont trop dépendantes des contributeurs externes que sont le Fonds mondial, l'UNICEF, l'OMS, la Banque mondiale et le réseau HRH2030. Cette forte dépendance à l'égard des contributions des partenaires externes représente un risque en termes de pérennité.

Pour une meilleure coordination, le PNLP devrait suggérer des orientations stratégiques en tenant compte des nouveaux changements qui interviennent dans la lutte contre le paludisme dans le pays. Si l'objectif d'élimination du paludisme reste une priorité, ces orientations devront impliquer davantage le gouvernement dans la mobilisation des ressources domestiques pour maintenir ou augmenter les bénéfices obtenus.

Pour améliorer les gains obtenus, nous proposons les recommandations globales suivantes :

Tableau 5 – Recommandations générales

Thématique	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> • Renforcement de la qualité de la prise en charge 	<ul style="list-style-type: none"> • Impliquer le secteur privé • Appliquer effectivement la politique de gratuité • Respecter les directives nationales de diagnostic et de prise en charge dans le secteur public, privé et confessionnel
<ul style="list-style-type: none"> • Renforcement de la prévention du paludisme 	<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer le taux d'utilisation des moustiquaires • Améliorer le taux du TPI 3 • Gérer les questions de la résistance des vecteurs aux insecticides • Mener des études en rapport avec l'environnement et le paludisme • Mettre en œuvre les stratégies complémentaires (PID, LAL) à l'utilisation des MIDs dans les zones spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> • Renforcement de l'Unité Recherche et de l'Unité Suivi-Evaluation (SE) 	<ul style="list-style-type: none"> • Renforcer l'unité SE en ressources humaines, en quantité et en qualité • Former le personnel dédié au suivi et à l'évaluation à tous les niveaux • Mettre en place un système de sécurisation des données • Renforcer le système de collecte des données des hôpitaux et des structures privées • Mettre en place un réseau informatisé de collecte, de transmission, de traitement et de stockage de données • Améliorer la qualité des données par le DQS • Renforcer le contrôle de qualité des données collectées à tous les niveaux • Soutenir les thèses/mémoires pour produire la documentation sur le paludisme • Élaborer un plan de recherche-action pour le PNLP • Organiser des voyages d'échange sur le suivi/évaluation des projets avec d'autres pays • Chercher le financement des activités de recherche action orientées sur l'environnement et le paludisme.

6.4 Retombées & Perspectives

Si les pays développés possèdent des universités et des laboratoires hautement performants qui leurs permettent de former des générations de chercheurs dans différents domaines, ceci n'est pas actuellement possible dans les pays du Sud, dont le Togo. Force est de constater que la recherche au Togo, celle portant sur le paludisme en particulier, est quasiment inexistante. À titre d'exemple, pour soutenir ces trois articles que nous venons de publier, nous n'avons trouvé dans la littérature internationale aucune publication togolaise portant sur les thématiques de nos travaux. Pourtant, l'organigramme du PNLP prévoyait le développement de l'axe recherche en renfort aux nombreuses stratégies et interventions mises en œuvre. Mais, cet axe n'a jamais véritablement pris forme. Nos

publications à travers la réalisation de cette thèse sont donc parmi les rares études à rapporter sur les données paludiques togolaises dans la littérature. Nos résultats suggèrent la nécessité de porter une attention à la recherche. Pour cela, il sera important de former des jeunes chercheurs qui relèveront les défis futurs en matière de recherche.

En termes de perspectives pour le PNL, cette thèse pose les bases de futures collaborations de recherche sur d'autres problématiques du paludisme avec l'entreprise EPIMOD, le Laboratoire LBBE et certains Centres de Recherche de la sous-région ouest-africaine et d'ailleurs, notamment le MRTC au Mali, le Centre Muraz et le Centre de recherche et de Formation sur le paludisme au Burkina Faso, et l'Université Cheick Anta Diop au Sénégal.

En termes de perspectives personnelles, nous envisageons de poursuivre nos travaux sur le paludisme en valorisant les données encore non-exploitées du PNL (MIDs, TPI, activités ASC, etc.). Nous comptons également relever le défi de la redynamisation de l'Unité de Recherche du PNL en formant à notre tour des étudiants en médecine ou en sciences qui s'intéressent à la Santé Publique et à l'Épidémiologie.

