

Efficacité de la chimioprévention du paludisme saisonnier à l'échelle de l'Afrique de l'Ouest et de l'Afrique centrale : une étude d'observation



Partenariat ACCESS-SMC*

Résumé

Contexte La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) vise à prévenir le paludisme chez les enfants pendant la saison à forte transmission. Le projet « Atteindre l'expansion catalytique de la chimioprévention du paludisme saisonnier dans le Sahel (ACCESS-SMC) » (ACCESS-SMC) avait pour mission d'éliminer les obstacles à la mise à l'échelle de la CPS dans sept pays en 2015 et 2016. Nous avons évalué le projet, notamment en ce qui concerne la couverture, l'efficacité de l'opération, la sécurité, la faisabilité, la résistance aux médicaments et le rapport coût-efficacité.

Méthodes Pour cette étude d'observation, nous avons collecté des données sur la livraison, l'efficacité, la sécurité, l'incidence sur la résistance aux médicaments, les coûts d'administration, l'impact sur l'incidence du paludisme et la mortalité, et le rapport coût-efficacité de la CPS pendant sa période d'administration de 4 mois chaque année (2015 et 2016) à des enfants de moins de 5 ans, au Burkina Faso, en Gambie, en Guinée, au Mali, au Niger, au Nigeria et au Tchad. La CPS a été administrée chaque mois par des agents de santé communautaire qui ont fait du porte-à-porte. L'administration des médicaments a été contrôlée au moyen de feuilles de comptage et d'enquêtes de couverture par échantillonnage en grappes de foyers. La pharmacovigilance a reposé sur des déclarations spontanées ciblées et les systèmes de surveillance ont été renforcés. Les marqueurs moléculaires de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine dans l'ensemble de la population avant et 2 ans après l'introduction de la CPS ont été évalués sur la base d'enquêtes communautaires. L'efficacité des traitements mensuels de CPS a été évaluée par des études cas-témoins qui ont comparé la réception de la CPS entre des patients au diagnostic de paludisme confirmé et des groupes témoins communautaires appariés du voisinage, éligibles pour recevoir la CPS. L'impact sur l'incidence et la mortalité a été évalué à partir des cas ambulatoires confirmés, hospitalisations et décès liés au paludisme, déclarés dans les systèmes nationaux d'information pour la gestion sanitaire au Burkina Faso et en Gambie, et à partir des données de certains établissements de soins ambulatoires (tous les pays). Les coûts des prestataires de CPS ont été estimés sur la base des coûts financiers, des coûts en matière de temps du personnel de santé et des coûts d'opportunité des bénévoles. Les rapports coût-efficacité ont été calculés sur la base de la formule suivante : coût total de la CPS dans chaque pays divisé par le nombre prévu de cas évités.

Conclusions 12 467 933 traitements mensuels de CPS ont été administrés en 2015 à une population cible comptant 3 650 455 enfants, et 25 117 480 traitements ont été administrés en 2016 à une population cible de 7 551 491 enfants. En 2015, parmi les enfants éligibles, la couverture moyenne par mois s'est élevée à 76,4 % (95 % IC 74,0-78,8), et 54,5 % des enfants (95 % IC 50,4-58,7) ont reçu les quatre traitements. Une couverture similaire a été atteinte en 2016 (74,8 % des enfants [72,2-77,3] traités par mois et 53,0 % [48,5-57,4], traités quatre fois). Dans 779 rapports d'innocuité sur les cas individuels au cours de la période 2015-2016, 36 cas d'effets indésirables graves des médicaments ont été signalés (un enfant a présenté des éruptions cutanées, deux ont eu de la fièvre, 31, des troubles gastro-intestinaux, un, un syndrome extrapyramidal et un, un œdème de Quincke). Aucun cas de réaction cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell) n'a été signalé. Le traitement de CPS a démontré une efficacité protectrice de 88,2 % (95 % IC 78,7-93,4) sur 28 jours dans le cadre d'études cas-témoins (2 185 cas de paludisme confirmés et 4 370 membres de groupes témoins). Au Burkina Faso et en Gambie, la mise en œuvre de la CPS s'est accompagnée d'une réduction du nombre de décès dus au paludisme à l'hôpital pendant la saison à forte transmission de 42,4 % (95 % IC 5,9 à 64,7) au Burkina Faso et de 56,6 % (28,9 à 73,5) en Gambie. En 2015-2016, la réduction estimée des cas de paludisme confirmés dans les cliniques ambulatoires pendant la saison à forte transmission dans les sept pays allait de 25,5 % (95 % IC 6,1 à 40,9) au Nigeria à 55,2 % (42,0 à 65,3) en Gambie. Les marqueurs moléculaires de résistance sont apparus à des fréquences faibles. Chez les individus de 10 à 30 ans sans CPS, les mutations combinées associées à la résistance à l'amodiaquine (haplotype pfcr CVIET et mutations pfmdr1 [86Tyr et 184Tyr]) ont eu une prévalence de 0,7 % (95 % IC 0,4-1,2) en 2016 et de 0,4 % (0,1-0,8) en 2018 (rapport de prévalence de 0,5 [95 % IC 0,2-1,2]). Quant à elle, la quintuple mutation associée à la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine (triple mutation dans les mutations pfdhfr et pfdhps [437Gly et 540Glu]) a eu une prévalence de 0,2 % (0,1-0,5) en 2016 et de 1,0 % (0,6-1,6) en 2018 (rapport de prévalence de 4,8 [1,7-13,7]). Le coût économique moyen pondéré de l'administration de quatre traitements mensuels de CPS s'est élevé à 3,63 dollars US par enfant.

Interprétation La CPS à grande échelle a été efficace pour prévenir la morbidité et la mortalité dues au paludisme. Peu d'effets indésirables graves ont été signalés. La couverture a été variable, certaines régions atteignant régulièrement des niveaux élevés grâce à des campagnes de porte-à-porte. Les marqueurs de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine restent rares, mais étant donné l'existence de certains cas de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, la situation doit faire l'objet d'une surveillance scrupuleuse. Ces conclusions doivent soutenir les efforts visant à assurer des niveaux élevés de couverture de la CPS en Afrique occidentale et centrale.

Financement Unitaid.

Lancet 2020; 396:1829-40
Voir [Commentaire](#)
page 1 778
*Membres répertoriés à la fin de l'article

Correspondance :
Prof Paul Milligan, Faculté
d'épidémiologie et de santé
des populations, London
School of Hygiene & Tropical
Medicine, Londres WC1E
7HT, Royaume-Uni
paul.milligan@lshtm.ac.uk

Copyright © 2020 L'auteur ou les auteurs. Publié par Elsevier Ltd. Il s'agit d'un article en libre accès sous licence CC BY-NC-ND 4.0.

Voir en ligne pour consulter l'annexe

Pour consulter le site Web d'ACCESS-SMC voir <https://www.access-smc.org/>

Introduction

Dans la région sahélienne, qui s'étend du sud du Sénégal et du nord de la Guinée au Tchad et au nord du Cameroun, la plupart des cas de morbidité et de mortalité liés au paludisme surviennent pendant une courte saison des pluies ou juste après. La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), qui consiste à administrer une fois par mois de la sulfadoxine-pyriméthamine et de l'amodiaquine (SP + AQ) pour prévenir le paludisme,¹⁻⁹ a été bien accueillie en tant que nouvel outil offrant un degré élevé de protection personnelle pour un coût modéré. Une fois la CPS approuvée par l'OMS en 2012,¹⁰⁻¹² certains pays ont très vite intégré la CPS à leurs plans stratégiques de lutte contre le paludisme. Des projets pilotes à petite échelle ont apporté des premières preuves d'efficacité¹³⁻¹⁵ et dès 2014, huit pays s'étaient dotés de programmes de CPS permettant de traiter env. 2,5

millions d'enfants (annexe p 2). Malheureusement, un financement insuffisant et un mauvais approvisionnement en médicaments de qualité pour la CPS ont empêché de passer au niveau supérieur. Le projet financé par Unitaid, intitulé « Achieving Catalytic Expansion of SMC in the Sahel (ACCESS-SMC) », a tenté d'éliminer les obstacles à la mise à l'échelle. Le projet ACCESS-SMC a mis en œuvre la CPS à grande échelle dans sept pays afin de créer une demande et d'influencer le marché des médicaments de la CPS en matière de capacité de fabrication et de prix.

L'objectif a également été d'évaluer l'efficacité de l'opération afin de répondre aux préoccupations en matière de sécurité, de faisabilité et de résistance aux médicaments. La CPS a été administrée à une population cible d'env. 3,6 millions d'enfants (âgés de 3 à 59 mois) au Burkina Faso, en Gambie, en Guinée, au Mali, au Niger, au Nigeria et au Tchad en 2015, et à environ 7,6

Recherche en contexte

Données scientifiques antérieures à cette étude

Nous avons recherché les publications contenant les termes de recherche « chimioprévention du paludisme saisonnier » (publiées depuis le 1er janvier 2012) ou « traitement préventif intermittent chez les enfants » (publiés avant le 1er janvier 2012). Des essais cliniques réalisés entre 2002 et 2009 ont démontré que le traitement préventif intermittent du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans pendant la saison à forte transmission réduisait considérablement l'incidence du paludisme. Une étude d'efficacité menée au Sénégal sur trois ans (de 2008 à 2011) concernant la chimioprévention mensuelle du paludisme saisonnier (CPS) par l'administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine a démontré que la CPS réduisait l'incidence du paludisme de 60 % et les hospitalisations dues au paludisme de 45 % pendant la saison à forte transmission. À la suite de recommandations politiques de la part de l'OMS concernant la CPS en 2012, des projets pilotes de Médecins Sans Frontières ont fourni les premières preuves d'efficacité du traitement, et des enquêtes ont démontré une réduction de la prévalence des infections et de l'anémie à la suite de la mise en œuvre de la CPS. Le rapport coût-efficacité a également été étudié au Ghana. Pour autant, des questions subsistaient quant à la faisabilité d'une mise en œuvre efficace de la CPS à grande échelle, au risque d'effets indésirables graves des médicaments, à la capacité de la CPS à prévenir les décès dus au paludisme et aux effets d'une utilisation généralisée sur la sélection pour la résistance. Des obstacles importants à l'accès se sont dressés en raison de la pénurie de médicaments de qualité, de l'augmentation du coût des médicaments et de l'absence de formulations adaptées aux enfants. En 2014, bien que de nombreux pays aient intégré la CPS à leurs plans stratégiques de lutte contre le paludisme, la CPS n'était disponible que pour env. 10 % des enfants éligibles.

Valeur ajoutée de cette étude

Le projet « Achieving Catalytic Expansion of SMC in the Sahel (ACCESS-SMC) » a été entrepris afin d'améliorer la disponibilité des médicaments de la CPS et d'évaluer l'efficacité de la CPS à grande échelle.

Cette étude a démontré l'existence d'une couverture élevée et équitable dans l'ensemble, mais a également révélé que la couverture variait, certains pays bénéficiant d'une meilleure couverture que d'autres. Chaque traitement mensuel a assuré un degré élevé de protection pendant 4 semaines. La surveillance moléculaire a montré que les infections résistantes aux médicaments étaient peu fréquentes, mais une certaine sélection pour la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine a eu lieu. Les effets secondaires graves ont été rares. La CPS coûte 3,63 dollars US par enfant et par an. Elle s'est avérée très économique. Le nombre de cas de paludisme dans les cliniques ambulatoires et le nombre de décès dus au paludisme dans les hôpitaux ont considérablement diminué lorsque la CPS a été introduite.

Implications de toutes les données scientifiques disponibles

Malgré la complexité de l'administration, la CPS s'est avérée très efficace. 13 pays disposent désormais de programmes de CPS qui ont permis de traiter env. 22 millions d'enfants en 2019. La résistance aux médicaments constitue une menace, et une surveillance moléculaire continue est nécessaire afin de tirer rapidement la sonnette d'alarme en cas de perte d'efficacité. La pharmacovigilance doit être renforcée. La CPS n'offre pas une protection complète et des mesures complémentaires restent nécessaires, mais son impact pourrait être accru en optimisant l'administration et, dans certaines régions, en augmentant le nombre de cycles mensuels afin de garantir la protection des enfants pendant toute la période à forte transmission.

millions d'enfants en 2016 (annexe pp 3-4). Depuis 2017, des programmes nationaux ont poursuivi la mise en œuvre de la CPS dans les sept pays, tandis que le projet ACCESS-SMC s'est poursuivi dans certaines régions du Burkina Faso, du Tchad et du Nigeria non couvertes par les programmes nationaux. En 2015 et 2016, le projet a eu pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la CPS à grande échelle, les coûts d'administration, le rapport coût-efficacité et les effets sur la résistance aux médicaments. Le présent document récapitule les résultats de cette évaluation.

Méthodes

Conception de l'étude

La présente étude d'observation a permis de collecter des données sur l'administration, l'efficacité et la sécurité des traitements mensuels, l'incidence sur la résistance aux médicaments, les coûts d'administration, l'impact sur l'incidence du paludisme et la mortalité, et le rapport coût-efficacité de la CPS pendant son administration sur 4 mois chaque année à des enfants de moins de 5 ans au Burkina Faso, en Gambie, en Guinée, au Mali, au Niger, au Nigeria et au Tchad, en 2015 et 2016. Les enfants éligibles pour recevoir la CPS étaient ceux âgés de 3 à 59 mois au moment du premier traitement mensuel de l'année (éligibles pour recevoir quatre traitements), et au cours d'un mois particulier, ceux âgés d'au moins 3 mois et de moins de 5 ans au moment du premier cycle. Par ailleurs, les enfants éligibles étaient ceux qui n'étaient pas malades, ne souffraient pas d'allergies connues aux médicaments de la CPS et n'avaient pas pris d'amodiaquine, de sulfadoxine-pyriméthamine ou d'antibiotiques à base de sulfamides au cours des 4 semaines précédentes. L'administration de la CPS a été contrôlée par des équipes de distribution et évaluée de manière indépendante par des enquêtes auprès des foyers. L'efficacité des traitements de CPS en matière de prévention du paludisme a été mesurée par des études cas-témoins. L'effet de la mise en place de la CPS sur le nombre de cas de paludisme confirmés dans les établissements de santé a été évalué à partir des cas signalés dans les bases de données des systèmes nationaux d'information sur la gestion sanitaire (HMIS) et des données individuelles sur les patients collectées dans certaines cliniques, avant et pendant la mise en place de la CPS. La pharmacovigilance nationale a été renforcée dans tous les pays. En outre, dans une partie de la zone de mise en œuvre au Nigeria, un groupe d'enfants a été suivi afin de détecter les symptômes de maladie. Des enquêtes à grande échelle ont été menées afin de mesurer la fréquence des marqueurs moléculaires de résistance aux médicaments de la CPS avant l'administration à grande échelle et deux ans après. Une estimation des coûts de la mise en œuvre de la CPS et du rapport coût-efficacité a été effectuée dans chaque pays. Le calendrier des différentes sous-études figure à l'annexe (p 2).

Le protocole couvrant toutes les sous-études a été approuvé par le comité d'éthique pour la recherche de la London School of Hygiene & Tropical Medicine (Londres, Royaume-Uni) et par les comités d'éthique de chaque pays participant. Le consentement signé des soignants pour la participation aux enquêtes et aux études cas-témoins a été obtenu après avoir expliqué les objectifs et les procédures avec un script standard.

Médicaments

Les coblisters de SP+AQ pour nourrissons et enfants ont été fabriqués par Guilin Pharmaceutical (Shanghai, Chine) ; 1 comprimé de sulfadoxine-pyriméthamine 500 mg-25 mg et 3 comprimés d'amodiaquine 150 mg pour les enfants âgés de 12 à 59 mois, et comprimés demi-dose pour les nourrissons âgés de 3 à 11 mois). En 2015, des comprimés non dispersibles ont été utilisés. À compter du 7 février 2016, des comprimés dispersibles sont devenus disponibles. En 2016, 80 % des comprimés utilisés pour la CPS étaient ainsi dispersibles (données non publiées). Du fait d'une pénurie internationale de sulfadoxine en 2014, seule la moitié de la quantité prévue de médicaments a pu être achetée pour 2015. La mise en œuvre a par conséquent été limitée à la moitié des zones de distribution prévues en 2015 avant de s'étendre à toutes les zones prévues en 2016, lorsque la capacité de fabrication a augmenté et pu répondre à la demande. La figure 1 présente les zones de mise en œuvre de la CPS et les estimations quant aux populations traitées.

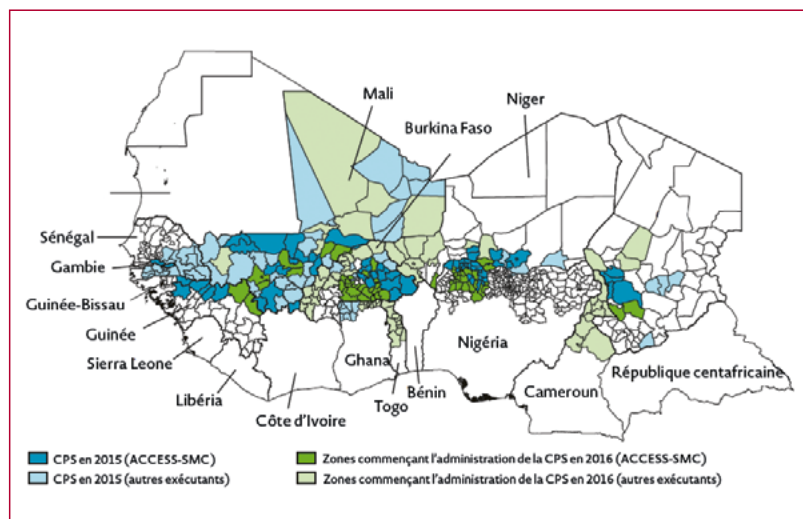


Figure 1 : Zones de mise en œuvre de la CPS

Les zones où la CPS a été mise en œuvre en 2015 sont repérées en bleu (bleu foncé par le biais du projet ACCESS-SMC, bleu clair par le biais d'autres exécuteurs). Ces zones ont poursuivi la mise en œuvre de la CPS en 2016. L'ombrage vert signale les zones supplémentaires où l'administration de la CPS a débuté en 2016 (vert foncé par le biais du projet ACCESS SMC, vert clair par d'autres exécuteurs). En 2015, les programmes de CPS déployés dans neuf pays ont permis de traiter env. 7 millions d'enfants, dont 3 millions par le biais du projet ACCESS-SMC. En 2016, les programmes déployés dans 12 pays ont permis de traiter env. 15 millions d'enfants, dont 7 millions par le biais du projet ACCESS-SMC (annexe p. 3).¹⁶ CPS = chimioprévention du paludisme saisonnier. ACCESS-SMC=Projet « Achieving Catalytic Expansion in the Sahel ».

Livraison et couverture de la CPS

Un modèle en cascade a été utilisé pour former les distributeurs de médicaments communautaires (distributeurs bénévoles ou agents de santé communautaire [ASC], appelés conjointement ASC dans cet article) et le personnel des établissements de santé. Ils ont ainsi appris à administrer les médicaments de la CPS en toute sécurité, et à reconnaître et signaler les effets indésirables. Les outils aidant à reconnaître les effets indésirables des médicaments et le manuel de formation à l'administration de la CPS (en anglais) figurent en annexe (pp 38, 43). La mobilisation sociale, par le biais d'annonces locales transmises par des crieurs, la radio et d'autres canaux de communication locaux, a expliqué le programme et informé les communautés, plusieurs jours à l'avance, des dates de chaque campagne mensuelle de la CPS. La CPS a été administrée principalement par la méthode du porte-à-porte, complétée par la mise à disposition de traitements dans les établissements de santé et dans d'autres points de distribution fixes. Les ASC ont administré la sulfadoxine-pyriméthamine et la première dose d'amodiaquine, laissant le blister au soignant afin qu'il administre les deux autres doses d'amodiaquine les 2 jours suivants. Les enfants qui ne se sentaient pas bien ont été transférés vers l'établissement de santé le plus proche pour y être diagnostiqués et pouvoir ensuite recevoir la CPS s'ils n'étaient pas atteints de paludisme. Au Mali, la CPS a été distribuée par des équipes mobiles qui rayonnaient à partir d'un point central dans chaque communauté. Ces équipes ont reçu des tests de diagnostic rapide du paludisme, un traitement combiné à base d'artémisinine et d'autres médicaments de base en plus des médicaments de la CPS afin de pouvoir établir un diagnostic rapide de tout enfant malade et le traiter de manière appropriée sans qu'il soit nécessaire de le transférer. L'administration s'est faite exclusivement dans des points fixes dans les zones urbaines du Niger en 2015, mais cette approche a été remplacée par l'administration en porte-à-porte en 2016. Les ASC travaillant par binômes pendant 4-5 jours chaque mois ont traité env. 50 enfants par binôme et par jour. Ils ont pris note des traitements sur des fiches détenues par le soignant, dans un registre de village et sur une feuille de comptage conservée par les ASC (ou, en Gambie uniquement, un code QR sur la carte de CPS de l'enfant a été scanné avec un smartphone et les données ont été téléchargées dans une base de données par le biais de la plateforme d'évaluation. À la fin de chaque campagne mensuelle, des feuilles de comptage ou dossiers de base de données ont été rassemblés dans les établissements de santé et le nombre de traitements administrés a été communiqué au bureau de coordination de chaque pays.

Pour évaluer la couverture de la CPS, des enquêtes par échantillonnage en grappes de foyers ont été réalisées dans chaque pays à la fin de chaque saison de transmission du paludisme (annexe p. 4). Les détails du plan d'échantillonnage de l'enquête figurent en annexe (p. 7). Les dates des traitements ont été notées sur la carte de CPS et les soignants ont été interrogés sur les traitements de CPS mensuels reçus afin de déterminer le pourcentage moyen d'enfants ayant reçu la CPS chaque

mois, et les pourcentages d'enfants ayant reçu 0, 1, 2, 3 et 4 traitements (estimations avec un IC de 95 % calculées avec un estimateur de ratio pondéré dans la version 15 de Stata). Un questionnaire a permis d'interroger les soignants concernant l'utilisation des moustiquaires, le respect des doses quotidiennes de CPS au cours du dernier mois en date, la connaissance des dates de campagne de CPS à l'avance, la connaissance de la CPS et les biens détenus par le foyer afin d'évaluer leur niveau de vie.

Efficacité du traitement

L'efficacité des traitements de CPS (exprimée en pourcentage de réduction de l'incidence clinique du paludisme dans les 28 jours, puis dans les 29-42 jours suivant l'administration de la première dose quotidienne de CPS chaque mois) a été évaluée dans cinq pays au cours des saisons de transmission de 2015 (Gambie et Mali) et de 2016 (Burkina Faso, Tchad, Gambie, Mali et Nigeria) par des études cas-témoins. Les cas portaient sur des enfants âgés de 3 à 59 mois se présentant dans des établissements de santé avec une fièvre avérée et une parasitémie asexuée de *Plasmodium falciparum* confirmée au microscope. Les enfants ont reçu à la maison la visite de personnel de terrain. Les fiches de suivi de la CPS ont été inspectées et les soignants ont été interrogés quant aux traitements de CPS, à l'observance et aux facteurs de confusion potentiels, notamment l'utilisation des moustiquaires, l'éducation des soignants et le statut socio-économique. Les mêmes informations ont été collectées pour les groupes témoins (deux pour chaque cas) qui comportaient des enfants du voisinage éligibles pour recevoir la CPS. Pour plus de détails et pour en savoir plus sur les méthodes d'analyse, veuillez vous reporter à l'annexe (pp. 11-12).

Surveillance de la sécurité

La pharmacovigilance a reposé sur des déclarations spontanées ciblées¹⁷ dans les établissements de santé, où l'accent a été mis sur les effets indésirables graves connus des médicaments de la CPS : réactions cutanées graves, maladie du foie, syndrome extrapyramidal, choc anaphylactique et vomissements graves. Des informations sur les signes et symptômes ont été rassemblées et distribuées, avec des formulaires de déclaration, aux établissements de santé (annexe pp. 10-11). Pour évaluer la fréquence des effets indésirables n'ayant pas donné lieu à la visite d'un agent de santé ou d'un établissement de santé, les ASC ayant administré la CPS dans trois services au Nigeria (deux services ayant administré quatre cycles de CPS et un service en ayant administré trois) à un groupe d'env. 10 000 enfants ont demandé à chaque soignant au moyen d'un questionnaire quels étaient les symptômes de la maladie chez l'enfant après l'administration de SP + AQ au cours du mois précédent. Les rapports d'innocuité sur les cas individuels ont été saisis dans VigiFlow et soumis à VigiBase (système de base de données de l'OMS répertoriant des rapports d'innocuité sur les cas individuels). Un comité a été convoqué par l'OMS afin d'examiner les rapports concernant les événements indésirables graves associés à la CPS, de fournir des

Pour en savoir plus sur la plateforme d'évaluation, voir <https://www.crs.org/evaluate>

Pour en savoir plus sur VigiFlow, voir <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/>

Pour en savoir plus sur VigiFlow, voir <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/vigiflow/>

conseils sur la surveillance de la sécurité de la CPS, et de rendre compte de leurs conclusions au Comité consultatif de l'OMS pour la sécurité des médicaments et des produits pharmaceutiques. Les rapports d'innocuité sur les cas individuels associés à la CPS pour les années 2015 et 2016, extraits de Vigibase le 18 avril 2017, ainsi que les rapports sur les cas supplémentaires reçus par les équipes de projet qui n'avaient pas été soumis à Vigibase, ont été analysés.

Résistance aux médicaments

La prévalence des marqueurs moléculaires de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine a été évaluée dans une zone administrative de deuxième niveau (circonscription ou zone équivalente) par pays, dans le cadre d'enquêtes par échantillonnage en grappes de foyers

représentatifs de la population de la circonscription en 2016 et 2018. Les enquêtes ont été conçues de manière à pouvoir détecter à au moins 90 % un rapport de cotes de 1,4 pour un changement de prévalence des marqueurs sur 2 ans. Les circonscriptions choisies comprenaient un site utilisé pour la surveillance systématique de l'efficacité des médicaments antipaludiques de première ligne, et le lancement de la CPS en 2016, à l'exception de la Gambie où la CPS a débuté dans toutes les zones éligibles dès 2014. L'ensemble de la conception de l'enquête figure en annexe (pp. 12-14). En 2016 et 2018, dans chaque pays, des échantillons de sang obtenus par piqûre du doigt sur du papier filtre ont été prélevés sur env. 2 000 enfants de moins de 5 ans et 2 000 individus de 10 à 30 ans, puis transmis à la London School of Hygiene & Tropical Medicine (département de biologie des infections) où

	Burkina Faso	Tchad	Gambie	Guinée	Mali	Niger	Nigeria	Général
2015								
Population cible	707 317	268 956	88 748	253 252	875 330	596 355	860 497	3 650 455
Total des traitements administrés	2 721 731	1 061 417	308 830	805 131	2 752 912	1 668 015	3 149 897	12 467 933
Nombre de personnes interrogées qui étaient éligibles pour les quatre traitements	786	707	690	1258	740	4113	1082	9376
Couverture moyenne par mois	92,2 % (87,9–96,4)	68,3 % (63,5–73,1)	81,8 % (77,8–85,8)	78,8 % (74,6–83,0)	68,3 % (57,4–79,2)	61,8 % (58,1–65,4)	83,0 % (78,3–87,6)	76,4 % (74,0–78,8)
Pourcentage d'enfants traités au moins une fois	95,8 % (91,1–98,0)	96,0 % (91,6–98,2)	93,7 % (90,4–95,9)	94,2 % (90,1–96,7)	87,2 % (74,9–94,0)	78,9 % (75,4–81,9)	76,8 % (68,2–83,4)	86,4 % (83,4–89,3)
Pourcentage d'enfants ayant reçu les quatre traitements	86,4 % (78,8–91,5)	24,0 % (16,8–33,1)	56,1 % (46,4–65,4)	56,8 % (44,8–68,0)	45,2 % (33,3–57,7)	43,0 % (37,8–48,3)	54,6 % (45,3–63,6)	54,5 % (50,4–58,7)
Pourcentage de participants déclarés au programme sur 3 jours du quatrième cycle	97,2 % (93,7–98,8)	96,0 % (93,2–97,7)	98,6 % (96,2–99,5)	94,3 % (92,0–95,9)	99,3 % (95,7–99,9)	99,4 % (98,6–99,7)	89,0 % (83,2–93,0)	95,9 % (94,6–97,1)
2016								
Population cible	2 056 169	514 042	90 925	438 123	1 492 137	1 050 932	1 909 163	7 551 491
Total des traitements administrés	5 780 062	2 511 371	297 453	1 750 224	4 667 224	3 810 088	6 301 058	25 117 480
Nombre de personnes interrogées qui étaient éligibles pour les quatre traitements	874	1010	1138	1743	799	5646	1853	13 063
Couverture moyenne par mois	96,4 % (94,5–98,2)	53,0 % (47,1–58,8)	67,4 % (61,6–73,2)	86,4 % (84,0–88,9)	77,9 % (66,6–89,2)	75,6 % (70,7–80,5)	52,1 % (44,9–59,4)	74,8 % (72,2–77,3)
Pourcentage d'enfants traités au moins une fois	99,3 % (97,1–99,8)	91,4 % (85,0–95,3)	83,5 % (73,1–86,3)	96,2 % (94,7–97,3)	90,1 % (79,7–95,5)	91,4 % (88,2–93,8)	82,7 % (74,1–88,9)	91,7 % (89,3–94,2)
Pourcentage d'enfants ayant reçu les quatre traitements	91,2 % (86,6–94,4)	12,4 % (7,9–19,0)	43,7 % (36,6–51,2)	73,0 % (67,7–77,8)	56,9 % (37,9–74,1)	50,2 % (43,8–56,6)	19,5 % (13,1–28,2)	53,0 % (48,5–57,4)
Pourcentage de participants déclarés au programme sur 3 jours du quatrième cycle	99,8 % (99,0–99,9)	95,6 % (91,1–97,9)	99,3 % (97,9–99,8)	98,1 % (96,8–98,8)	92,2 % (88,5–99,3)	99,6 % (99,2–99,8)	86,8 % (81,7–90,7)	94,6 % (91,8–97,4)
<p>Les populations cibles de 3 à 59 mois ont été évaluées sur la base des projections de recensement.²⁰ La couverture moyenne par mois, le pourcentage d'enfants ayant reçu un traitement de CPS au moins une fois dans l'année, le pourcentage d'enfants ayant reçu la CPS quatre fois, et l'observance déclarée (pourcentage des enfants ayant reçu les trois doses quotidiennes de la CPS au cours du mois précédant l'enquête) ont été évalués pour les enfants qui étaient éligibles pour recevoir quatre traitements de CPS. Les IC de 95 % sont indiqués entre parenthèses. Quatre cycles mensuels de traitement ont été administrés chaque année, sauf en 2016 au Nigeria, où le premier cycle n'a pas été mis en œuvre dans certaines circonscriptions en raison de retards dans l'enregistrement des comprimés dispersibles, et dans trois circonscriptions au Tchad, où le quatrième cycle n'a pas été mis en œuvre en 2016 en raison d'une pénurie de médicaments. En plus du nombre indiqué, un total de 1 695 enfants âgés de 6 ou 7 ans ont fait l'objet d'une enquête en 2015 et de 2 062, en 2016, dont 53,0 % (95 % IC 48,7–57,3) en 2015 et 62,4 % (55,7–69,1) en 2016 avaient reçu la CPS au moins une fois par an.</p>								
CPS : chimioprévention du paludisme saisonnier.								
<p>Tableau 1 : Traitements mensuels de sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine administrés en 2015 et 2016, et estimations de la couverture de CPS sur la base d'enquêtes par échantillonnage en grappes</p>								

les échantillons positifs pour *P falciparum* par PCR ont été considérés comme résistants. L'ADN a été extrait au moyen d'une plateforme robotisée, le génotypage du transporteur de résistance à la chloroquine (pfcrt) de *P falciparum* a été réalisé par PCR en temps réel avec des sondes d'hydrolyse, et un séquençage direct a été utilisé pour les marqueurs de résistance multiple aux médicaments 1 (pfdhfr), de dihydrofolate réductase (pfdhfr) et de dihydroptéroate synthétase (pfdhps) de *P falciparum*. Pour les mutations de résistance, la prévalence chaque année a été évaluée au moyen d'un estimateur de ratio, tandis que la multiplication de la prévalence et les IC de 95 % ont été estimés par une régression de Poisson dans le logiciel Stata (version 15 ; annexe p. 13). Nous présentons principalement la prévalence des mutations dans la tranche d'âge supérieure (de 10 à 30 ans), qui n'a pas reçu de CPS et reflète par conséquent la tendance de la population de parasites en circulation.

Impact sur les taux de paludisme

La réduction du nombre de cas ambulatoires de paludisme, de cas hospitalisés de paludisme et de décès dus au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans, associée à l'introduction de la CPS, d'après les cas portés dans les bases de données des HMIS et les données des patients individuels, a été évaluée au moyen d'une approche par écart dans les différences (annexe pp. 19-21). Les individus de 5 ans et plus ont constitué la tranche d'âge témoin, avec des données sur les mêmes tranches d'âge dans les zones qui n'ont pas introduit la CPS en tant que groupes témoins supplémentaires. Des modèles de régression de Poisson ont été appliqués aux données sur les nombres de cas avant et pendant la période d'intervention dans le logiciel Stata. Cette approche a permis de corriger les variations dans les taux de dépistage et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, qui ont augmenté dans certains pays au cours de la période d'étude mais ont évolué de manière similaire dans les deux tranches d'âge, ainsi que l'effet de la suppression des frais à la charge des patients au Burkina Faso à partir de 2016 (annexe pp. 11-13). La Gambie et le Burkina Faso avaient mis en place des bases de données District Health Information System 2 (DHIS2) avant l'élargissement de la CPS et ces bases de données nationales ont été utilisées pour analyser l'effet de la CPS sur le nombre de cas ambulatoires de paludisme signalés, le nombre de cas graves (hospitalisés) signalés et le nombre de décès dans les hôpitaux de la circonscription, attribués au paludisme. Dans les cinq autres pays, les données sur les cas ambulatoires confirmés ont été collectées dans des cliniques ambulatoires. Dans chaque

pays, des établissements ont été sélectionnés (environ 30 par pays) parmi ceux qui avaient utilisé la confirmation parasitologique des cas de paludisme pendant au moins un an avant l'introduction de la CPS, avaient conservé les dossiers cliniques et se trouvaient dans des zones où la CPS devait être administrée dans le cadre du projet ACCESS-SMC à partir de 2015 ou 2016, ou n'auraient pas mis en œuvre la CPS d'ici à 2016. Les données issues des établissements de santé disposant de données complètes pour les deux tranches d'âge chaque mois pendant au moins un an avant et un an après l'introduction de la CPS (n=73 dans les sept pays) ont été retenues pour l'analyse.

Coûts et rapport coût-efficacité

Les coûts des fournisseurs de CPS (en 2016, en dollars US) dans chaque pays ont été estimés en appliquant une approche reposant sur les ingrédients (annexe pp. 17-18).¹⁸ Les ingrédients chiffrés comprennent les coûts financiers (provenant des registres comptables des organisations non gouvernementales partenaires et d'entretiens avec leur personnel). Les coûts d'opportunité des bénévoles (calculés à partir du nombre de jours consacrés à la distribution et aux activités connexes au cours de chaque cycle mensuel), et le salaire journalier minimum moyen national, ainsi que les coûts en matière de temps du personnel du gouvernement (sur la base du temps passé à soutenir la campagne en fonction du revenu brut mensuel moyen). Les indemnités journalières sont considérées comme des coûts financiers. Les coûts de démarrage (comme ceux liés à l'élaboration des documents de formation et d'outils de compte rendu) ont été exclus. Le coût moyen pondéré de quatre traitements par enfant a été obtenu en divisant le coût total récurrent par le nombre total de doses administrées, divisé par 4. Le nombre de cas de paludisme, de paludisme grave et de décès dus au paludisme qui auraient dû être évités grâce à la CPS a été calculé à partir du nombre de traitements de CPS administrés, des estimations des taux d'incidence sans CPS dérivées du modèle de paludisme de l'Imperial College London¹⁹ et des estimations par cas-témoins de l'efficacité de chaque traitement mensuel (annexe p. 34). Les rapports coût-efficacité ont été calculés en divisant le coût total de l'opération de CPS dans chaque pays par le nombre prévu de cas évités. Les économies potentielles du point de vue des fournisseurs ont été calculées sur la base des coûts de diagnostic et de traitement des cas de paludisme non graves et graves évités, et s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle 60 % des cas de paludisme ont été diagnostiqués et traités. Toutes les analyses de coûts ont été réalisées dans Microsoft Excel.

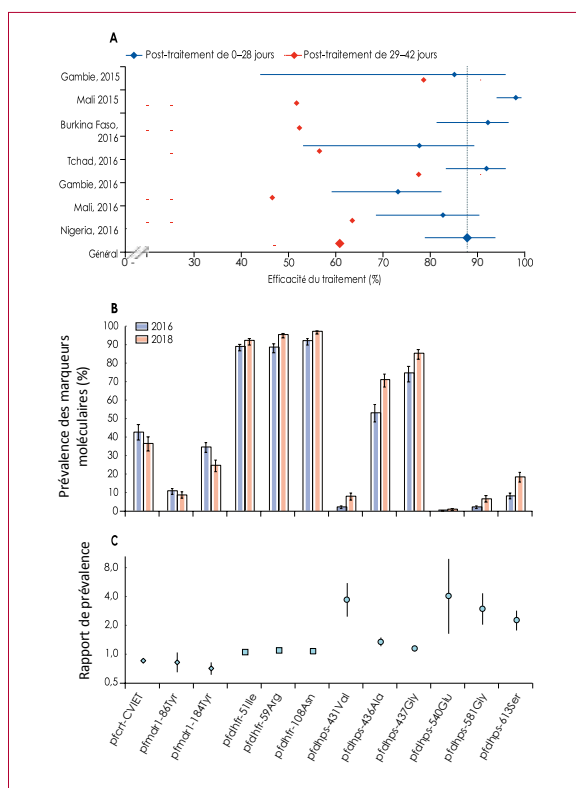


Figure 2 : Efficacité de la CPS

(A) Estimations par cas-témoins de l'efficacité des traitements de la CPS. Les points de données correspondent au pourcentage de réduction de l'incidence du paludisme dans les 28 jours suivant le début du traitement, et dans les 29 à 42 jours suivant le traitement, par rapport à l'incidence chez les enfants n'ayant pas reçu de CPS au cours des 42 derniers jours (données d'incidence sous-jacente signalées précédemment; 21 annexe pp. 6, 36). Les barres d'erreur indiquent des IC de 95 % (les seuils de confiance inférieurs de <20 % ont été tronqués à 20 % dans le diagramme, terminé par une ligne pointillée). Les estimations globales ont été obtenues à partir d'une méta-analyse des effets aléatoires (annexe pp. 11-12). À titre de comparaison, l'efficacité au cours des 28 jours des essais aléatoires s'élevait à 86,10 %.

(B) Prévalence des marqueurs moléculaires de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine en 2016 et 2018 chez les personnes non éligibles à la CPS (de 10 à 30 ans). Les barres d'erreur indiquent 95 % d'IC. (C) Des rapports de prévalence avec des IC de 95 % représentant la multiplication de chaque marqueur de 2016 à 2018, dans la tranche d'âge de 10 à 30 ans (les IC de 95 % pour les variantes pfdhfr, pfdhps-436Ala et pfdhps-4367Gly étaient trop étroites pour être représentées). Les résultats chez les enfants de moins de 5 ans figurent en annexe (p. 15). CPS : chimioprévention du paludisme saisonnier. pfcr1 = *Plasmodium falciparum* transporteur de résistance à la chloroquine. pfmdr1 = *P falciparum* résistance multiple aux médicaments 1. pfdhfr = *P falciparum* dihydrofolate réductase. pfdhps = *P falciparum* dihydroptéroate synthétase. pfcr1-CV1ET = positions d'acides aminés 72-76.