Pour l'entreprise EPIMOD, ce travail servira de base à l'élaboration d'outils statistiques d'analyse en temps réel de l'évolution du paludisme au Togo et à l'élaboration d'outils mathématiques de prédiction de l'évolution du paludisme et de l'impact de futures stratégies de lutte. Par ailleurs, suite à ce projet de thèse achevé, un bureau de l'entreprise EPIMOD sera ouvert au Togo dont nous serons l'un des responsables de recherche.

À long terme, sur la base de ce travail, EPIMOD se dirigera vers le développement de ces outils sur l'Afrique de l'Ouest pour le paludisme et également pour plusieurs maladies évitables par la vaccination. Ce projet de thèse concrétisé s'inscrit donc clairement dans le développement de l'entreprise de Recherche EPIMOD afin d'apporter un appui aux programmes de lutte contre les maladies infectieuses au Togo (le paludisme comme porte d'entrée) et dans la sous-région ouest africaine, voire du continent africain.

6.5 Contexte Covid & Paludisme au Togo

Au Togo, depuis le début de l'épidémie de COVID-19, les personnes qui ont de la fièvre deviennent de plus en plus réticentes à l'idée de se rendre dans les formations sanitaires pour se faire soigner par crainte d'être stigmatisées comme « patients COVID-19 » et de se voir confiner ou mis en quarantaine

Ce comportement social pourrait être à l'origine d'un paludisme grave, voire d'un décès lié au paludisme, ce qui peut faire peser une charge supplémentaire sur le système de santé déjà essoufflé.

Tous les acteurs impliqués dans la lutte contre la COVID-19 ne doivent pas perdre de vue les conséquences du risque palustre et doivent encourager de manière proactive les populations à ne pas avoir peur, en cas de fièvre, de se rendre dans les formations sanitaires les plus proches pour y effectuer un test de diagnostic rapide (TDR) ou une Goutte-Épaisse (GE) et recevoir le traitement approprié.

7 Conclusion

Le Togo a une population jeune. Le paludisme fait perdre aux jeunes un temps précieux qu'ils pourraient consacrer à l'apprentissage ou au travail plutôt qu'à se soucier du paludisme et de ses conséquences.

Les résultats de notre travail portent à un certain optimisme de réussir un jour l'élimination du paludisme, mais dans combien d'années ? Certainement pas en 2030 comme le veut l'OMS.

Les raisons de l'enthousiasme sont multiples et largement relayées dans cette thèse. Les efforts entrepris pour lutter contre et éliminer le paludisme sont en effets considérables. En outre, le Togo peut tirer avantage de sa stabilité politique pour poursuivre son engagement salubre vers son objectif d'élimination. De manière générale, tous les acteurs du PNLP et les acteurs de terrain, sans exception, sont résolument engagés et avec détermination pour interrompre la chaîne de la transmission de la maladie.

La réalité est que le Togo est en *phase de contrôle du paludisme* et l'intensité de la transmission est encore tout simplement trop élevée pour prétendre à l'élimination.

Le cycle de la transmission restera indestructible tant que la plupart des régions togolaises présenteront des conditions climatiques propices à la transmission et tant que les parasites du paludisme y seront de plus en plus nombreux parmi les moustiques et la population, et tant que l'interaction entre l'homme et le moustique persistera.

Malgré les progrès enregistrés au cours des dix dernières années, rares sont les districts et les communautés à disposer d'une couverture des interventions suffisante pour interrompre l'interaction importante entre l'homme, le moustique et le parasite. Pour ce faire, il faudra appliquer l'ensemble des interventions existantes et déployer de nouvelles interventions ou des outils supplémentaires dès que ces moyens seront disponibles.

Au moins pour l'instant, les communautés doivent se concentrer sur l'accès et l'utilisation universelle des outils existants afin d'évaluer, à des fins de référence, les progrès qu'il est possible de réaliser.

Avec le temps, la situation socio-économique va s'améliorer (tout comme les conditions de logement qui permettront de réduire l'interaction entre l'homme et le moustique) et des outils antipaludiques plus efficaces vont apparaître. En attendant, il demeure essentiel que le PNLP continue d'agir sans relâche à réduire la transmission par les interventions efficaces dont il dispose aujourd'hui.

Par ailleurs, dans le contexte de la COVID-19, il convient de protéger toutes les personnes exposées au risque palustre afin de maintenir les progrès réalisés. Il ne serait pas judicieux de se focaliser uniquement sur la lutte contre la COVID-19 au détriment de l'accélération des progrès contre le paludisme, une maladie évitable.

8 Bibliographie

1. Bakai TA, Thomas A, Iwaz J, Atcha-Oubou T, Tchadjobo T, Khanafer N, et al. Changes in registered malaria cases and deaths in Togo from 2008 to 2017. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 101: 298–305.
2. WHO. World malaria report 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015791>. Consulté le 9 juin 2021.
3. Coordination du Programme National de Lutte Contre le Paludisme. Rapport annuel PNLP-2019. Lomé, Togo : PNLP-Togo; 2019.
4. OMS. Stratégie Technique Mondiale De Lutte Contre Le Paludisme 2016-2030. World Health Organization; 2015.
5. OMS. Surveillance épidémiologique aux fins de la lutte antipaludique : manuel opérationnel ; 2014.
6. Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nature Reviews, Genetics* 2018; 19: 9–20.
7. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
8. WHO. World malaria report 2017. Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565523>. Consulté le 9 juin 2021.
9. Bhopal RS. *Concepts of Epidemiology: Integrating the ideas, theories, principles, and methods of epidemiology*. Third Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2016.
10. Friis RH. *Epidemiology 101*. Second Edition. Jones & Bartlett Learning: Burlington, MA; 2017.
11. Chen D, Moulin B, J. Wu J (Eds.). *Analyzing and modeling spatial and temporal dynamics of infectious diseases*. Wiley; 2014.
12. Awoussi S. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique du Togo. Note de service portant autorisation. 2017.
13. Wikipédia. Paludisme. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Paludisme&oldid=183516092>. Consulté le 9 juin 2021.
14. Fakihi C. Le paludisme en Côte d'Ivoire : état des lieux et stratégies de lutte. *Sciences Pharmaceutiques* 2014. Mémoire, Université de Bordeaux (dumas-01010221)
15. Fiasson J R, Ginet R, Roux AL. Les plans d'organisation du règne animal. *Publications de la Société Linnéenne de Lyon* 1975; 44: 38–39.
16. OMS. Paludisme. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Consulté le 10 juin 2021.

17. Malaria Consortium. Malaria. Disponible sur :
<https://www.malariaconsortium.org/page/diseases/malaria.htm>. Consulté le 10 juin 2021.
18. RBM Partnership. Key facts about malaria. Disponible sur : <https://endmalaria.org/fr/about-malaria>. Consulté le 10 juin 2021.
19. La lettre de l'Institut Pasteur. Paludisme, du terrain au laboratoire. Disponible sur :
https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip70_paludisme-institut-pasteur.pdf. Consulté le 10 juin 2021.
20. Petitdidier É. Le paludisme au C.H.U. de Bordeaux en 2013 et 2014: représentativité des cas transmis au centre national de référence du paludisme et caractéristiques des formes graves. Médecine humaine et pathologie. 2016. Mémoire, Université de Bordeaux (dumas-01415526)
21. Josserand Debacker M. Paludisme : historique, mythes, croyances et idées reçues. Thèse soutenue le 7 décembre 2000 à l'Université Paris XII.
22. Lacerda-Queiroz N, Riteau N. Malaria : une maladie qui a changé le cours de l'Histoire. Disponible sur : <https://www.lestudium-ias.com/event/malaria-maladie-qui-change-cours-histoire>. Consulté le 10 juin 2021.
23. Élie M. Le paludisme et sa prévention : niveau de connaissance et prophylaxie mise en place par les voyageurs à destination intertropicale. Étude descriptive réalisée au centre de vaccination international du CHU de Rouen auprès des voyageurs se rendant en zone impaludée. Sciences pharmaceutiques 2015. Mémoire, Université de Rouen (dumas-01131834)
24. ANOFEL. Parasitologie médicale. Généralités et définitions. 2014.
25. ANOFEL. Paludisme. 2014. Disponible sur :
<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>. Consulté le 10 juin 2021.
26. Haute Autorité de santé, Service évaluation des actes professionnels. Évaluation des actes de diagnostic biologique des infections à Plasmodium. 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2636855/fr/evaluation-des-actes-de-diagnostic-biologique-des-infections-a-plasmodium. Consulté le 10 juin 2021.
27. WHO. World Malaria Report 2019. World Malaria Reports. 2019.
28. Iché L. État du paludisme à Mayotte et de la prise en charge hospitalière en 2012 et 2013. Médecine humaine et pathologie 2013. Mémoire, Université de Bordeaux (dumas-00958439)
29. Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Fontenille D, Ravaonjanahary C, Richard A, et al. Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers Santé 1993; 3:220–238.
30. Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J, Manguin S, Richard-Lenoble D et al. Biodiversité du paludisme dans le monde. John Libbey Eurotext. 2004.