Rôle de la source de financement

Le donateur ayant financé l'étude n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte des données, l'analyse des données, l'interprétation des données ou la rédaction du rapport. Tous les auteurs ont bénéficié d'un accès complet à l'ensemble des données de l'étude et assument la responsabilité quant à la décision de soumettre l'étude à publication.

Résultats

En 2015, un total de 12 467 933 traitements ont été administrés sur quatre cycles mensuels à une population cible de 3 650 455 enfants par 19 428 agents de santé communautaire. En 2016, 25 117 480 traitements ont été administrés à une population cible de 7 551 491 enfants par 47 238 agents de santé communautaire (tableau 1). Les calendriers des cycles mensuels en 2015 figurent en annexe (p. 8). Quatre cycles mensuels de traitement ont été administrés chaque année, sauf en 2016 au Nigeria, où le premier cycle n'a pas été mis en œuvre dans certaines circonscriptions en raison de retards dans l'enregistrement des comprimés dispersibles, et dans trois circonscriptions au Tchad, où le quatrième cycle n'a pas été mis en œuvre en 2016 en raison d'une pénurie de médicaments.

En 2015, 12 777 enfants ont fait l'objet d'une enquête à la fin de la saison de transmission ; 9 376 étaient éligibles pour recevoir quatre traitements, dont 86,4 % (95 % IC 83,4-89,3) ont été traités au moins une fois. La couverture moyenne par mois s'est élevée à 76,4 % (95 % IC 74,0-78,8), et 54,5 % des enfants (95 % IC 50,4-58,7) ont reçu les quatre traitements. En 2016, 15 366 enfants ont fait l'objet d'une enquête ; 13 063 étaient éligibles pour recevoir quatre traitements, dont 91,7 % (89,3-94,2) ont été traités au moins une fois. La couverture moyenne par mois était de 74,8 % (72,2-77,3), et, comme en 2015, un peu plus de la moitié des enfants éligibles ont reçu quatre traitements (53,0 % [48,5-57,4]). La couverture varie d'un pays à l'autre et atteint toujours son niveau le plus élevé au Burkina Faso (tableau 1). L'observance du programme de 3 jours au cours du dernier mois varie entre 86,8 % (95 % IC 81,7-90,7 au Nigeria en 2016) et 99,8 % (99,0-99,9 au Burkina Faso en 2016). L'administration a été équitable avec des niveaux de couverture similaires dans les classements de richesse de tous les pays au cours des deux années (annexe p. 9). Les enquêtes ont également montré qu'un pourcentage élevé d'enfants âgés de 6 ou 7 ans ont reçu la CPS (53,0 % [95 % IC 48,7-57,3] des enfants soumis à l'enquête en 2015 [n=1695] et 62,4 % [55,7-69,1] en 2016 [n=2062] ont été traités au moins une fois). En 2015, 87,4 % (85,7-89,1) des enfants éligibles à la CPS ont dormi sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée la nuit précédant l'enquête, pour 85,8 % (83,3-88,2) en 2016.

Dans nos études de cas-témoins, un total de 2 185 cas de paludisme confirmé et de 4 370 cas-témoins ont participé pendant les saisons de transmission de 2015 (en Gambie et au Mali) et de 2016 (Burkina Faso, Gambie, Mali, Nigeria et Tchad). L'estimation globale de l'efficacité de protection de la CPS en matière de réduction de l'incidence du paludisme clinique dans les 28 jours suivant son administration s'élevait à 88,2 % (95 % IC 78,7-93,4 ; figure 2A). L'efficacité de 29 à 42 jours après le traitement s'élevait à 61,4 % (47,4-71,8). Au 31 mars 2017, un total de 779 rapports d'innocuité sur les cas individuels liés au traitement de CPS étaient disponibles pour 2015 et 2016, dont 36 étaient considérés comme graves : un enfant a présenté des éruptions cutanées, deux ont eu

de la fièvre, 31, des troubles gastro-intestinaux, un, un syndrome extrapyramidal et un, un œdème de Quincke. Tous les enfants se sont remis de ces effets indésirables graves. Aucun cas de réaction cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell) n'a été signalé. Un autre effet indésirable grave a été signalé le 16 août 2017, à savoir celui d'un enfant mort par suffocation après avoir aspiré des comprimés dissous de CPS administrés alors qu'il n'était pas totalement réveillé. Dans le groupe d'enfants au Nigeria, les symptômes les plus fréquemment signalés sur les 10 445 enfants examinés après le premier cycle de traitement étaient l'apparition de fièvre (549 [5,3 %] enfants), de vomissements (333 [3,2 %]) et de diarrhée (233 [2,2 %]). Parmi les 6 457 enfants examinés après le troisième cycle de traitement, encore une fois, la fièvre (178 [2,8 %] enfants), les vomissements (128 [2,0 %]) et la diarrhée (70 [1,1 %]) étaient les symptômes les plus fréquents. Chez ces enfants, six rapports spontanés ont été élaborés par le personnel de l'établissement de santé

concernant des effets indésirables liés aux médicaments après présentation dans les établissements de santé d'effets indésirables présumés. Il s'agissait de quatre cas d'éruption cutanée, d'un d'œdème et d'un cas de vomissement, chaque cas étant observé chez un enfant différent. Aucun de ces effets n'a été considéré comme grave.

Dans le cadre de notre enquête de 2016 sur les marqueurs de résistance aux médicaments, 29 274 échantillons provenant de différents individus ont été analysés. 14 345 échantillons provenaient d'enfants de moins de 5 ans et 14 929 d'individus âgés de 10 à 30 ans, dont 2 844 et 2 286, respectivement, étaient positifs pour *P falciparum* et ont été considérés comme résistants. En 2018, 28 546 échantillons ont été analysés ; 14 019 échantillons provenaient d'enfants de moins de 5 ans et 14 527, d'individus âgés de 10 à 30 ans, dont 801 et 1 375, respectivement, étaient positifs et ont été considérés comme résistants.

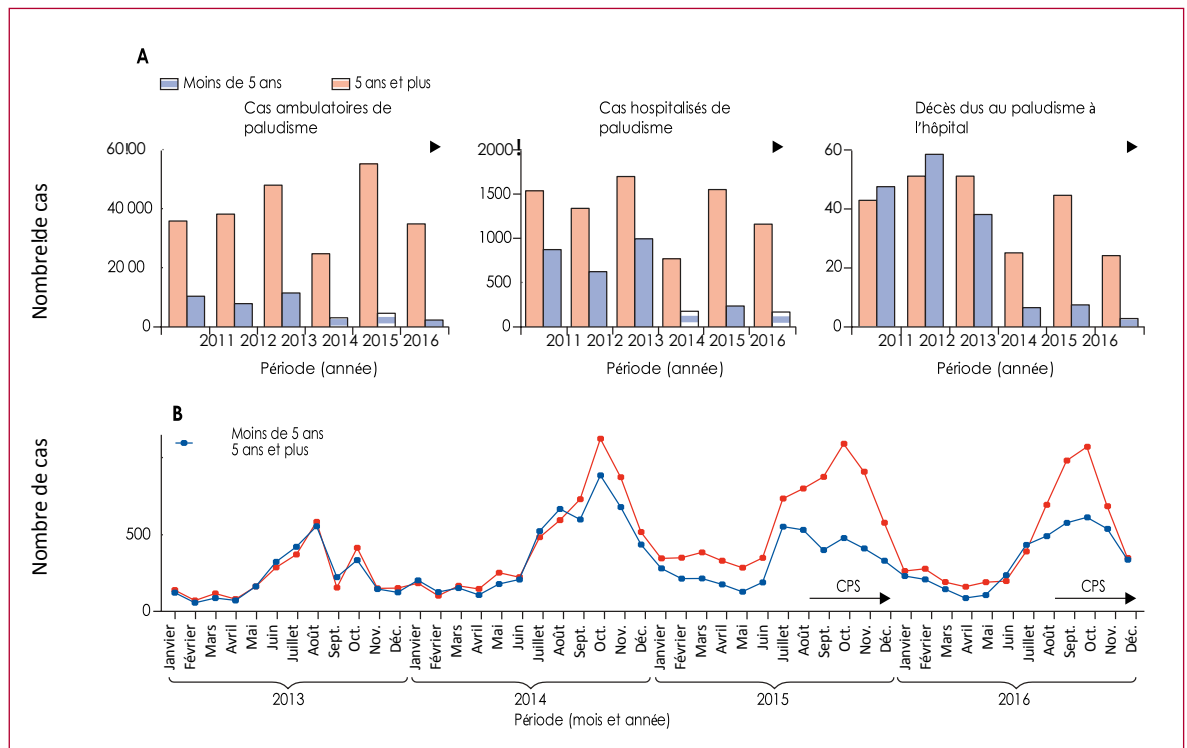


Figure 3 : Exemples d'effet de la CPS sur les taux de paludisme

(A) Nombre de cas confirmés de paludisme dans les cliniques ambulatoires, de patients hospitalisés avec un diagnostic primaire de paludisme, et de décès à l'hôpital attribués au paludisme, chez les enfants de moins de 5 ans et les individus âgés de 5 ans et plus, pendant les périodes de transmission avant et après l'introduction de la CPS chez les enfants de moins de 5 ans dans les régions de l'Upper River et de la Central River en Gambie. (B) Nombre de cas confirmés de paludisme chez des enfants de moins de 5 ans et individus de 5 ans et plus, au centre de santé de Kadiolo, région de Sikasso, Mali, chaque mois avant et après l'introduction de la CPS chez les enfants de moins de 5 ans. CPS : chimioprévention du paludisme saisonnier.

Chez les enfants de moins de 5 ans, la combinaison des variantes pfcrt-CVIET (positions d'acides aminés 72-76), pfmdr1-86Tyr et pfmdr1-184Tyr, associée à la résistance à l'amodiaquine, a été évaluée avec une prévalence de 1,3 % (95 % IC 0,9–2,0) en 2016 et de 0,5 % (0,2–1,4) en 2018 (rapport de prévalence 0,4 [0,1–1,1]). La prévalence de la quintuple mutation associée à la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine (triple mutation dans pfdhfr avec pfdhps-437Gly et pfdhps-540Glu) était de 0,4 % (0,2–0,8) en 2016 et de 0,7 % (0,3–1,5) en 2018 (rapport de prévalence de 1,8 [0,7–5,0]). Dans la tranche d'âge des 10 à 30 ans, les estimations correspondantes pour la combinaison pfcrt-CVIET, pfmdr1-86Tyr et pfmdr1-184Tyr s'élevaient à 0,7 % (0,4–1,2) en 2016 et à 0,4 % (0,1–0,8) en 2018 (rapport de prévalence de 0,5 [0,2–1,2]), et pour la quintuple mutation (triple mutation dans pfdhfr avec pfdhps-437Gly et pfdhps-540Glu), 0,2 % (0,1–0,5) en 2016 et 1,0 % (0,6–1,6) en 2018 (rapport de prévalence de 4,8 [1,7–13,7]). La prévalence de chaque mutation en 2016 et en 2018 pour la tranche d'âge des 10 à 30 ans est illustrée à la figure 2B. Les trois variantes associées à la résistance à l'amodiaquine ont vu leur prévalence diminuer entre les enquêtes, tandis que les mutations du gène pfdhfr, associé à la résistance à la pyriméthamine, et du gène pfdhps, associé à la résistance à la sulfadoxine, ont toutes deux vu leur prévalence augmenter. La multiplication de chaque variante est illustrée à la figure 2C. La mutation pfdhps-540Glu qui, combinée avec pfdhps-436Ala ou pfdhps-437Gly, confère une résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine, était rare mais sa prévalence a augmenté. Les résultats correspondants chez les enfants de moins de 5 ans figurent en annexe (p. 15).

En 2016, seuls deux échantillons (un dans chaque tranche d'âge) étaient porteurs de la quintuple mutation et de pfcrt-CVIET, pfmdr1-86Tyr, et pfmdr1-184Tyr, combinaison associée à la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine (prévalence de 0,05 % [0,01–0,18]). En 2018, aucun échantillon ne portait de génotype associé à une résistance à la fois à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine.

En Gambie, la CPS a été mise en œuvre dans les régions de l'Upper River et de la Central River en 2014 (annexe p. 2) et s'est poursuivie dans les mêmes zones par le biais du projet ACCESS-SMC en 2015 et 2016 (figure 1). En ce qui concerne l'effet sur la mortalité due au paludisme, 155 décès dus au paludisme ont été signalés dans les hôpitaux (base de données DHIS2) chez des enfants de moins de 5 ans pendant les saisons de transmission au cours des 3 années précédant l'introduction de la CPS (2011-2013), contre 18 décès pendant ces mêmes périodes au cours des 3 années de mise en œuvre de la CPS (2014-2016 ; figure 3). La réduction globale de la mortalité due au paludisme associée à la mise en œuvre de la CPS (2014-2016 par rapport à 2011-2013) estimée sur la base d'un modèle de régression de Poisson s'est élevée à 56,6 % (95 % IC 28,9-73,5 ; tableau 2). Au Burkina Faso,

	Source*	2015	2016	Général
Décès dus au paludisme à l'hôpital				
Burkina Faso	DHIS2	47,2% (8,7 to 69,4)	34,8% (-15,1 to 63,1)	42,4% (5,9 to 64,7)
Gambie†	DHIS2	48,4% (14,3 to 68,9)	58,8% (-70,5 to 90,0)	56,6% (28,9 to 73,5)
Cas hospitalisés de paludisme				
Burkina Faso‡	DHIS2	27,4% (20,5 to 33,7)
Gambie†	DHIS2	56,1% (33,3 to 71,1)	41,7% (-65,2 to 79,4)	54,8% (29,2 to 71,1)
Cas ambulatoires de paludisme				
Burkina Faso	DHIS2	40,6% (33,6 to 46,8)	48,5% (39,0 to 56,5)	45,0% (39,1 to 50,3)
Gambie	DHIS2	53,0% (37,5 to 64,7)	58,8% (43,0 to 70,3)	55,2% (42,0 to 65,3)
Tchad	11 cliniques	51,4% (-2,5 to 77,0)	42,0% (15,6 to 60,2)	43,6% (17,8 to 61,3)
Guinée	15 cliniques	37,5% (7,6 to 57,7)	49,2% (34,6 to 60,6)	45,6% (31,0 to 57,1)
Mali	26 cliniques	47,3% (27,6 to 61,6)	39,0% (26,1 to 49,7)	42,7% (28,7 to 53,9)
Niger	13 cliniques	43,8% (14,3 to 63,1)	29,2% (-14,1 to 56,0)	35,3% (1,0 to 57,7)
Nigéria	8 cliniques	26,0% (-0,7 to 45,7)	25,0% (5,4 to 40,5)	25,5% (6,1 to 40,9)

La réduction en pourcentage du nombre de cas ambulatoires de paludisme chez les enfants de moins de 5 ans dans les établissements de santé pendant la saison de forte transmission, associée à l'introduction de la CPS, a été évaluée en appliquant un modèle de régression de Poisson au nombre mensuel de cas confirmés traités dans les établissements de santé (annexe pp. 25-29), avec la tranche d'âge et l'année civile en tant que facteurs et l'effet de la CPS estimé avec une variable indicatrice définie à 1 pour la tranche d'âge pendant les mois où la CPS a été mise en œuvre et définie à 0 sinon, avec une erreur type robuste pour calculer les IC de 95 % (annexe pp. 19-24). Des valeurs négatives indiquent une augmentation relative. CPS : chimioprévention du paludisme saisonnier. DHIS2=District Health Information System 2. *Données DHIS2 au niveau de la circonscription ou données collectées auprès de certaines cliniques ambulatoires ; 160 cliniques ont été visitées afin d'inspecter la qualité et l'exhaustivité des données, et les données de 73 cliniques qui disposaient de données complètes sur les cas confirmés de paludisme pendant au moins un an avant et un an après l'introduction de la CPS ont été analysées. †Pour la Gambie, les chiffres globaux comprennent les données de 2014 (décès dus au paludisme, 62,6 % [16,9 à 83,2] ; cas hospitalisés de paludisme, 61,5 % [47,3 à 71,8] ; cas ambulatoires de paludisme, 46,8 % [42,0 à 51,2]). ‡Les données sur le paludisme grave ne sont pas disponibles pour 2016 dans la base de données DHIS2 au moment de l'analyse des données.

Tableau 2 : Réduction du taux de paludisme chez les enfants de moins de 5 ans lors de l'introduction de la CPSs

dans les zones où la CPS a été mise en œuvre à partir de 2015, 612 décès dus au paludisme ont été signalés dans les hôpitaux de la circonscription (base de données DHIS2) chez des enfants de moins de 5 ans au cours des saisons de transmission des deux années précédentes (2013-2014), contre 336 décès en 2015 et 2016 lorsque la CPS a été mise en œuvre. Dans les circonscriptions ayant mis en œuvre la CPS à partir de 2016, le nombre de décès dus au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans s'élevait à 266 en 2013, 284 en 2014, 281 en 2015 et 76 en 2016. La réduction estimée des décès associée à la CPS était de 42,4 % (5,9-64,7 ; tableau 2). Le nombre de cas de paludisme grave signalés chez des enfants de moins de 5 ans dans les régions de l'Upper River et de la Central River en Gambie pendant la saison de

transmission s'élevait à 867 en 2011, 619 en 2012 et 989 en 2013 (figure 3). Après la mise en place de la CPS, ce nombre est passé à 175 en 2014, 233 en 2015 et 166 en 2016, soit une réduction de 54,8 % (29,2-71,1 ; tableau 2). Au Burkina Faso, la réduction s'est élevée à 27,4 % (20,5-33,7) en 2015 (les données pour 2016 n'étaient pas disponibles au moment de l'analyse). Sur l'ensemble des sept pays, on estime que la réduction du nombre de cas ambulatoires de paludisme confirmés pendant les périodes d'intervention (2015-16) a été comprise entre 25,0 % (5,4 à 40,5) au Nigeria en 2016 et 58,8 % (43,0 à 70,3) en Gambie en 2016 (tableau 2).

Le coût économique total récurrent de la CPS en 2016 (tous âges confondus) s'est élevé à 22,8 millions de dollars US, dont 20,6 millions de dollars US de coûts financiers et 2,2 millions de dollars US de coûts d'opportunité des bénévoles. Le coût économique moyen pondéré de l'administration des quatre cycles mensuels de CPS par enfant dans les sept pays s'est élevé à 3,63 dollars US, allant de 2,71 dollars US au Niger à 8,20 dollars US en Gambie. L'estimation du coût économique total moyen par cas de paludisme évité, sur la base des estimations modélisées de l'incidence du paludisme en l'absence de CPS (annexe p. 34), allait de 2,91 dollars US au Niger à 30,73 dollars US en Gambie. Le coût total moyen par cas de paludisme grave évité allait de 119,63 dollars US au Niger à 506,00 dollars US en Gambie, tandis que le coût moyen par décès évité allait de 533,56 dollars US au Niger à 2 256,92 dollars US en Gambie. Les économies potentielles ont été estimées à 66,0 millions de dollars US au total, allant de 291 966 dollars US en Gambie à 20,1 millions de dollars US au Nigeria. Les économies nettes de coûts économiques (déduction faite des coûts d'administration de la CPS) se sont élevées à 43,2 millions de dollars US sur l'ensemble des sept pays.

Discussion

Le projet ACCESS-SMC avait pour vocation de démontrer l'efficacité de la CPS à grande échelle et d'améliorer le marché des médicaments de la CPS afin de surmonter les obstacles à la mise à l'échelle. Malgré les difficultés que pose l'administration de la CPS, près de 90 % des enfants ont reçu au moins un traitement, et plus de 50 % des enfants ont reçu les quatre traitements chaque année. La distribution par la méthode du porte-à-porte a permis de traiter les membres les plus pauvres de la communauté. Bien que l'observance des doses non supervisées soit difficile à vérifier, l'observance signalée par les soignants a été élevée. L'efficacité de protection de chaque traitement mensuel a été similaire à celle observée lors des essais aléatoires contrôlés.^{6,7} Dans deux pays disposant de bases de données DHIS-2 mises en place avant l'élargissement de la CPS (Gambie et Burkina Faso), les réductions du nombre de décès dus au paludisme dans les hôpitaux de la circonscription ont été estimées à 57 % et 42 % pour la période de l'opération de la CPS, ainsi que des réductions de 53 % et 45 % du nombre de cas ambulatoires. Des

réductions du même ordre ont été constatées au niveau du nombre de cas ambulatoires de paludisme dans d'autres pays. Ces résultats constituent la première évaluation à grande échelle de la mise en œuvre de la CPS par les programmes nationaux, et fournissent les premières preuves d'une incidence sur les décès dus au paludisme. Des études antérieures menées au Burkina Faso et au Mali ont montré des effets sur la prévalence^{22,23} et des données préliminaires sur le rapport coût-efficacité ont été obtenues au Ghana.²⁴

Le projet ACCESS-SMC a augmenté considérablement la demande de médicaments de la CPS, représentant env. 50 % de tous les traitements de CPS achetés en 2016 (données non publiées). En 2015, un produit sucré et dispersible a été soumis au programme de préqualification des médicaments par l'OMS et au groupe d'experts du Fonds mondial pour les produits pharmaceutiques. Le groupe en question a donné son approbation en février 2016, permettant au projet ACCESS-SMC de recourir à des comprimés dispersibles pour la plupart des traitements administrés en 2016 (la préqualification par l'OMS a été obtenue le 21 août 2018). En 2017, toutes les commandes de SP+AQ pour la CPS concernaient la formulation dispersible. Les programmes nationaux de lutte contre le paludisme ont pu passer à d'autres sources de financement afin de soutenir la CPS dans toutes les zones du projet ACCESS-SMC et d'étendre l'administration. Ils ont été soutenus principalement par le Fonds mondial, les gouvernements nationaux, le President's Malaria Initiative (PMI), l'UNICEF et la Banque mondiale. Par ailleurs, des financements philanthropiques soutiennent les programmes du Malaria Consortium au Burkina Faso, au Tchad et au Nigeria.

Les estimations concernant l'effet sur les taux de paludisme pourraient avoir été impactées par des facteurs de confusion, en raison des effets simultanés d'autres mesures de lutte, de changements apportés dans l'accès aux soins de santé, d'évaluations des taux de tests parasitologiques des cas suspects de paludisme et d'améliorations de la gestion des cas graves. Cependant, comme la CPS se limite aux enfants de moins de 5 ans, les données pourraient également être comparées avec celles de tranches d'âge supérieures n'ayant pas reçu de SP + AQ pour contrôler au moins partiellement les tendances temporelles. L'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, qui a été prise en compte lors des enquêtes menées sur la couverture de la CPS, n'a pas augmenté de manière différenciée chez les enfants éligibles pendant la période d'élargissement de la CPS. Les taux de dépistage du paludisme ont augmenté, mais cette augmentation a été similaire dans toutes les tranches d'âge (annexe p. 12).

Aucun cas de réaction cutanée grave n'a été signalé dans le cadre de cette étude, bien que des cas se soient produits à la suite de l'administration de la CPS.²⁵ Il est possible que des cas graves se soient produits et n'aient pas été signalés. Un point faible dans l'évaluation des

rapports de cas : l'absence de paramètres biochimiques et hématologiques qui a pu conduire à une sous-détection des lésions hépatiques. Par ailleurs, nous n'avons pas pu suivre les cas d'agranulocytose. Un examen indépendant de l'innocuité de la CPS par le Comité consultatif de l'OMS pour la sécurité des médicaments et des produits pharmaceutiques, sur la base des données de ce projet et des rapports d'autres pays mettant en œuvre la CPS,^{25,26} a approuvé les mesures prises pour promouvoir l'administration sûre de la CPS et pour renforcer la surveillance de la sécurité. Cet examen a conclu que le profil bénéfices/risques de la CPS était positif.^{27,28} Il a cependant noté qu'un renforcement supplémentaire de la pharmacovigilance était nécessaire afin de garantir un examen rapide des cas suspects et d'améliorer l'exhaustivité des rapports. Il a souvent été difficile d'évaluer l'éventuel lien de cause à effet avec les médicaments de la CPS. Il a été impossible d'évaluer la causalité à partir des informations figurant dans Vigibase en raison du caractère incomplet des informations et de la difficulté à éliminer d'autres causes d'effets indésirables, comme la dysenterie et le paludisme. Les agents de santé communautaire ont été formés à exclure de l'administration de la CPS les enfants qui ne se sentaient pas bien, mais les symptômes peuvent ne pas être apparents aux premiers stades d'une maladie. Par conséquent, des enfants qui ont ressenti des symptômes peu après la CPS en raison d'une condition préexistante ont pu être inclus dans le programme.

La CPS réduira l'acquisition d'une immunité naturelle,²⁹ comme dans le cas de n'importe quelle autre méthode de prévention efficace du paludisme, mais nous avons démontré que la CPS améliore le taux de survie chez les enfants. Les enfants de plus de 5 ans qui ne reçoivent plus de CPS sont censés être exposés à un risque accru de paludisme par rapport au moment où ils recevaient la CPS. Ce risque doit être surveillé. Des mesures doivent être prises afin que cette tranche d'âge utilise des moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée et prennent d'autres mesures préventives. Elle doit également se faire soigner rapidement en cas d'apparition de fièvre.

Les marqueurs moléculaires de résistance aux médicaments de la CPS sont apparus à faible prévalence, ce qui confirme l'efficacité de la CPS observée dans les études de cas-témoins. Toutefois, on a constaté des cas de résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine dans des parasites prélevés par échantillonnage dans la tranche d'âge n'ayant pas reçu de CPS mais vivant dans des zones où la CPS était déployée. Le recours à l'artéméthér-luméfantrine comme traitement de première ligne contre le paludisme offre une certaine protection contre la résistance à l'amodiaquine, car elle est efficace contre les parasites résistants à l'amodiaquine, mais elle n'offre aucune protection contre la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine. La résistance, à la fois à la sulfadoxine-pyriméthamine et à l'amodiaquine, doit continuer d'être

surveillée par des méthodes standardisées dans toutes les régions où la CPS est administrée afin de tirer rapidement la sonnette d'alarme en cas de perte d'efficacité.

La CPS est une opération relativement peu coûteuse qui permet aux systèmes de santé nationaux de réaliser des économies substantielles en réduisant considérablement le fardeau du paludisme et ses coûts de diagnostic et de traitement. Toutefois, le niveau de couverture de la CPS varie. Des niveaux élevés de couverture de la CPS ont pu être atteints à certains endroits grâce à l'administration en porte-à-porte, mais pas partout. Parmi les facteurs déterminants pour maintenir des niveaux de couverture élevés d'un mois à l'autre, citons une communication efficace afin d'informer les communautés des dates des campagnes, des systèmes efficaces pour garantir le paiement rapide des distributeurs de médicaments et une quantification adéquate pour éviter les ruptures de stock.

Grâce aux résultats obtenus par ce projet (figurant en annexe [pp. 6, 36]), le recours à la CPS s'est rapidement déployé depuis 2016. Des programmes ont ainsi été mis en œuvre dans 13 pays (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Tchad, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée Bissau, Mali, Niger, Nigeria, Sénégal et Togo), permettant de traiter 22 millions d'enfants en 2019 (annexe p. 14 ; données non publiées). Cependant, env. 8 millions d'enfants vivent dans des zones identifiées comme convenant à la CPS mais ne disposant d'aucun programme en 2019. Cette lacune doit être comblée. Alors que le recours à la CPS se propage, il est important de surveiller la couverture et d'adapter les méthodes d'administration afin de faire en sorte que tous les enfants puissent être traités chaque mois. En outre, les cycles doivent être espacés de précisément 28 jours en raison de la baisse rapide de la protection au-delà de cette période. Compte tenu du succès de la mise en œuvre de la CPS ces dernières années, un élargissement pourrait être envisagé³⁰ avec l'ajout d'un cinquième cycle mensuel dans les régions à forte transmission saisonnière, mais dans lesquelles la période principale de risques dure plus de 4 mois. Lorsque le fardeau de la maladie le justifie, le traitement des enfants plus âgés doit également être envisagé, comme nous avons réussi à le faire au Sénégal.³⁵ Le projet ACCESS-SMC a stimulé la demande de médicaments pour la CPS, ce qui a encouragé les fabricants à augmenter leur capacité de production et à mettre au point des formulations adaptées aux enfants. Cette évaluation a montré que malgré les difficultés qui accompagnent l'administration de traitements mensuels en porte-à-porte, une couverture élevée peut être obtenue, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité dues au paludisme. Ces résultats devraient soutenir les efforts visant à maintenir et à optimiser la mise en œuvre de la CPS afin de prévenir le paludisme chez les enfants.

Contributeurs

A-MT, CG, CM, CS, DC, DM, EB, FN, GJ, GT, HS, KBe, MCa, PM, RS, SVH et YD ont conçu l'étude.

ADic, AK, A-MT, AS, CE, BA, BK, CG, CS, DAS, DC, DK, DM, EB, EH, EKL, EO, FJ, FN, GN, GT, HJah, HJah, HKe, HKi, IL, IO, IS, IZ, JBO, JM, JSJ, KBe, KBou, KML, LR, MCo, MCT, HAM, MJK, MK, MKa, MKe, MSS, NN, PC, PM, RA, SC, JO, TE, TG, YD et YS ont collecté des données. AR-F, CG, CM, CH, CS, DC, DM, EH, HS, KBe, MCa, PM et RS ont planifié les analyses de données.

Auteurs ayant vérifié les données et les analyses et ayant bénéficié d'un accès complet aux données : (données de sécurité) HS, RS, CH, CM, IN, SP et PM ; (données sur la résistance aux médicaments) KBe, CS, RM et PM ; (données de couverture) SS, MCa, SL et PM ; (données d'impact) SL, PM, MK, IL, IZ, SC, KML, IS, HKe, YS, MK, et BK ; (données sur les coûts) CG, DC, PM et MCa ; (données d'administration) : DM, HK, KM, AS, AR-F, JSJ, LR, EH, PC, HJah, EKL, RA et PM ; (données d'efficacité) MCa, PM, SC, TE, SJO, IZ, JBO, IS, ADic et HKe. ADic, ADia, ADj, A-MT, AR-F, CG, CH, CM, CS, DC, DD, DM, EB, EH, GJ, GT, HKe, HKi, HS, IL, IS, IZ, JA, JBO, JLN, JT, KBe, KBo, KM, KML, MCa, MCo, MKa, MM, NI, PH, PM, RG, RM, RS, RT, SC, SJO, SL, SP, SS, SVH, TE et YF ont interprété les données. PM a rédigé la première ébauche du document et de l'annexe, tandis que A-MT, AR-F, CG, CH, CM, CS, DC, DM, JT, KBe, MCa, MM, NI, SP, PM, SVH, SS et TE ont édité le document. Tous les auteurs ont approuvé la version finale du document, ont donné leur accord à sa publication et ont accepté d'être responsables vis-à-vis de tous les aspects du travail.

Partenariat ACCESS-SMC

Malaria Consortium : Ouganda Diego Moroso, Harriet Kivumbi, Ebenezer Baba ; *Royaume-Uni* Arantxa Roca-Feltre, James Tibenderana, Prudence Hamade ; États-Unis Maddy Marasciulo ; *Burkina Faso* Joanna Stenstrom Johansson ; *Tchad* Adama Sanogo ; *Nigeria* Kolawole Maxwell. Catholic Relief Services : *Sénégal* Lantorina Razafindralambo ; *Mali* Eric Hubbard ; États-Unis Suzanne Van Hulle ; *Mali* Patrice Coulibaly ; *Guinée* Eugene Kaman Lama ; *Niger* Rahila Abdoulaye ; *Gambie* Huja Jah. Collaborateurs : *Burkina Faso* Jean Bosco Ouedraogo, Issaka Zongo (Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Bobo-Dioulasso), Yacouba Savodogo, Alice Kiba (Programme National de Lutte contre le Paludisme, Ouagadougou), Emile Ouedraogo (Centre national des vigilances des produits de santé, Ouagadougou) ; *Tchad* Hamit Kesseley, Daugla Doumagoum (Centre de Support en Santé Internationale, N'Djamena), Djiddi Ali Sougoudi, Kodbesse Boulotigam (Programme National de Lutte contre le Paludisme, N'Djamena), Nadine Ngarnaye (Direction de la Pharmacie, du Médicament et de la Pharmacopée, N'Djamena) ; *Guinée* Kovana Marcel Loua (L'Université Gamal Abdel Nasser de Conakry, Conakry), Timothee Guilavogui, Moussa Keita (Programme National de Lutte contre le Paludisme, Conakry), Mariama Sire Sano (la Direction Nationale de la Pharmacie et du Médicament, Conakry) ; *Gambie* Serign Ceesay, Kalifa Bojang, Jane Achan (Medical Research Council Laboratories, Banjul), Balla Kande, Momodou Kalleh (National Malaria Control Programme, Banjul), Markieu Jannah Kaira, Fatou Jah (Medicines Control Agency, Banjul) ; *Mali* Alassane Dicko, Issaka Sagara, Abdoulaye Djimde (Malaria Research and Training Center, University of Bamako, Bamako), Diakalidia Kone (Programme National de Lutte contre le Paludisme, Bamako), Mamadou Chérif Traore (la Direction de la Pharmacie et du Médicament, Bamako) ; *Niger* Ibrahim Laminou (Centre de Recherche Médicale et Sanitaire,

Niamey), Matt Coldiron, Rebecca Grais (Epicentre, Niamey), Hadiza Jackou, Ibrahim Ouba (Programme National de Lutte contre le Paludisme, Niamey), Halimatou Alassana Messan (Centre National de Pharmacovigilance, Niamey) ; *Nigeria* Musa Kana (Federal University Lafila, Nasarawa State), Sonny Johnbull Ogboi, Tony Eloike (Jedima International Health Consult, Lekki, Lagos), Godwin Ntadom, Bala Audu (National Malaria Elimination Programme, Abuja), Cassandra Elagbaje (The National Agency for Food and Drug Administration and Control, Abuja) ; *Sénégal* Abdoulaye Diallo, Jean Louis Ndiaye (l'Université Cheikh Anta Diop, Dakar), Fara Ndiaye, Yacine Djibo (Speak Up Africa, Dakar) ; *Ghana* Gladys Tetteh (Management Sciences for Health, Accra) ; États-Unis David Collins (Management Sciences for Health, Boston, MA), Colin Gilmartin (Management Sciences for Health, Arlington, VA) ; *Suisse* André-Marie Tchouatieu, George Jagoe (Medicines for Malaria Venture, Genève), Corinne Merle, Christine Halleux (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, OMS, Genève), Noha Iessa, Shanthi Pal (Regulation and Safety, Pharmacovigilance, OMS, Genève) ; *Maroc* Rachida Souleymani, Houda Sefiani (Centre Anti-Poison de Maroc, Rabat) ; *UK* Colin Sutherland, Matt Cairns, Khalid Beshir, Julian Muwanguzi, Paul Snell, Rhosyn Tuta, Yolanda Fernandez, Susana Scott, Sham Lal, Raoul Mansukhani, Paul Milligan (London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres).

Déclaration d'intérêts

Nous ne déclarons aucun intérêt concurrent.

Partage de données

Les données anonymisées au niveau individuel provenant des enquêtes, des études de cas-témoins, des analyses de résistance aux médicaments et des données d'impact, y compris les dictionnaires de données, les outils de collecte de données et le protocole, seront mises à disposition par le biais de Data Compass. Les demandes d'accès seront examinées par un comité de contrôle des accès aux données.

Remerciements

Le projet ACCESS-SMC a été financé par Unitaid. Le projet ACCESS-SMC a été dirigé par le Malaria Consortium en partenariat avec Catholic Relief Services, et en collaboration avec la London School of Hygiene & Tropical Medicine, Management Sciences for Health, Medicines for Malaria Venture, et Speak Up Africa. Le projet ACCESS-SMC a soutenu des programmes nationaux de lutte contre le paludisme afin d'élargir l'accès à la CPS dans le but de sauver des vies d'enfants dans sept pays du Sahel (Burkina Faso, Tchad, Guinée, Mali, Niger, Nigeria et Gambie). Le directeur du projet ACCESS-SMC était Diego Moroso et la directrice adjointe, Lantorina Razafindralambo. Le comité technique était composé de Paul Milligan (président), Diego Moroso, Harriet Kivumbi, Lantorina Razafindralambo, Suzanne Van Hulle, Eric Hubbard, Gladys Tetteh, David Collins et Rhosyn Tuta. Le comité de sécurité était composé de Rachida Soulaymani (présidente), Nilima Kshirsagar, Houda Sefiani, Ambrose Isah et Alex Dodoo. Les données de sécurité de VigiBase, la base de données mondiale de l'OMS sur les rapports d'innocuité sur les cas individuels, mises à jour par l'UMC (Observatoire d'Uppsala), proviennent de diverses sources. La probabilité que l'effet indésirable présumé soit lié au médicament n'est pas la même dans tous les cas. Les informations sur la sécurité ne représentent pas l'opinion de l'UMC ou de l'OMS. Corinne Merle, Christine Halleux, Shanthi Pal et Noha Iessa sont membres du personnel de l'OMS ; ces personnes sont seules

Pour en savoir plus sur le Data Compass, voir <https://datacompass.lshtm.ac.uk/>

responsables des opinions exprimées dans cette publication, et les points de vue exprimés ne représentent pas nécessairement les décisions, la politique ou les opinions de l’OMS.

Note de la rédaction : le groupe Lancet adopte une position neutre en ce qui concerne les revendications territoriales dans les cartes publiées.

Références

- 1 OMS. Rapport mondial sur le paludisme 2018. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2019.
- 2 Wilson AL. 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.
- 3 Meremikwu MM, Donegan S, Sinclair D, Esu E, Oranganje C. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 2 : CD003756.
- 4 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.
- 5 Sokhna C, Cissé B, Ba EH et al. A trial of the efficacy, safety and impact on drug resistance of four drug regimens for seasonal intermittent preventive treatment in Senegalese children. *PLoS One* 2008 ; 3 : e1471.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Cissé B, Ba 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.
- 9 Sinclair D, Meremikwu MM, Garner P. Seasonal malaria chemoprevention for preventing malaria morbidity in children aged less than 5 years living in areas of marked seasonal transmission: GRADE tables to assist guideline development and recommendations. 26 oct. 2011. http://www.who.int/malaria/mpac/feb2012/smc_grade_tables.pdf (accès : 5 nov. 2020).
- 10 OMS. Report of the technical consultation on seasonal malaria chemoprevention. 2012. http://www.who.int/malaria/publications/atoz/smc_report_teg_meetingmay2011/en/index.html (accès : 5 nov. 2020).
- 11 OMS. WHO policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Mars 2012. http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/index.html (accès : 5 nov. 2020).
- 12 OMS. Seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in children. A field guide. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2012.
- 13 Lasry E. A novel prevention programme has dramatically reduced malaria cases in Mali and Chad. 24 sept. 2012. <https://www.msf.org/mali-and-chad-novel-prevention-programme-has-dramatically-reduced-malaria-cases> (accès : 5 nov. 2020).
- 14 Médecins Sans Frontières. Malaria: MSF provides preventive treatment to children in the Sahel region. 12 nov. 2014. <https://www.msf-me.org/article/malaria-msf-provides-preventive-treatment-to-children-in-the-sahel-region> (accès : 5 nov. 2020).
- 15 Koscolacova A. Chemical prevention of seasonal malaria in Niger. Executive summary. Février, 2015. https://evaluation.msf.org/sites/evaluation/files/attachments/execsummarycps_niger_final.pdf (accès : 5 nov. 2020).
- 16 WHO Global Malaria Programme. Minutes of the Technical Expert Group on Drug Efficacy and Response, 1–2 June 2017. 5.1 Monitoring efficacy of seasonal malaria chemoprevention in the ACCESS-SMC project. Octobre 2017. <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-oct2017-teg-drug-efficacy-response-session3.pdf?ua=1> (accès : 4 nov. 2020).
- 17 Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf* 2013 ; 2013 : 75-81.
- 18 Gilmartin C, Nonvignon J, Cairns M et al. Seasonal malaria chemoprevention in the Sahel subregion of Africa: a cost-effectiveness and cost-savings analysis. *Lancet Glob Health* (dans la presse).
- 19 Winskill P, Slater HC, Griffin JT, Ghani AC, Walker PGT. The US President’s malaria initiative, *Plasmodium falciparum* transmission and mortality: a modelling study. *PLoS Med* 2017 ; 14 : e1002448.
- 20 Scott S, Cairns M, Lal S et al. Seasonal malaria chemoprevention coverage in seven West African countries, 2015–2016. Report for UNITAID. London: London School of Hygiene & Tropical Medicine, 2018.
- 21 Cairns M, Sagara I, Zongo I et al. Assessment of the protective efficacy of seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in Burkina Faso, Chad, The Gambia, Mali and Nigeria, 2015–2016. Report for UNITAID. London: London School of Hygiene & Tropical Medicine, 2018.
- 22 Druetz T, Corneau-Tremblay N, Millogo 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.
- 23 Diawara F, Steinhart LC, Mahamar A et al. Measuring the impact of seasonal malaria chemoprevention as part of routine malaria control in Kita, Mali. *Malar J* 2017 ; 16 : 325.
- 24 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.
- 25 NDiaye JL, Diallo I, NDiaye Y et al. Evaluation of two strategies for community-based safety monitoring during seasonal malaria chemoprevention campaigns in Senegal, compared with the national spontaneous reporting system. *Pharmaceut Med* 2018 ; 32 : 189-200.