31. Aubry P, Gaüzère B-A. Paludisme Actualités 2020. Disponible sur :
<http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>. Consulté le 13 juin 2021
32. CDC. Malaria. Biology. 2020. Disponible sur :
<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>. Consulté le 14 juin 2021.
33. CDC. Malaria. Where malaria occurs. 2020. Disponible sur :
<https://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html>. Consulté le 14 juin 2021.
34. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition, 2015. World Health Organization: Geneva.
35. Kleinschmidt I, Bradley J, Knox TB, Mnzava AP, Kafy HT, Mbogo C, et al. Implications of insecticide resistance for malaria vector control with long-lasting insecticidal nets: a WHO-coordinated, prospective, international, observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2018; 18: 640–649.
36. (No authors listed). Is malaria eradication possible? *The Lancet* 2007; 370: 1459.
37. Trigg PI, Kondrachine AV. Commentary: malaria control in the 1990s. *Bulletin of the World Health Organization* 1998; 76: 11–16.
38. WHO. Implementation of the Global Malaria Control Strategy. WHO Technical Report Series 839. Disponible sur :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37106/WHO_TRS_839_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Consulté le 14 juin 2021.
39. WHO. Fifty-Second World Health Assembly - Provisional agenda item 13. 1999. Disponible sur :
https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA52/ew6.pdf. Consulté le 14 juin 2021.
40. WHO. Roll Back Malaria Partnership. Disponible sur :
https://www.who.int/phi/documents/roll_back_malaria.pdf?ua=1. Consulté le 14 juin 2021.
41. WHO. Global Partnership to Roll Back Malaria. The African Summit on Roll Back Malaria, Abuja, Nigeria, April 25, 2000.
42. African Heads of State and Government. The Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa. 2000. Disponible sur : https://au.int/sites/default/files/pages/32894-file-2000_abuja_declaration.pdf. Consulté le 14 juin 2021.
43. Nations Unies, Office contre la Drogue et le Crime. Les objectifs du Millénaire pour le développement. Disponible sur : https://www.unodc.org/art/docs/ART_MDG_F_screen.pdf. Consulté le 14 juin 2021.
44. Cibulskis RE, Alonso P, Aponte J, Aregawi M, Barrette A, Bergeron L, et al. Malaria: Global progress 2000– 2015 and future challenges. *Infectious Diseases of Poverty* 2016; 5: 61–68.
45. UNICEF, World Health Organization. Achieving the malaria MDG target: reversing the incidence of malaria 2000-2015. 2015. Disponible sur :

- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/184521/1/9789241509442_eng.pdf?ua=1. Consulté le 14 juin 2021.
46. UN Volontaires. Les objectifs de développement durable : informations et conseils pour les organisations de volontaires. Disponible sur :
https://www.unv.org/sites/default/files/UNV%20QA%20on%20SDGs_web_F.pdf. Consulté le 14 juin 2021.
47. UN Global Compact. Les 17 objectifs de développement durable et leurs 169 cibles. Disponible sur : https://www.globalcompact-france.org/images/un_global_compact/page_odd/Liste_des_17_ODD_et_169_cibles_-_web.pdf. Consulté le 14 juin 2021.
48. Roll Back Malaria Partenariat. Action et investissement pour vaincre le paludisme 2016-2030. Disponible sur :
https://endmalaria.org/sites/default/files/uploads/2017/07/RBM_AIM_Report_A4_FRENCH_FINAL.pdf. Consulté le 14 juin 2021.
49. USAID. Surveillance, suivi et évaluation des programmes de lutte contre le paludisme. 2020. Disponible via <https://www.measureevaluation.org/resources/publications/ms-20-184-fr.html>
Consulté le 14 juin 2021.
50. WHO. WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). April 2013; revised January 2014. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338350/WHO-HTM-GMP-2014.4-eng.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Consulté le 14 juin 2021.
51. World Health Organization. (2013). Seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in children: a field guide. 2013.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85726>
52. Wikipédia. Togo. Disponible sur :
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Togo&oldid=183663399>. Consulté le 15 juin 2021.
53. La Banque Mondiale. Données - Togo. Disponible sur :
<https://donnees.banquemondiale.org/pays/togo?view=chart>. Consulté le 15 juin 2021.
54. La Banque Mondiale. Togo - Vue d'ensemble. Disponible sur :
<https://www.banquemondiale.org/fr/country/togo/overview>. Consulté le 15 juin 2021.
55. Tete KG, Djibom KA, Telou T. République togolaise – Natalité et Fécondité. INSEED 2016.
56. Badohoun KY, Adedzi K. République togolaise – Mortalité. INSEED 2016.
57. Le Groupe Banque Mondiale, Région Afrique Développement Humain & Ministère de la Santé, République du Togo. République du Togo - Santé, Nutrition et Population - Rapport Analytique Santé Pauvreté. 2011. Disponible sur :