- 26 NDiaye JL, Cissé B, Ba EH et al. Safety of seasonal malaria chemoprevention (SMC) with sulfadoxine–pyrimethamine plus amodiaquine when delivered to children under 10 years of age by district health services in Senegal: results from a stepped-wedge cluster randomized trial. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0162563.
- 27 OMS. Integrating pharmacovigilance in seasonal malaria chemoprevention: the story so far. Dans : OMS. WHO pharmaceuticals newsletter no. 4. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2017 : 33-36.
- 28 OMS. Fourteenth meeting of the WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP). Dans : OMS. WHO pharmaceuticals newsletter no. 4. Genève, Organisation mondiale de la santé, 2017 : 26-32.
- 29 Greenwood BM, David PH, Otoo-Forbes LN et al. Mortality and morbidity from malaria after stopping malaria chemoprophylaxis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995 ; 89 : 629-33.
- 30 NDiaye JLA, NDiaye Y, 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 southern Senegal: a cluster-randomized trial. *PLoS Med* 2019 ; 16 : e1002762.

THE LANCET

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed.
We post it as supplied by the authors.

Supplement to: ACCESS-SMC Partnership. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central Africa: an observational study. *Lancet* 2020; **396**: 1892–40.

Supplementary information: Effectiveness of Seasonal Malaria Chemoprevention at scale in West and Central Africa. Statistical methods and study design, and additional results. The ACCESS-SMC partnership.

Contents

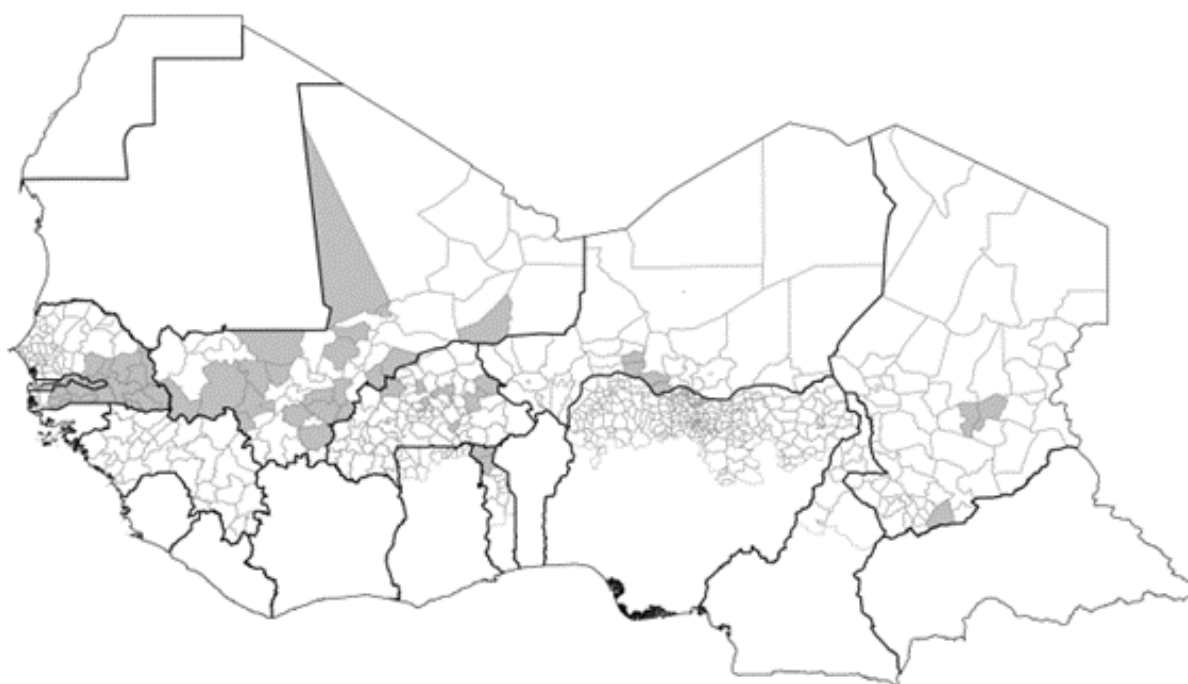
1. Initial introduction of SMC 2012-2014:.....	2
Figure S1: Areas where SMC was implemented in 2014	2
2. Design of the evaluation	3
Table S1: The target populations of children eligible for SMC in ACCESS-SMC implementation areas in 2015 and 2015 and the estimated number reached	3
Figure S2: Timing of intervention and of the various components of the evaluation	4
Figure S3: Schematic used to explain the components of the evaluation	5
3. Monitoring delivery and coverage	7
Figure S4: SMC delivery: timing and coverage of SMC cycles.	8
Table S2: Survey estimates of the % children treated 0,1,2,3 & 4 times in 2015 and 2016	10
4. Safety monitoring	10
Figure S5: SMC training workshops, and the timing of SMC Safety Committee meetings and meetings of ACSoMP.....	11
5. Measurement of treatment effectiveness	11
6. Design and analysis of surveys of molecular markers of resistance	12
Figure S6: Locations of the surveys for drug resistance monitoring.	14
Table S3: Timing of surveys of molecular markers	14
Table S4: Number of samples analysed in each year, by age group.....	14
Table S5.1: Prevalence estimates for molecular markers of resistance to SP and AQ	15
Table S5.2: Prevalence estimates for combinations of molecular markers associated with resistance to SP and AQ	16
7. Assessment of costs	17
Table S6: Estimated costs and costs savings (2016, US \$)	18
8. Analysis of impact	19
8.1 Estimates of impact from health facility data:	19
Figure S5: Locations of sentinel outpatient facilities.....	20
Figure S6: Testing rates in patients with suspected malaria, by age group.....	22
Figure S7: LLIN coverage in areas where SMC was implemented in 2015 and 2016.....	23
Table S7. Number of malaria outpatient cases, severe cases, and malaria deaths in hospital, during the high transmission period before and after SMC introduction	25

Table S8. Estimates of the malaria incidence rate ratios associated with SMC introduction, from Poisson regression.	30
8.2 Modelled predictions of cases averted:	34
Table S9: Predicted incidence rates of malaria, severe malaria and malaria mortality.....	34
9. Scale-up of SMC after the project	35
Figure S8: SMC in 2019	35
10. References	36
Annex 1: Job aid for health facility workers: safety monitoring for SMC (English and French)	38
Annex 2: SMC training manual (English)	43

1. Initial introduction of SMC 2012-2014:

Following the WHO’s recommendation in March 2012 that children living in areas of the sub-Saharan with highly seasonal malaria transmission should receive SMC, pilot schemes in children under 5 years of age started the same year, through MSF in Mali and Chad and in Niger in 2013. Senegal introduced SMC for children up to 10 years in a pilot in December 2013 and at scale from 2014, and pilot schemes in children under 5 were started in Togo and Nigeria in 2013. In total about 900,000 children received SMC in 2013, only about 3% of the children living in areas of the Sahel and sub-Saharan considered suitable for SMC, which was estimated to be a population of about 20 to 25million children [1-4]. In 2014, there were SMC programmes in 8 countries reaching about 2.5million children (Figure S1).

Figure S1: Areas where SMC was implemented in 2014



2. Design of the evaluation

In May 2014, UNITAID awarded a grant of up to 67.4million USD to scale-up access to SMC [5]. The project implemented SMC in 2015 in seven countries, in areas with a total target population of about 3.6million children, and expanded in 2016 to 7.6 million children in the same countries (Table S1).

Table S1: The target populations of children eligible for SMC in ACCESS-SMC implementation areas in 2015 and 2016 and the estimated number reached

Country	No. of areas	Target Population 3-59 months	No. reached*	No. of areas	Target Population 3-59 months	No. reached*
Burkina Faso	11 districts	707,317	677,610	31 districts	2,056,169	2,041,776
Chad	6 districts	268,956	258,198	14 districts	514,042	503,247
The Gambia	17 districts (2 regions)	88,748	83,157	17 districts (2 regions)	90,925	75,922
Guinea	6 prefectures	253,252	238,563	8 prefectures	438,123	421,474
Mali	14 districts (5 regions)	875,330	763,288	20 districts (5 regions)	1,492,137	1,344,415
Niger	8 districts (4 regions)	596,355	470,524	11 districts (4 regions)	1,050,932	960,552
Nigeria	17 LGAs (2 states)	860,497	660,862	37 LGAs (2 states)	1,909,163	1,578,878
TOTAL		3,650,455	3,152,201		7,551,491	6,926,265

*the estimate number of children reached is the target population multiplied by the survey estimate of the proportion of eligible children who received at least one SMC treatment

In 2017, the project continued to implement in three countries (Burkina Faso, Chad and Nigeria) and in the other areas implementation was continued with other sources of funding (primarily the Global Fund).

Coverage of SMC was assessed in household surveys in each of the seven countries at the end of each year. Case control studies were undertaken in five countries (The Gambia and Mali in 2015, and The Gambia, Mali, Chad, Nigeria and Burkina Faso in 2016). To monitor the effect of SMC at scale on the frequency of molecular markers of resistance to SP and AQ, large scale surveys were done in all seven countries early in 2016, and repeated early in 2018. Costs of SMC delivery were assessed in 2015 and 2016 in all seven countries. Impact was assessed using confirmed cases of malaria before and during SMC implementation, using national data in Burkina Faso and The Gambia which had established the use of DHIS2 prior to introduction of SMC, and using individual patient data collected from selected health facilities in the other five countries [7]. In all countries, efforts were made to support national pharmacovigilance during 2015 and 2016 to strengthen safety monitoring. Timing of the various aspects of the evaluation is shown in Figure S2 and the schematic which was used to explain the evaluation in Figure S3. From 2017, SMC implementation continued in all ACCESS-SMC areas, partly through the ACCESS-SMC project in Burkina Faso, Chad and Nigeria, and with support from other sources in the other countries (see map in section 9 below).

Figure S2: Timing of intervention and of the various components of the evaluation

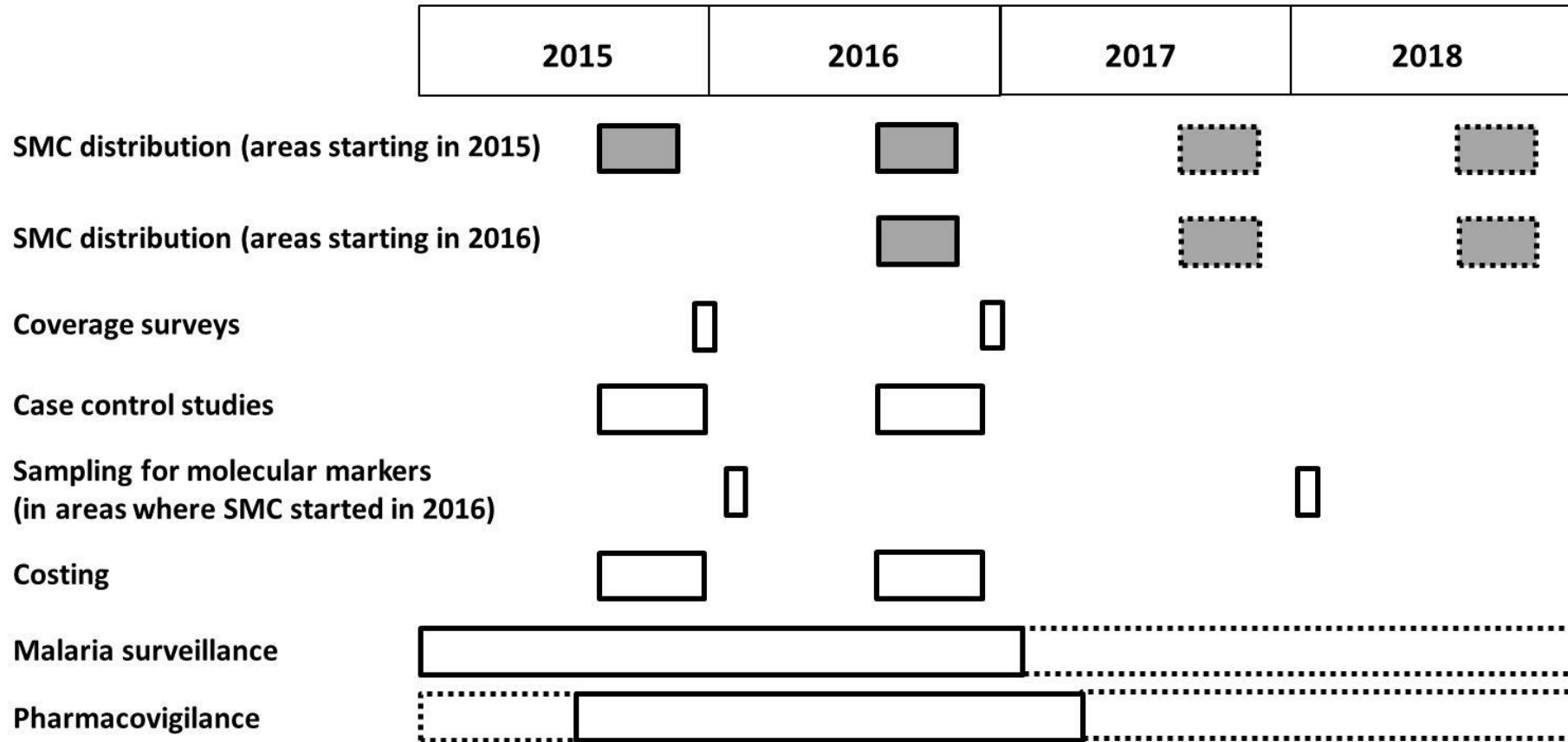
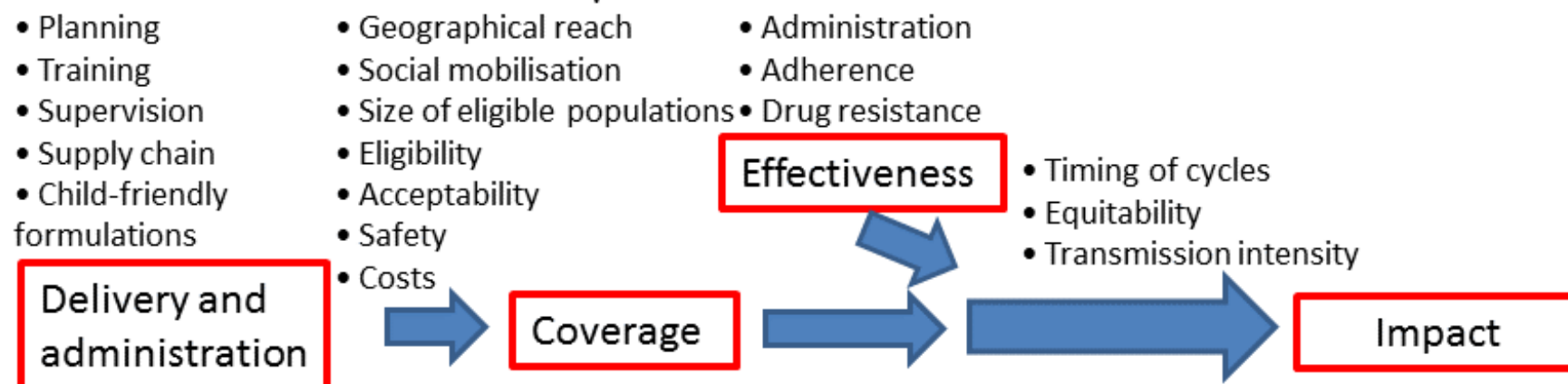


Figure S3: Schematic used to explain the components of the evaluation

Conceptual framework for monitoring and evaluation of the ACCESS-SMC project

Factors that influence impact:



Methods and measurement considerations:

Administrative records

- Accuracy and completeness of documentation (drug distribution and administration)
- Completeness of collated administrative data

Household surveys

- Objective participant selection
- Assessment of SMC status

Pharmacovigilance

- Awareness of health staff and community
- Timely investigation and reporting
- Laboratory support

Case-control studies

- Selection of cases and controls
- Assessment of SMC status

Molecular monitoring of resistance

- Sampling
- Standardisation of lab methods

Malaria surveillance

- Parasitological confirmation
- Accuracy, completeness of records
- Quality of information systems
- Catchment area
- Effects of other interventions
- Changes in policies
- Variations due to climate, locality
- Transmission intensity

The impact evaluation aimed to document the process of drug delivery, the number of treatments and how they were administered; to measure, independently, the coverage of the programmes in each country; to measure the effectiveness of each monthly SMC treatment; to estimate the impact in terms of the reduction in malaria cases and malaria deaths reported at health facilities in children under 5 years of age, when SMC programmes were scaled up; and to monitor safety and the effects of the intervention on drug resistance. Monitoring the process as well as the final impact helps to identify aspects that may need improvement to increase impact, and supports causal interpretation of the observed impact being attributable to the intervention. Delivery, coverage and effectiveness are easier to measure than impact which relies on routine health facility data and requires an understanding of contextual factors influencing changes in access to care, testing policies and testing rates, and of the effects of other interventions. The longer-range impact, in terms of sustained delivery through national malaria control programmes and scale-up to all eligible areas, has continued to be monitored through annual meetings of the SMC Working Group, the network of countries involved in SMC. Qualitative research on community attitudes to SMC were undertaken by project partners but are not included in this report. Phased implementation was considered during planning, but it was felt there was enough experience of delivery not to require more gradual implementation and it was important not to delay impact. When phased implementation was necessitated by the temporary shortage of drugs in 2015, randomization by district was again considered but having non-contiguous implementation areas would have been logistically complex and increased costs.

Preliminary results from this evaluation were shared with the malaria community through annual SMC Working Group meetings and in Symposia on SMC at the annual meetings of the American Society for Tropical Medicine & Hygiene in 2015, 2016, 2017 and 2019 and at the Multilateral Initiative for Malaria (MIM) meeting in 2018 [8-13] and a series of technical reports were shared with project partners, UNITAID and WHO [14-20].

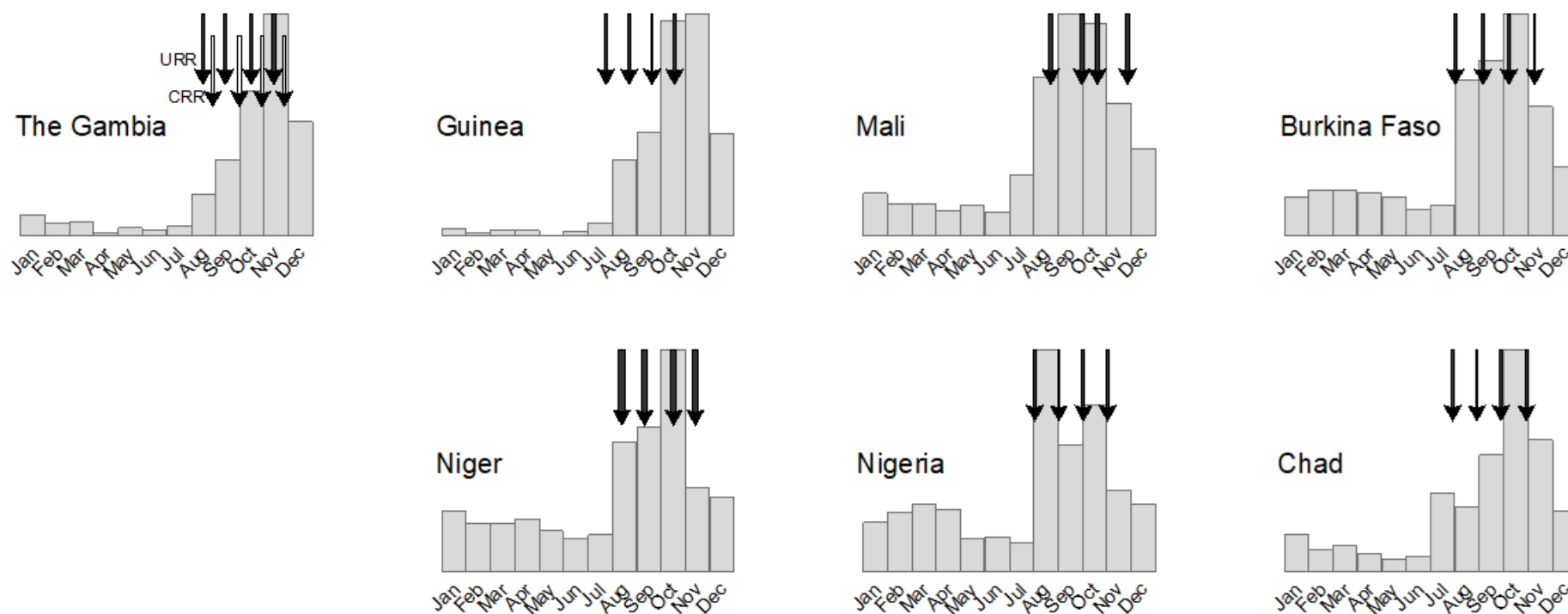
3. Monitoring delivery and coverage

Delivery of SMC was monitored through tally sheets and registers, which drug distributors used to record the number of treatments administered each day, except in The Gambia, where drug distributors used a smart phone to scan a QR code on the child's SMC record card. Coverage was independently assessed through household surveys in each country in 2015 and 2016, after the last SMC cycle of the year. Each year, clusters (villages) were selected in each country with probability proportional to estimated population, from a list of all the settlements in the areas where SMC was implemented through ACCESS-SMC. Compact segment sampling [21] was then used to select households. This method was chosen because of its simplicity in the field, reducing errors and promoting objectivity of participant selection, accepting that it increases cluster homogeneity and reduces precise control of sample size. All children aged 3 months at the last cycle, and up to the age of 7 years, were included, in order to estimate SMC coverage in the target age group (aged at least 3 months and under 5 years at the first SMC cycle) and in children above the age limit. A total of 440 clusters were surveyed in each year: in Niger, 30 clusters were chosen in each of four strata; in Chad and in Nigeria, 60 clusters were selected; and in each of the other countries, 50 clusters [14]. The sample size of about 1000 children in each country was chosen to be able to estimate the percentage coverage in each country with a precision of +/-6%, based on an assumed rate of homogeneity of about 0.2. Dates of treatments were noted from the SMC card and caregivers were asked about monthly SMC treatments received, to determine the percentage of children who received SMC each month, the mean number of treatments per child, and percentage who received 0,1,2,3 and 4 treatments (Table S2), estimated using a survey-weighted ratio estimator, using Stata version 15 and version 16 (Statacorp, College Station, Texas). For each indicator, estimates in each country were weighted by the target population to obtain an average estimate for the seven countries. A questionnaire was completed including details about use of bednets, adherence to the daily doses in the most recent month, if they were aware of SMC campaign dates in advance, their knowledge about SMC, and ownership of household assets.

Figure S4: SMC delivery: timing and coverage of SMC cycles.

A: The timing of SMC cycles in relation to the malaria season. The bars show the number of confirmed malaria cases in 2015, in districts adjacent to ACCESS-SMC areas, that did not receive SMC, or in age groups that did not receive SMC.

A: Timing of SMC cycles



B: The mean number of SMC monthly treatments received per child in coverage surveys in 2015 and 2016, according to wealth ranking of the household as determined by ownership of household assets.

B: Mean number of treatments per child

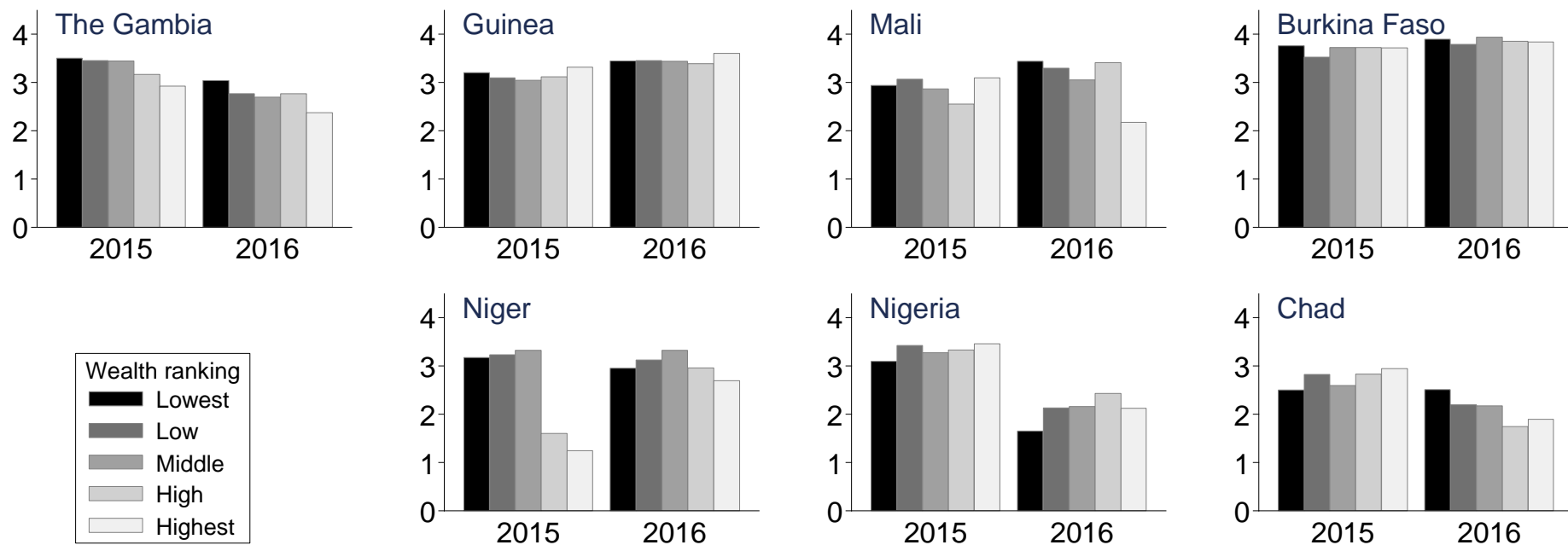


Table S2: Survey estimates of the % children treated 0,1,2,3 & 4 times in 2015 and 2016

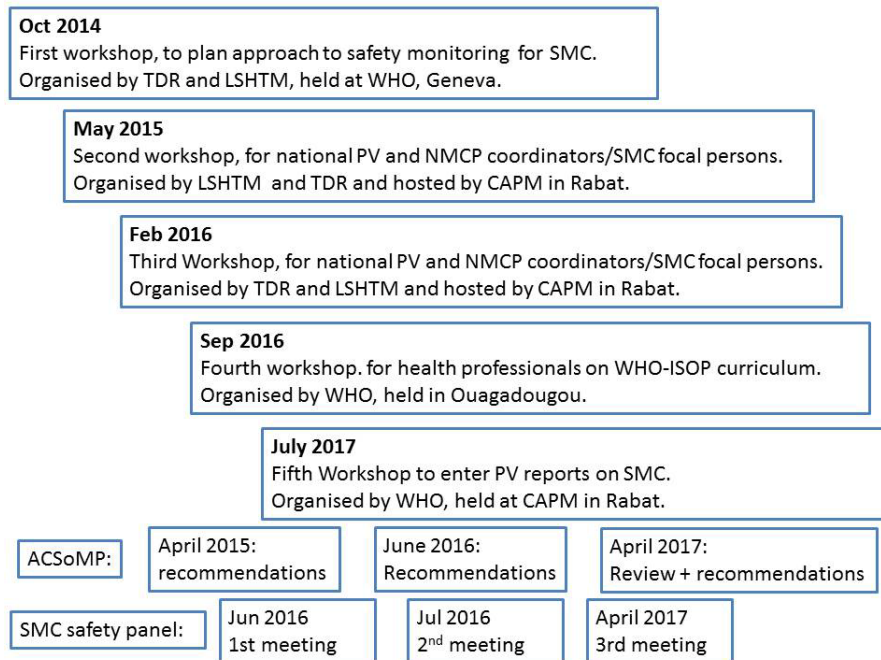
Country	Year	Number of monthly treatments				
		0	1	2	3	4
Nigeria	2015	3.7%	3.4%	5.2%	32.6%	55.1%
	2016	17.3%	19.2%	20.5%	23.4%	19.5%
Niger	2015	20.4%	12.2%	9.6%	14.8%	43.0%
	2016	7.9%	5.2%	14.4%	22.3%	50.2%
Chad	2015	3.8%	6.3%	26.6%	39.3%	24.0%
	2016	8.5%	24.0%	27.0%	28.1%	12.4%
Mali	2015	11.7%	10.7%	15.6%	16.8%	45.2%
	2016	8.6%	5.0%	9.6%	19.9%	56.9%
Guinea	2015	4.9%	7.6%	11.8%	19.0%	56.8%
	2016	3.3%	3.2%	11.0%	9.5%	73.0%
Burkina Faso	2015	3.1%	3.0%	2.6%	4.9%	86.4%
	2016	0.7%	0.7%	2.3%	5.1%	91.2%
The Gambia	2015	5.8%	2.1%	7.2%	28.8%	56.1%
	2016	16.6%	6.4%	11.6%	21.7%	43.7%

4. Safety monitoring

To strengthen monitoring of drug safety for the ACCESS-SMC project, a consultation was held in 2014 between national pharmacovigilance (PV) coordinators and malaria control programme managers of SMC countries, to develop the approaches that could be used for monitoring safety of SMC programmes. Training programmes were then organised for pharmacovigilance staff and staff in the National Malaria Control Programme (NMCP) from each country, in collaboration with the WHO Special Programme for Research and Training (TDR), the WHO Safety and Vigilance Department in Geneva, and the WHO Collaborating Centre for Strengthening Pharmacovigilance practices in Rabat, Morocco, and LSHTM, in 2015, 2016 and 2017 [22-25]. PV training was included in the cascade training sessions organised by Malaria Consortium and CRS to train health facility staff and CHWs to administer SMC. Job-aids (Annex 1) were developed to explain how to recognise the known side-effects of SMC drugs, and were distributed as posters and fliers to health facilities. Copies of the national PV reporting forms were printed and distributed to all public and private health facilities, and a number of strategies were developed to raise awareness about safety monitoring and reporting of adverse events (AEs). These included sending SMS reminders to health staff in Mali, radio programmes to raise community awareness about the importance of reporting drug reactions in The Gambia, and training SMC-administering CHWs in Nigeria to document AEs reported for the previous month, and the use of a mobile App for reporting in Burkina Faso. An international committee was convened to review reports of Serious Adverse Events (SAEs, events which are life-threatening or requiring or extending hospital admission) associated with SMC, to provide advice about safety monitoring for SMC, and to report their findings to the WHO Advisory Committee on the Safety of Medicines and Medicinal Products (ACSoMP), the committee which advises WHO on the safety of medicines [25]. ACSoMP reviewed the plans for safety monitoring of

SMC in 2015 and 2016 and safety Reports for the period 2015 to 2016 extracted from Vigibase in March 2017, and additional reports received by project teams, were analysed [17].

Figure S5: SMC training workshops, and the timing of SMC Safety Committee meetings and meetings of ACSoMP.



5. Measurement of treatment effectiveness

The effectiveness of SMC monthly treatments was measured using case control studies which were conducted in 5 countries (Nigeria, Chad, Burkina Faso, The Gambia and Mali) in 2015 and 2016. Cases were children aged at least 3 months and under 5 years of age presenting at health facilities with fever who were positive for *P.falciparum* by microscopy. Cases were visited at home to check the SMC record card and ask the caregiver about SMC treatments and about potentially confounding factors including use of bednets. Two children, aged at least 3 months and under 5 years, living in the same neighbourhood were recruited as controls, by going compound to compound after moving a distance of at least three compounds away from the home of the case, and the same information collected. Control children were not tested, use of test-negative controls would introduce a bias¹; any who were unwell were to be referred but not excluded (as the controls represent the population at risk of malaria at the time the case became unwell). In a matched study with 2 controls per case, if SMC coverage is 90%, 134 cases are required for 80% power to detect an efficacy of 70%, and 202 cases for 95% power [26]. In a previous case control study of SMC [27], the monthly coverage of SMC ranged from 62% to 92%, and there were 81 cases and 89 controls. This yielded an estimate of efficacy of 80%, with a 95% confidence interval 42% to 93%. Estimates of efficacy over 28 days from

¹ If chemoprevention coverage is c , and malaria incidence rate ratio in children with chemoprevention relative to those without chemoprevention, is R , the odds of having received chemoprevention in the cases is $Rc/(1-c)$ and in controls drawn from the general population is $c/(1-c)$, giving odds ratio equal to R . If we choose test-negative controls, the odds are $c(1-p_1)/[(1-c)(1-p_0)]$ where p_1 and p_0 are the prevalence of parasitaemia in those who received chemoprevention and who did not receive chemoprevention, respectively, giving a biased odds ratio of $R(1-p_0)/(1-p_1)$.

randomized controlled trials was 86% [1] (based on re-analysis of data from Konate *et al.*, 2011 [28] and Dicko *et al.*, 2011 [29]). We wished to estimate efficacy of SMC during 28 days post-treatment and efficacy between 29 and 42 days post treatment. Case-control pairs were therefore to be enrolled each week during the 4 months of the intervention period and during the 4 subsequent weeks to ensure there were matched sets in different periods post-treatment. A total sample size of about 240 would be needed in each country to ensure that about 12 cases could be enrolled each week, this would give about 192 cases during the main 4-month intervention period, sufficient to estimate efficacy of SMC over 28 days allowing for losses due to missing information or failure to recruit both controls and adjustment for confounders. Cases and controls were recruited in Mali (health centres of Diema (in Kayes region) and Sanso (in Sikasso region)); in The Gambia in Basse, Koina, Fatoto, Sabi, Gambissara and Jahali health centres, and Bansang hospital; in Burkina Faso, in health centres in Zitenga and Koupela. In Chad, in Kouldoul and three health centres in N'Djamena. In Nigeria, cases were recruited in the outpatient department of general hospitals of Gwadabawa and Wurno LGAs in Sokoto State, and Kaura Namoda and Tsafe LGAs in Zamfara State. For cases and their matched controls, SMC status was determined as of the day the case was detected. Three categories of SMC exposure were considered: SMC in the last 28 days, SMC 28-42 days ago, and as the reference category, those who received SMC more than 42 days ago or had not received SMC. Conditional logistic regression was used to estimate the odds ratios for exposure to SMC within 28 days (OR_{0-28}), and for exposure in the period 29-42 days (OR_{29-42}), relative to SMC more than 42 days before, in each year and country, adjusted for age, use of LLIN, socio-economic status of the household, and caregiver education, using Stata versions 15 and 16. Random-effects meta-analysis was then used to obtain pooled estimates of the odds ratios for the countries/years combined. These odds ratios are estimates of incidence rate ratios, and $100 \times (1 - OR_{0-28})$ and $100 \times (1 - OR_{29-42})$ are estimates of the percentage effectiveness of SMC (the percentage reduction in the incidence rate of clinical malaria) in the corresponding time period, relative to SMC more than 42 days before. Further details are provided in [16].

6. Design and analysis of surveys of molecular markers of resistance

The effect of the SMC programme on the prevalence of molecular markers of resistance to SP and AQ was assessed through large-scale surveys in each country in 2016 and 2018. The methods were reviewed by WHO's Technical Expert Group on Antimalarial efficacy and response in 2015 [30] and preliminary results reviewed in 2017 [31].

One district (or Local Government Area (LGA) in Nigeria, and Region in The Gambia), was selected in each country, and the population of this district surveyed in early 2016 and again in early 2018. In six of the countries, districts were chosen in areas which would start SMC in the 2016 transmission season, so the first survey represents the baseline situation before SMC introduction. In The Gambia, the survey was done in Upper River Region, where SMC had started in 2014 (in The Gambia, SMC was introduced in Upper River and Central River Regions in 2014 with funding from UNICEF, the ACCESS-SMC project continued implementation in 2015 and 2016 in these same areas). (It had been planned to do baseline surveys at the end of the 2014 season but project agreements were not in place early enough for this to be possible). Sampling locations are shown in Figure S6 and the timing of the surveys in Table S3. In the selected district in each country, about 50 clusters were selected with probability proportional to population, from a list of all the settlements in the district, and compact segment sampling was used to select households. The same clusters and segments were

surveyed in both years. In each household, all children aged 3-59 months and all persons aged 10-30 years resident at the time of the survey, were invited to participate. The older age group was included to enable the monitoring of trends of molecular markers in samples from individuals who had not received SMC, as these would reflect changes in the circulating parasite population. After explaining the aims and procedure of the survey, signed consent was sought from each participant or their parent or legal guardian, and the assent of older children was also sought. A questionnaire was completed for each consenting participant detailing age, gender, use of bednets, recent intake of antimalarial medication, and for children, receipt of SMC in the previous transmission season, and a finger-prick blood sample taken onto filter paper and labelled with a pre-printed bar code which was scanned into the tablet PC to allow linkage of the sample to the survey data. The same methods were used in the 2016 and 2018 surveys. The sample size of 4000 (2000 in each age group) in each country in each year, was chosen to have adequate power to detect important changes in prevalence of markers, and to have reasonable precision on the fold-rise over 2 years, in each age group. The sample size of 2000 in each country in the 10-30 age group, assuming 10% loss to follow up and 15% prevalence, would yield 270 positives per country (in total 1890) each year, sufficient for 90% power to detect an odds ratio of 1.4 in pooled analysis and of 2.5 in each country assuming a design effect of 2. In practice in the 10-30 age group the design effect for the fold-rise for different molecular markers ranged from 0.8 to 3.7 (median 1.6), and there were a total of 2,286 positives in 2016 and 1,375 in 2018 in this age group (Table S4). DNA extraction was done using a robotic platform, and the extracted DNA stored at -20°C until use. *pfprt* genotyping was done using real-time PCR using hydrolysis probes, and direct sequencing was used for other markers [32,33]. The prevalence of *pfdhfr* mutations (the mutations 51I, 59R and 108N; and the combined *dhfr* triple mutant haplotype); *pf dhps* mutations (431V, 437G, 540E, 581G and 613S and the combined *dhps* double mutation haplotype 437G with 540E); combined mutations at *dhfr* and *dhps* (quintuple mutant genotype); *pfprt* mutations (74I, 75E and 76T, the CVIET haplotype); mutations of *pfmdr1* (86Y and Y184, and the combined *pfmdr1* YY haplotype) and mutations at *pfprt* and *pfmdr1* (CVIET and *pfmdr1* YY genotype) were estimated, in each country by age group, and pooled across all countries. We defined a genotype as two or more mutations in one gene associated with resistance and a haplotype as a combination of two or more mutations in two or more genes associated with resistance. For each mutation, and each combination of mutations, prevalence each year was estimated using a ratio estimator, and the fold-rise in prevalence and its 95% confidence interval, were estimated using survey poisson regression, using Stata versions 15 and 16. Samples which were ambiguous with regard to the presence of the haplotype of interest (two or more codons had both mutant and wild type present) were excluded when calculating prevalence. Survey weights for individuals in the i^{th} cluster were defined as $m \times (N_i / N_T) \times 1 / S_i$ where N_i was the estimated population size of the village, S_i the number of segments created in that village, N_T the total population in the district, and m the number of clusters. For pooled analysis across all seven countries, weights were normalised so that the countries were weighted equally, and with countries as strata. Results for 2016 and 2018 in each age group are given in Table S5.1 and S5.2. Detailed results are available in the technical reports for the baseline surveys [15] and final surveys [19].