- <https://documents1.worldbank.org/curated/en/325231468119080014/pdf/AAA690P12369400o0Fev020120v420FINAL.pdf>. Consulté le 15 juin 2021.
58. République Togolaise, UMOA-Titres. Note d'information 2017. Disponible sur : https://www.umoatitres.org/wp-content/uploads/2020/01/Note_dinformation-Togo_UT.pdf. Consulté le 15 juin 2021].
59. La Banque Mondiale. Revenu national net ajusté par habitant (\$ US courants). 2011. Disponible sur : <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/NY.ADJ.NNTY.PC.CD>. Consulté le 15 juin 2021.
60. République togolaise. Ministère de la santé et de la protection sociale. Plan national de développement sanitaire 2017-2022. 2017. Disponible sur : <http://extwprlegs1.fao.org/docs/pdf/Tog184007.pdf>. Consulté le 15 juin 2021.
61. PNLTP Togo. Plan Stratégique National de Lutte contre le Paludisme 2017-2023. Lomé, Togo : PNLTP-Togo; 2020.
62. WHO. The E-2020 initiative of 21 malaria-eliminating countries: 2019 progress report. 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-GMP-2019.07>. Consulté le 15 juin 2021.
63. Gilmartin C, Nonvignon J, Cairns M, Milligan P, Bocoum F, Winskill P, et al. Seasonal malaria chemoprevention in the Sahel subregion of Africa: a cost-effectiveness and cost-savings analysis. *Lancet Global Health* 2021; 9: e199–208.
64. WHO. Global Malaria Programme. WHO Policy Recommendation: Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) for Plasmodium falciparum malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. 2012. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337978/WHO-HTM-GMP-2012.02-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Consulté le 23 juin 2021.
65. Dicko A, Barry A, Dicko M, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, et al. Malaria morbidity in children in the year after they had received intermittent preventive treatment of malaria in Mali: a randomized control trial. *PLoS One* 2011; 6: e23390.
66. Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y et al. Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide-treated bednet in Burkina Faso: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS medicine* 2011; 8: e1000407.
67. Bojang K, Akor F, Bittaye O, Conway D, Bottomley C, Milligan P, et al. A randomised trial to compare the safety, tolerability and efficacy of three drug combinations for intermittent preventive treatment in children. *PLoS One* 2010; 5: e11225.

68. Cissé B, Sokhna C, Boulanger D, Milet J, Bâ EH, Richardson K, et al. Seasonal intermittent preventive treatment with artesunate and sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of malaria in Senegalese children: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet* 2006; 367: 659–667.
69. Kweku M, Liu D, Adjuik M, Binka F, Seidu M, Greenwood B, et al. Seasonal intermittent preventive treatment for the prevention of anaemia and malaria in Ghanaian children: a randomized, placebo controlled trial. *PLoS One* 2008; 3: e4000.
70. Sesay S, Milligan P, Touray E, Sowe M, Webb EL, Greenwood BM, et al. A trial of intermittent preventive treatment and home-based management of malaria in a rural area of The Gambia. *Malaria Journal* 2011; 10: 2–9.
71. Wilson AL, IPTc Taskforce. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of intermittent preventive treatment of malaria in children (IPTc). *PLoS One* 2011; 6: e16976.
72. OMS. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants. Guide de terrain. 2013. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85727/9789242504736_fre.pdf?sequence=1. Consulté le 23 juin 2021.
73. Diawara F, Steinhardt LC, Mahamar A, Traore T, Kone DT, Diawara H, et al. Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali. *Malaria Journal* 2017; 16: 325.
74. Issiaka D, Barry A, Traore T, Diarra B, Cook D, Keita M, et al. Impact of seasonal malaria chemoprevention on hospital admissions and mortality in children under 5 years of age in Ouelessebougou, Mali. *Malaria journal* 2020; 19: 103.
75. Maiga H, Gaudart J, Sagara I, Diarra M, Bamadio A, Djimde M, et al. Two-Year Scale-Up of Seasonal Malaria Chemoprevention Reduced Malaria Morbidity among Children in the Health District of Koutiala, Mali. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17: E6639.
76. Sacko A, Sagara I, Berthé I, Diarra M, Cissoko M, Diarra SS, et al. Evolution of Malaria Incidence in Five Health Districts, in the Context of the Scaling Up of Seasonal Malaria Chemoprevention, 2016 to 2018, in Mali. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021; 18: 840.
77. Cissé B, Ba EH, Sokhna C, NDiaye JL, Gomis JF, Dial Y, et al. Effectiveness of Seasonal Malaria Chemoprevention in Children under Ten Years of Age in Senegal: A Stepped-Wedge Cluster-Randomised Trial. *PLoS Medicine* 2016; 13: e1002175.
78. Cairns ME, Sagara I, Zongo I, Kuepfer I, Thera I, Nikiema F, et al. Evaluation of seasonal malaria chemoprevention in two areas of intense seasonal malaria transmission: Secondary analysis of a