Figure S6: Locations of the surveys for drug resistance monitoring.

The sampling was representative of the populations in the blue-shaded areas.

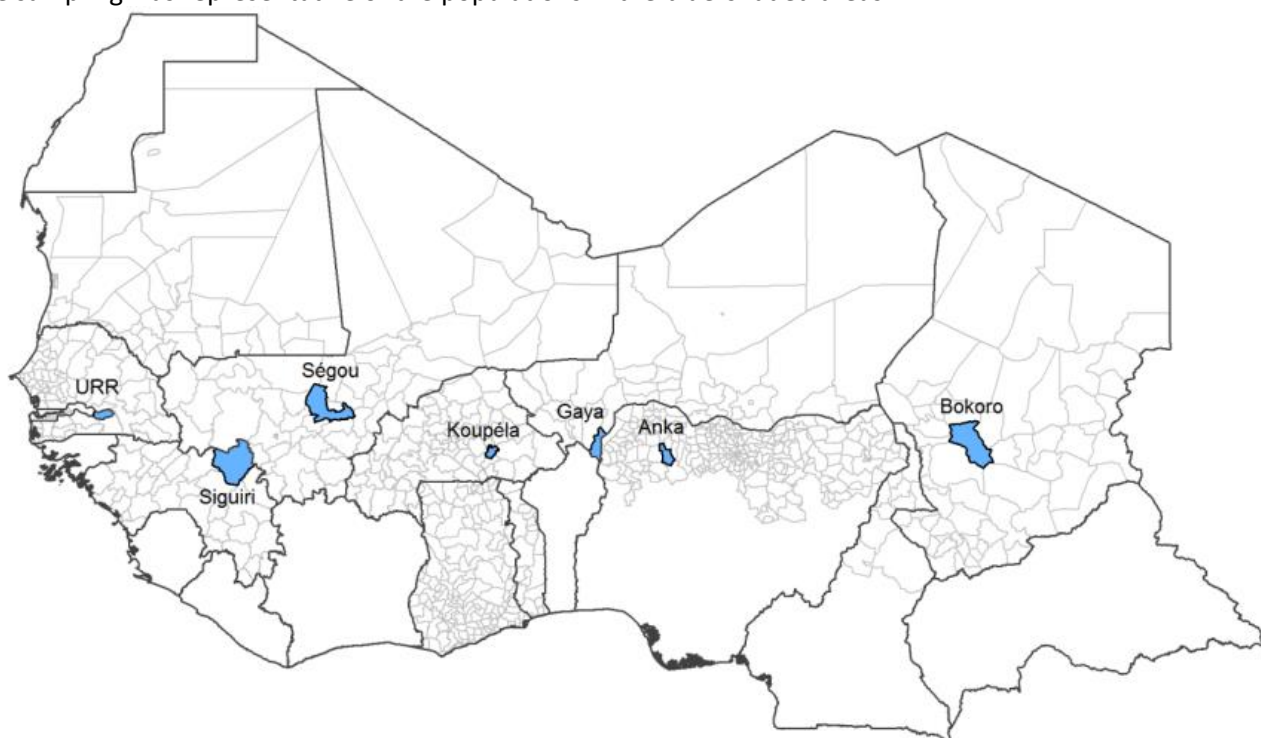


Table S3: Timing of surveys of molecular markers

Country	2016 survey			2018 survey		
Burkina Faso	11 January 2016	to	29 January 2016	01 March 2018	to	30 March 2018
Gambia	24 February 2016	to	16 March 2016	15 February 2018	to	30 March 2018
Guinea	06 January 2016	to	23 January 2016	03 February 2018	to	12 April 2018
Mali	20 January 2016	to	25 February 2016	22 March 2018	to	06 April 2018
Niger	24 December 2015	to	08 January 2016	25 April 2018	to	15 May 2018
Nigeria	01 January 2016	to	17 January 2016	12 March 2018	to	01 April 2018
Tchad	03 February 2016	to	20 February 2016	19 March 2018	to	02 April 2018

Table S4: Number of samples analysed in each year, by age group

Survey	10-30 years			Under 5 years			Number surveyed
	Presence of <i>P.falciparum</i>			Presence of <i>P.falciparum</i>			
	Negative	Positive	Total	Negative	Positive	Total	Total
2016	12,643	2,286	14,929	11,501	2,844	14,345	29,274
2018	13,152	1,375	14,527	13,218	801	14,019	28,546
TOTAL			29,456			28,364	57,820

Table S5.1: Prevalence estimates for molecular markers of resistance to SP and AQ

10-30yrs			
	2016 prevalence (95%CI)	2018 prevalence (95%CI)	Prevalence ratio 2018:2016 (95%CI)
pfprt-CVIET	0.428 (0.385,0.471)	0.364 (0.326,0.403)	0.85 (0.73,0.99)
pfmdr1-86Y	0.108 (0.093,0.124)	0.088 (0.072,0.108)	0.82 (0.65,1.04)
pfmdr1-184Y	0.348 (0.322,0.374)	0.246 (0.216,0.278)	0.71 (0.61,0.82)
pfdhfr-51I	0.890 (0.870,0.907)	0.922 (0.902,0.939)	1.04 (1.01,1.07)
pfdhfr-59R	0.886 (0.859,0.908)	0.954 (0.941,0.965)	1.08 (1.05,1.11)
pfdhfr-108N	0.920 (0.900,0.937)	0.973 (0.963,0.980)	1.06 (1.03,1.08)
pfdhps-431V	0.022 (0.016,0.030)	0.079 (0.062,0.101)	3.66 (2.44,5.50)
pfdhps_436A	0.531 (0.483,0.579)	0.712 (0.675,0.746)	1.34 (1.21,1.48)
pfdhps-437G	0.747 (0.704,0.785)	0.852 (0.824,0.876)	1.14 (1.07,1.22)
pfdhps-540E	0.002 (0.001,0.006)	0.010 (0.006,0.016)	4.01 (1.63,9.83)
pfdhps-581G	0.023 (0.017,0.031)	0.067 (0.052,0.085)	2.96 (2.03,4.33)
pfdhps_613S/T	0.082 (0.067,0.100)	0.183 (0.158,0.210)	2.23 (1.76,2.83)

<5yrs			
	2016 prevalence (95%CI)	2018 prevalence (95%CI)	Prevalence ratio 2018:2016 (95%CI)
pfprt-CVIET	0.422 (0.378,0.467)	0.685 (0.643,0.725)	1.62 (1.43,1.84)
pfmdr1-86Y	0.118 (0.102,0.136)	0.066 (0.050,0.087)	0.56 (0.41,0.76)
pfmdr1-184Y	0.342 (0.317,0.368)	0.263 (0.228,0.302)	0.77 (0.66,0.90)
pfdhfr-51I	0.888 (0.872,0.903)	0.914 (0.891,0.932)	1.03 (1.00,1.06)
pfdhfr-59R	0.891 (0.873,0.907)	0.905 (0.876,0.928)	1.02 (0.98,1.05)
pfdhfr-108N	0.915 (0.888,0.936)	0.991 (0.982,0.995)	1.08 (1.05,1.11)
pfdhps-431V	0.030 (0.023,0.040)	0.064 (0.043,0.093)	2.09 (1.30,3.39)
pfdhps_436A	0.591 (0.551,0.630)	0.581 (0.537,0.623)	0.98 (0.89,1.09)
pfdhps-437G	0.780 (0.741,0.815)	0.928 (0.907,0.945)	1.19 (1.13,1.25)
pfdhps-540E	0.005 (0.003,0.008)	0.007 (0.003,0.015)	1.42 (0.58,3.46)
pfdhps-581G	0.025 (0.019,0.032)	0.056 (0.039,0.079)	2.26 (1.43,3.58)
pfdhps_613S/T	0.091 (0.078,0.106)	0.109 (0.078,0.150)	1.19 (0.82,1.75)

Table S5.2: Prevalence estimates for combinations of molecular markers associated with resistance to SP and AQ

Combination	10-30 years age group			Under-5 years age group		
	2016 Prevalence (95%CI)	2018 Prevalence (95%CI)	Ratio 2018:2016	2016 Prevalence (95%CI)	2018 Prevalence (95%CI)	Ratio 2018:2016
pfmdr1-86Y + pfmdr1-184Y	0.013 (0.009,0.020)	0.015 (0.009,0.023)	1.11 (0.62,1.98)	0.023 (0.016,0.033)	0.007 (0.003,0.016)	0.29 (0.12,0.72)
pfCRT-CVIET + pfmdr1-86Y + pfmdr1-184Y (a)	0.007 (0.004,0.012)	0.003 (0.001,0.008)	0.50 (0.20,1.21)	0.013 (0.009,0.020)	0.005 (0.002,0.014)	0.41 (0.15,1.14)
pfdhfr-51I+59R+108N	0.752 (0.713,0.788)	0.908 (0.885,0.926)	1.21 (1.14,1.27)	0.754 (0.721,0.785)	0.849 (0.818,0.875)	1.12 (1.07,1.18)
pfdhps-437G+pfdhps-540E	0.002 (0.001,0.005)	0.009 (0.005,0.014)	3.73 (1.50,9.24)	0.005 (0.003,0.008)	0.007 (0.003,0.015)	1.47 (0.60,3.58)
pfdhfr-51I+59R+108N + pfdhps-437G + pfdhps-540E (b)	0.002 (0.001,0.005)	0.010 (0.006,0.016)	4.78 (1.67,13.73)	0.004 (0.002,0.008)	0.007 (0.003,0.015)	1.84 (0.68,4.97)
(a)+(b)	0.001 (0.000,0.004)	0.000 (0.000,0.001)		0.000 (0.000,0.003)	0.000 (0.000,0.001)	
pfdhps-VAGKGS haplotype	0.006 (0.003,0.011)	0.027 (0.015,0.047)	4.86 (2.07,11.44)	0.008 (0.005,0.012)	0.003 (0.001,0.012)	0.39 (0.09,1.57)

7. Assessment of costs

Annual (2016, US\$) costs of the SMC intervention from the provider perspective, were estimated in each country of implementation using an ingredients-based approach. The costed ingredients comprised non-government financial costs, government financial costs, and volunteer opportunity costs. The total costs were calculated separately for each country and were a mixture of actual and normative costs. Financial costs were obtained from accounting and budget records of implementing NGO partners and through interviews with personnel involved in ACCESS-SMC programme management, supervision, and distribution. Start-up costs (primarily the time and resources for preparation of reporting tools and training materials, stakeholder meetings, as well as the development of behaviour change communication messaging, e.g. radio and print ads) were excluded, the majority of these were incurred in previous years. Normative data on the time spent by Ministry of Health (MOH) supervisors and managers was collected through interviews in each country. The costs of MOH labour was based on the average total time spent supporting the campaign multiplied by the average hourly wage (assuming eight hours of work per day), which was based on the average monthly gross income (from all sources, including salary). The cost of per diem payments were considered financial costs. The opportunity costs of volunteer, non-salaried distributors were also calculated based on interviews and took into account the number of hours spent on distribution, training, and other activities (e.g. data entry and capture) during each monthly cycle. These costs were estimated by multiplying the total number of hours spent during the campaign by the income they would have received per hour had they been involved in other productive activities (based on the national daily average minimum wage in each country) [20, 36]. The weighted average cost per child per 4 treatments was obtained by dividing the total recurrent cost by the total number of doses administered divided by 4.

The calculation of the number of malaria cases, deaths averted by SMC is detailed below in the section on impact. Briefly, this was based on the number of monthly treatments administered to children, estimates of the incidence of malaria, severe malaria and mortality due to malaria in those months in those children if they had not had SMC, and the efficacy of SMC treatments in preventing malaria. Average cost-effectiveness ratios were calculated by dividing the total cost of the SMC intervention in each country by the corresponding number of cases, severe cases or deaths averted.

Cost savings were calculated from a provider perspective corresponding to the diagnostic and treatment costs for non-severe and severe malaria cases averted (assuming 60% of under-five malaria cases were diagnosed and treated at a health facility). Malaria diagnosis and treatment unit costs of US\$8.86 and US\$28.03 for uncomplicated and severe malaria cases, respectively, with severe malaria treatment costs being incurred at the hospital inpatient level, were based on a review of cost studies conducted in several countries in Asia and Africa [34]. These unit costs were then multiplied by the numbers of uncomplicated and severe malaria cases averted in each country to estimate the total costs saved. For this analysis, only provider costs were used as there was insufficient data on household costs to measure societal costs and cost savings. The figures were inflated to 2016 United States Dollars (USD) using the US inflation rate for the years 2009 to 2016 (i.e. 11.9%). Net economic savings were calculated by subtracting the cost of the intervention by the expected cost savings in each country. The estimated recurrent economic provider costs saved from the reduction in diagnosis and treatment due to SMC were nearly US\$66.0 million and ranged from US\$291,966 in The Gambia to US\$20.1 million in Nigeria, Table S6. After deducting the costs of

administering SMC, the net economic cost savings were US\$43.2 million. The net economic costs saved greatly exceeded the economic costs of administering SMC in every country with the exception of The Gambia. In Mali, for example, the economic cost of diagnosis and treatment saved of US \$14.5 million was more than three times the economic costs of administering SMC of US \$3.8 million. The assumption that 60% of under-five malaria cases would be diagnosed and treated at a health facility was based on the study in Burkina Faso [35]. It was assumed the unit financial and economic costs for treating uncomplicated and severe malaria were the same in each of the seven countries. Depending on the proportion of malaria cases treated at a health facility, these estimates may represent an over- or under-estimation of actual costs savings [36].

Table S6: Estimated costs and costs savings (2016, US \$)

	Total economic costs of administering SMC	Diagnosis and treatment economic costs saved	Net economic costs saved
Burkina Faso	\$5,464,604	\$12,310,252	\$6,845,648
Chad	\$2,422,920	\$3,288,511	\$865,591
Guinea	\$1,557,622	\$3,755,813	\$2,198,191
Mali	\$3,827,362	\$14,469,046	\$10,641,683
Niger	\$2,578,453	\$11,767,661	\$9,189,209
Nigeria	\$6,321,460	\$20,071,640	\$13,750,180
The Gambia	\$609,889	\$291,966	\$317,923
Total	\$22,782,310	\$65,954,888	\$43,172,578

8. Analysis of impact

8.1 Estimates of impact from health facility data:

The impact of SMC introduction on the number of malaria cases at health facilities was estimated using a difference-in-differences approach [37], with the age group 5 years and above acting as the control group, with data in the same two age groups in non-SMC areas acting as additional controls. Two different data sources were used. In two countries where DHIS2 databases had been established before SMC introduction, The Gambia and Burkina Faso, national data were extracted from the DHIS2 database. An assessment of the DHIS2 database in The Gambia reported 92% completeness and accuracy in 2016 [38]. An assessment of the DHIS2 database in Burkina Faso (ENDOS) reported data accuracy of 83%, data timeliness 80%, data completeness 78%, and data reliability 87%, in 2017 [39]. Data on the number of confirmed outpatient cases of malaria, the number of cases of severe malaria (admitted to hospital with a primary diagnosis for malaria) and the number of malaria deaths in district hospitals, were extracted, aggregated by calendar month, district, and by age group (in The Gambia, two age groups: under 5 years, and 5 years and above; in Burkina Faso, three age groups: under 5 years, 5 to 14 years, and 15 years and above). In Burkina Faso, cases in regional hospitals were excluded, because the catchment area of regional hospitals could include both SMC and non-SMC districts. Data were extracted for the period 2011-2016 (in The Gambia) and 2012-2016 (in Burkina Faso). At the time of analysis, data on severe cases were not available for the year 2016 in Burkina Faso. In the five other countries, analysis of impact was limited to outpatient malaria cases. A total of 161 outpatient facilities were selected which had used parasitological confirmation of malaria cases for at least one year prior to SMC, had well-kept clinic registers, and were in areas where SMC was to be delivered through ACCESS-SMC starting in 2015 or 2016 or would not implement SMC by 2016. Location of these facilities is shown in Figure S5. Further details are given in [18]. Individual patient records for all patients tested or treated for malaria from Jan 2012 to Dec 2016 were captured from clinic registers and lab books using tablet PCs. The data included, if available, the consultation date, age, gender, clinical diagnosis, whether tested and the test result, and drugs use for malaria treatment. Completeness of data capture was checked by manually tallying the total number of confirmed cases from clinic registers by age group and month in each facility, and weeks with missing data were noted. The data were then screened for completeness and only 73 facilities which had complete data for at least one year before and one year after SMC introduction, for at least 3 out of the 4 months of the intervention period each year, were retained for analysis.

Poisson regression models were fitted to the data on confirmed cases in health facilities for the months of August to November. For the sentinel surveillance data collected from individual outpatient clinics, we did not define a catchment population and there was no adjustment for population changes. For DHIS2 data, we fitted the model to aggregated data for each district, with the estimated district population as an offset. A robust standard error was used to allow for clustering by facility (sentinel data) or by district (DHIS2). Terms were included for effect of geographical region, age, and calendar time (month and year). The effect of SMC was included using an indicator variables set to 1 for the under 5 age group in intervention areas (districts where SMC was implemented) during intervention periods, and set to zero otherwise.

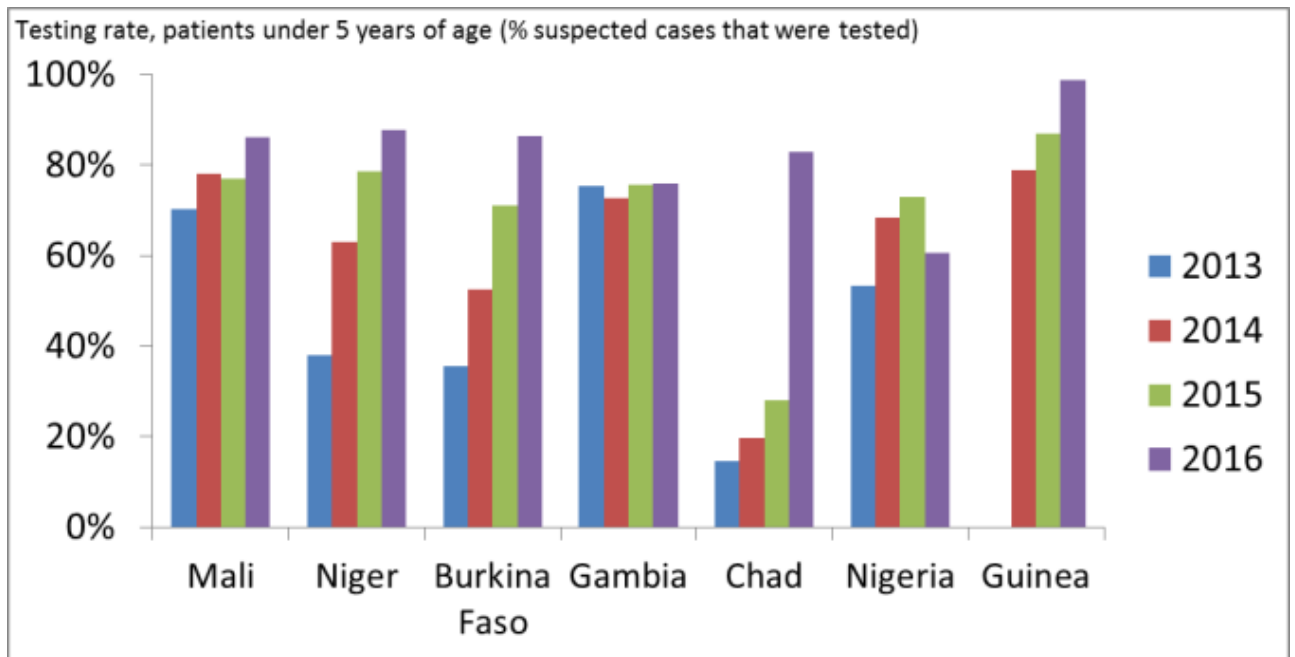
Terms for interaction between age group and region were included if they improved model fit or altered coefficients for the intervention effect. Similarly, if there was evidence of interaction between age and time, the corresponding terms were included, with the assumption that the underlying effect of calendar time was the same in intervention and non-intervention areas. Data and details of the regression analyses are provided in Table S7 and S8.