- household-randomised, placebo-controlled trial in Houndé District, Burkina Faso and Bougouni District, Mali. *PLoS Medicine* 2020; 17: e1003214.
79. Tagbor H, Antwi GD, Acheampong PR, Bart Plange C, Chandramohan D, Cairns M. Seasonal malaria chemoprevention in an area of extended seasonal transmission in Ashanti, Ghana: an individually randomised clinical trial. *Tropical Medicine & International Health* 2016; 21: 224–235.
80. Malaria Consortium. Our SMC programme. 2021. Disponible sur : <https://www.malariaconsortium.org/pages/seasonal-malaria-chemoprevention/our-smc-programme.htm>. Consulté le 22 juin 2021.
81. Thomas A, Bakai TA, Atcha-Oubou T, Tchadjobo T, Voirin N. Implementation of a malaria sentinel surveillance system in Togo: a pilot study. *Malaria Journal* 2020;19:330.
82. Bakai TA, Atcha-Oubou T, d’Almeida S, Ekouevi DK, Tchadjobo T, Kusiaku K, et al. Mise en place d’un réseau sentinelles national de surveillance du paludisme au Togo. *Revue d’Épidémiologie et de Santé Publique* 2017; 65: S92–S93.
83. PNLP, INFORM et LSHTM. Sénégal : Un profil de contrôle et d’épidémiologie du paludisme. 2015. Disponible sur : <https://web-archive.lshtm.ac.uk/www.linkmalaria.org/sites/link/files/content/attachments/2018-02-07/Senegal%20Malaria%20Profile-2015-FRENCH.pdf>. Consulté le 23 juin 2021.
84. OMS, GreenFacts. Consensus Scientifique sur le Paludisme État de la maladie. 2008. Disponible sur : <https://www.greenfacts.org/fr/paludisme/paludisme-greenfacts.pdf>. Consulté le 22 juin 2021.

9 Annexe

MINISTRE DE LA SANTE ET DE
LA PROTECTION SOCIALE

CABINET

SECRETARIAT GENERAL

DIRECTION GENERALE DES ETUDES, DE LA
PLANIFICATION ET DE L'INFORMATION SANITAIRE

DIRECTION DES ETUDES, DE LA PLANIFICATION
ET DE LA PROGRAMMATION

Division des Etudes et de la Recherche

N° 280 /17/MSPS/CAB/SG/DGEPIS/DEPP/DER

REPUBLIQUE TOGOLAISE
Travail - Liberté - Patrie

Lomé, le 04 DEC 2017

NOTE DE SERVICE

(Portant autorisation)

Monsieur BAKAI Tchaa Abalo, doctorant en Santé Publique/Epidémiologiste, chargé de recherche et de la surveillance épidémiologique au Programme National de Lutte contre le Paludisme, est autorisé à avoir accès aux données du paludisme à travers un projet de recherche intitulé « *Analyse spatio-temporelle des données épidémiologiques du paludisme au Togo* »

Cette autorisation est valable du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2021.

Ampliation

CAB/MSPS	1
SG	1
DGEPIS	1
DGAS	1
DER	1
DRH	1
PNLP	1
Intéressé	1

P. Le Secrétaire Général & P.O
Le Coordonnateur des Activités de
la Direction Générale de l'Action Sanitaire



Figure 15 - Note de service portant autorisation