Important factors to consider that could potentially confound the assessment of SMC impact, include changes in the use of insecticide-treated nets in children, and changes in provision of and access to malaria diagnosis and treatment. Malaria confirmation rates (the percentage of suspected cases that were tested) increased during SMC scale-up, but as this has happened at a similar rate in all age groups, the confounding effect of changes in confirmation rate is likely to be small (Figure S6). Increases in testing rates can give the appearance of increasing incidence but since impact is assessed in terms of the relative change in incidence in under 5s, relative to older age groups, changes in testing rates (provided they applied equally to both age groups) would not confound the assessment of impact. Changes in access to diagnosis and treatment, through changes in policy on patient charges and fluctuations in the availability of treatment drugs or tests at health facilities, may have important confounding effects. In general we have not had detailed information about these and have not been able to allow for them, with the exception of the removal of patient charges for under 5s and women in Burkina Faso, which was a policy introduced throughout the country in 2016 - announced in March, and introduced nationally by June (Ridde and Yemeogo [40]) - and could therefore be included as an effect in the regression model. Removal of patient charges was associated with an increase in the number of outpatient cases of malaria, and a reduction in the number of malaria deaths in hospital (Table S8.2). Use of insecticide treated nets, assessed during SMC coverage surveys in 2015 and 2016, did not increase markedly in under 5s during SMC scale-up. There were slight increases in LLIN coverage in some countries, following distribution campaigns, but these targeted all age groups and there was no evidence that LLIN coverage improved differentially in under-5s during SMC scale up (Figure S6). As bed net information was not available by district we did not adjust for changes in bed net coverage in our analyses. In the sentinel facility data, exact patient age was usually recorded, which would allow children aged 5, 6 and 7 years, who could have received SMC, to be excluded from analysis. This exclusion did not appear to alter results and so these ages have not been excluded in the results presented in the paper. Our impact estimates therefore indicate the relative reduction in the number of confirmed cases in children under 5 years of age, associated with the introduction of SMC for children under 5, during periods of implementation. However, they do not exclude the effects of other factors that may have affected the number of malaria cases occurring in children specifically in the under 5 age group at the same time as SMC implementation.

Figure S6: Testing rates in patients with suspected malaria, by age group

(Testing rates at sentinel sites: number tested divided by number suspected, expressed as %).

A: Under 5 years of age



B: 5 years of age and above

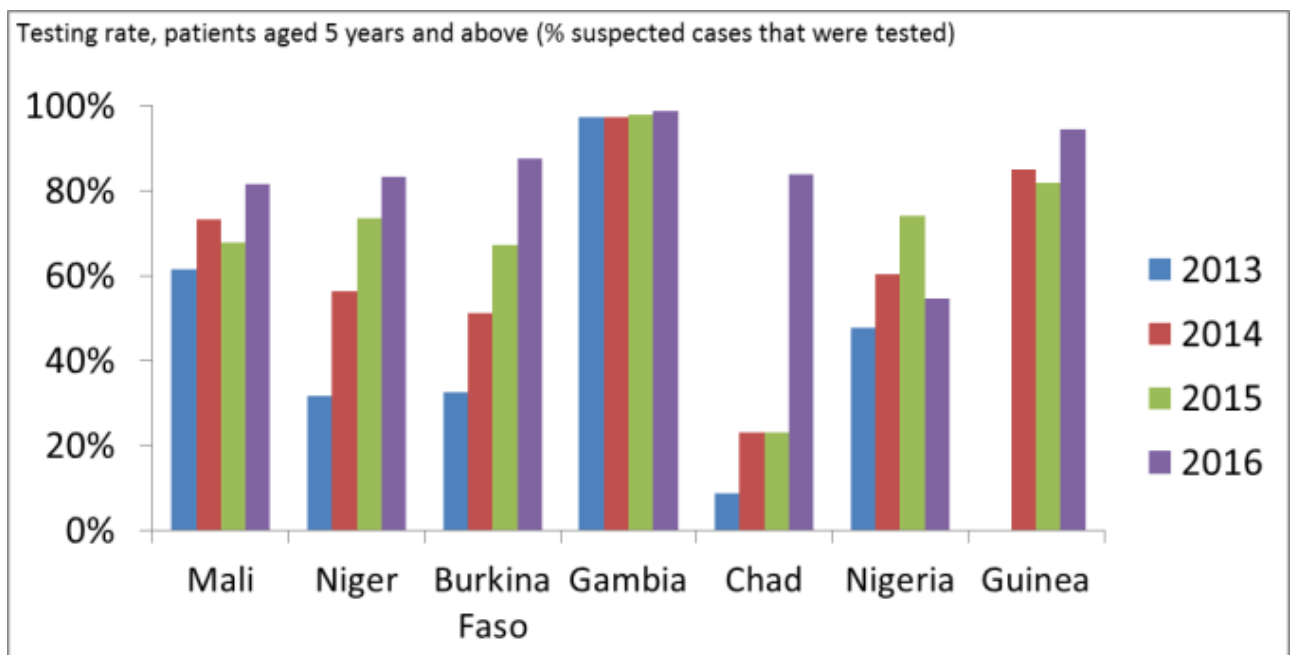
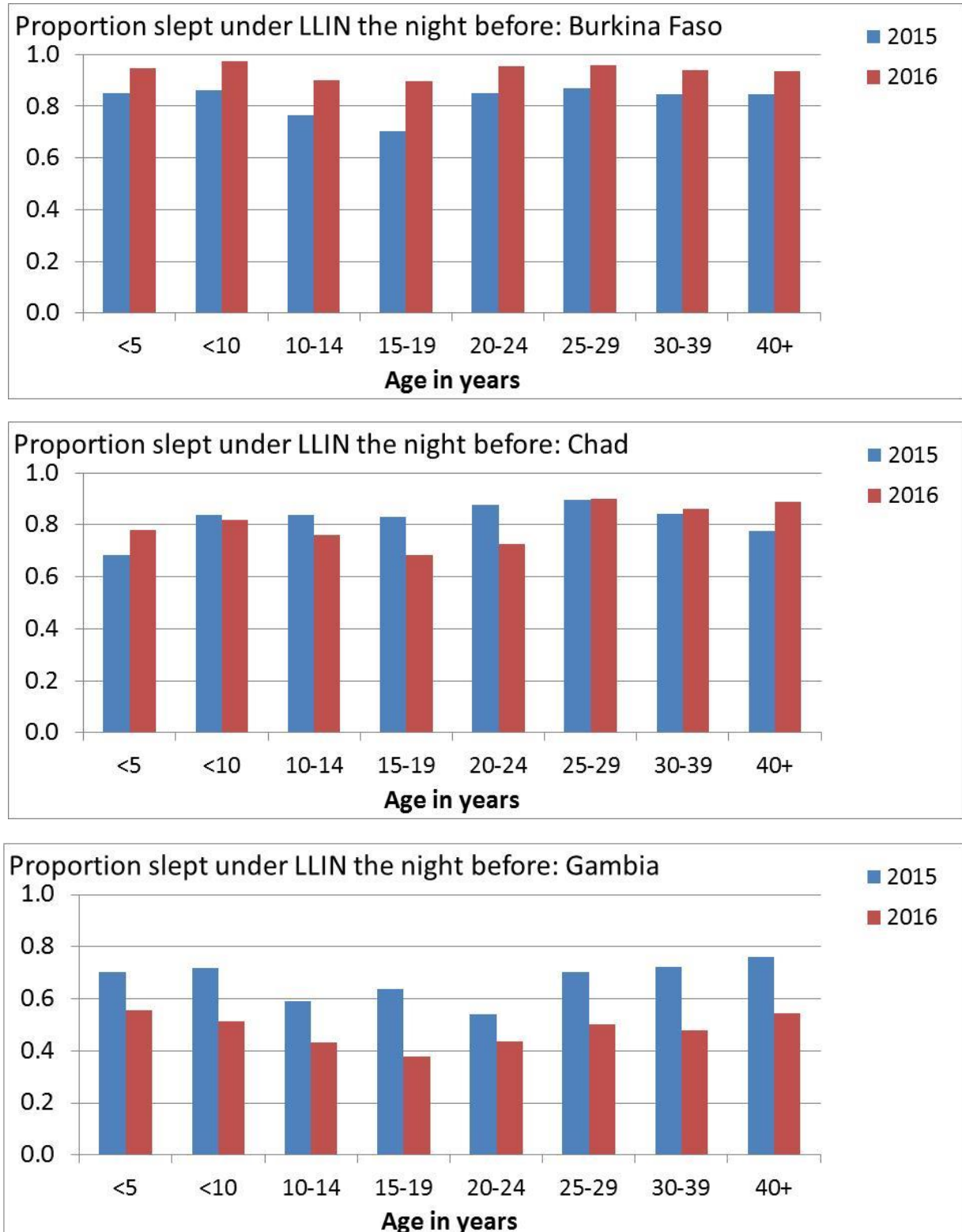


Figure S7: LLIN coverage in areas where SMC was implemented in 2015 and 2016.

The estimates come from household surveys of SMC coverage conducted in The Gambia, Guinea, Burkina Faso, Niger and Chad at the end of the transmission season each year, from areas where SMC was done in 2015 and from the same areas in 2016. Data on LLIN use were not collected in the coverage survey in Nigeria in 2015, and in Mali the same areas were not surveyed in each year. (Bednet use was recorded for children under 5 eligible for SMC, and for all members of the household). Bednet use increased slightly during SMC scale-up in some countries, and decreased in others but in each country the change from 2015 to 2016 was similar in all age groups.



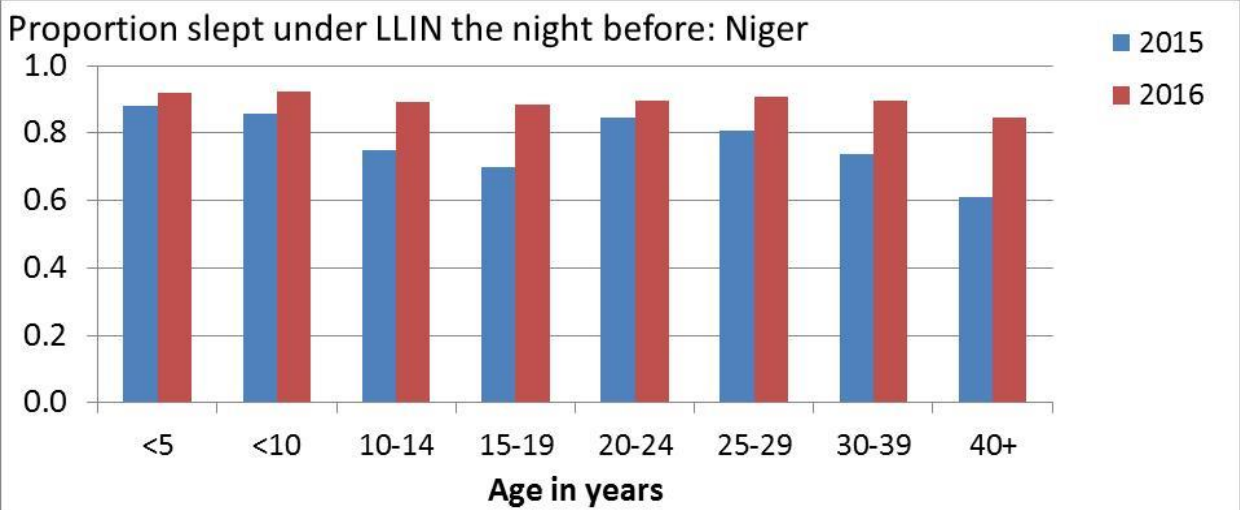
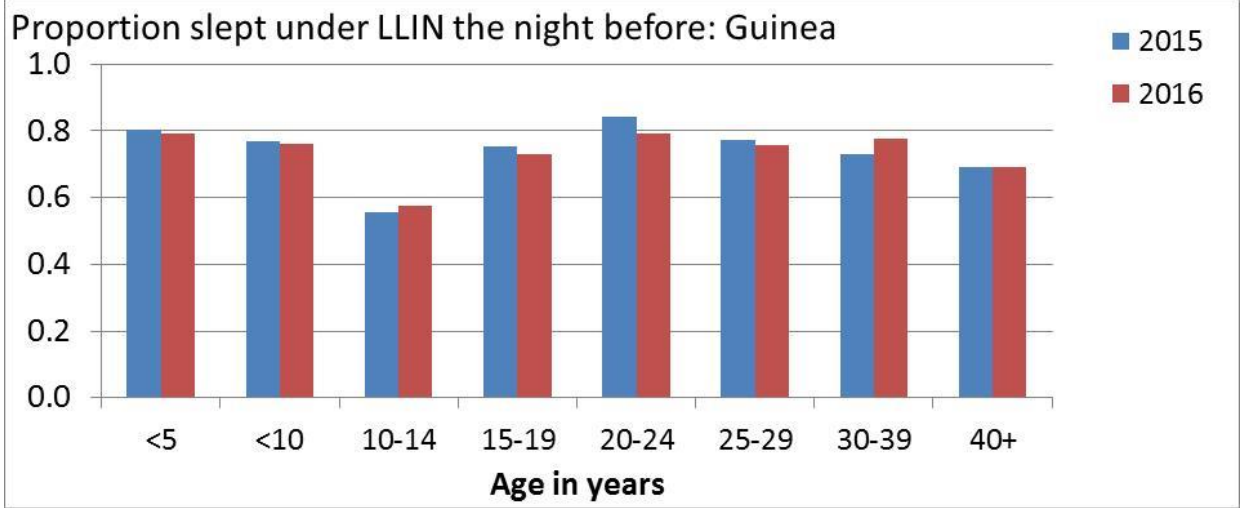


Table S7. Number of malaria outpatient cases, severe cases, and malaria deaths in hospital, during the high transmission period before and after SMC introduction

Age groups used in HMIS data in The Gambia (<5yrs,5+yrs), and Burkina Faso (<5yrs,5-14yrs,15+yrs). In Chad, clinic registers used coding <5yrs, 5-14yrs, 15+yrs; the age group 5-14yrs was excluded from analysis as there was evidence of SMC being given to older children in some areas/periods). In other countries patient ages in years and months were recorded, and grouped for analysis.

S7.1 The Gambia: Number of outpatient cases, severe cases, and malaria deaths in hospital, Aug-Nov 2011-2016

The Gambia	Under 5 years						5 years and above					
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Outpatient malaria cases August-November												
SMC from 2014	10,294	7,804	11,415	3,047	4,544	2,298	35,683	37,980	47,757	24,647	54,941	34,688
No SMC by 2016	16,303	28,566	21,257	12,684	15,048	8,093	99,913	116,064	114,904	68,612	113,932	66,200
Severe malaria cases August-November												
SMC from 2014	867	619	989	175	233	166	1,528	1,331	1,689	765	1,543	1,154
No SMC by 2016	1,365	1426	993	546	572	273	1,935	2,833	2,484	1,678	1,455	535
Malaria deaths in hospital August-November												
SMC from 2014	51	63	41	7	8	3	46	55	55	27	48	26
No SMC by 2016	103	65	33	25	21	10	74	100	47	43	48	23
(SMC from 2014: Upper River Region and Central River Region; No SMC by 2016: Lower River Region; North Bank East; North Bank West; Western Region 1; Western Region 2)												

S7.2 Burkina Faso: Number of outpatient cases, severe cases, and malaria deaths in hospital, Aug-Nov 2013-2016

Burkina Faso	Under 5 years				5-14 years				15+years			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Outpatient malaria August-November												
Districts starting SMC in 2015	198,968	313,897	261,408	400,873	57,466	104,519	133,507	148,781	75,471	125,999	172,144	188,404
Districts starting SMC in 2016	233,592	385,189	453,917	571,226	77,472	149,692	233,635	316,001	100,810	185,773	268,709	369,260
Districts without SMC by 2016	177,011	244,558	339,388	665,256	82,417	126,379	180,299	258,407	133,260	197,126	266,770	291,884
Severe malaria August-November												
Districts starting SMC in 2015	18,159	21,158	15,660		3,716	4,292	4,328		8,060	8,906	9,376	
Districts starting SMC in 2016	21,156	21,096	21,339		5,243	5,083	5,629		11,696	11,920	13,304	
Districts without SMC by 2016	20,892	22,272	25,907		12,648	14,271	15,403		31,590	32,342	32,378	
Malaria deaths August-November												
Districts starting SMC in 2015	309	303	214	122	33	21	31	21	17	20	50	13
Districts starting SMC in 2016	266	284	281	76	57	34	39	31	30	31	18	40
Districts without SMC by 2016	278	228	304	132	57	38	38	28	62	44	33	107

S7.3 Mali: Number of outpatient malaria cases Aug-Nov in 26 clinics 2013-2016

	<5yrs				5+yrs			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Areas starting SMC in 2015								
Facility no. 1	285	1,356	289	363	513	444	451	587
2	71	75	57	57	211	234	242	188
3	567	593	384	330	529	861	855	647
4	482	230	137	171	2,504	963	724	1,284
5	62	365	329	401	106	912	875	805
6	122	342	272	138	274	1,241	1,414	480
7	1	77	195	106	5	355	1,529	819
8	139	532	507	649	164	521	647	698
9	582	977	49	386	647	947	129	573
10	55	171	186	71	276	855	1,751	504
11	173	191	117	133	179	259	191	147
12	544	984	531	535	490	1,105	974	849
13	629	488	542	308	831	622	791	522
14	246	720	520	471	193	653	898	507
15	683	285	52	548	1,369	327	90	1,123
16	438	705	36	285	279	429	70	595
17	410	557	363	392	437	586	734	654
18	114	415	625	579	118	951	1,822	1,516
Areas starting SMC in 2016								
19	14	82	125	78	111	441	545	723
20	1,075	1,030	1,353	828	973	1,179	1,356	1,319
21	589	1,172	286	175	505	926	307	369
22	1,517	1,548	789	416	327	552	528	652
23	3	1,346	1,035	852	6	945	697	1,074
24	427	546	615	642	1,572	1,785	806	2,036
25	2	128	95	119	28	95	443	213
26	1,005	788	780	348	689	604	678	469

S7.4 Guinea: Number of outpatient malaria cases Aug-Nov in 15 clinics 2014-2016

Guinea outpatient cases Aug-Nov	<5yrs			5+yrs		
	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Areas starting SMC in 2015						
Facility no. 1	152	120	37	144	128	35
2	40	70	42	67	174	163
3	23	28	14	86	138	43
4	179	223	102	202	287	158
5	23	64	124	54	199	42
6	256	112	253	349	296	883
7	206	83	35	418	263	237
8	120	83	76	112	201	178
Areas starting SMC in 2016						
9	229	223	71	277	215	107
10	191	133	94	69	49	68
11	258	322	99	484	619	358
12	180	313	154	134	271	135
13	116	374	129	72	204	116
Areas without SMC by 2016						
14	393	396	375	542	554	627
15	461	384	458	480	367	624

S7.5 Chad: Number of outpatient malaria cases Aug-Nov in 11 clinics 2013-2016

	<5yrs				15+yrs			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Areas starting SMC in 2015								
Facility no. 1	5	8	39	61	17	15	131	246
2	8	13	64	88	4	22	45	58
3			12	70			56	110
4		25		123		91		367
5	8	50		105	4	24		155
Areas starting SMC in 2016								
6	431	323	548	255	225	474	485	640
7	30	230	107	69	63	282	94	191
8	18	41	47	147	22	71	48	169
9		74	112	45		167	214	47
10			10	17			5	81
11			6	60			9	188

S7.6 Nigeria: Number of outpatient malaria cases Aug-Nov in 8 clinics 2013-2016

	<5yrs				5+yrs			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Areas starting SMC in 2015:								
1	77	292	158	236	109	350	238	339
2	11	309	6	32	13	228	10	110
3		82	66			123	129	
4	487	162	681	703	260	167	604	607
5		223	157	85	10	321	169	125
6	165	399	211	58	155	419	232	37
7	223	10	22	80	270	11	268	171
8		309	173	358		269	369	446

S7.7 Niger: Number of outpatient malaria cases Aug-Nov in 13 clinics 2013-2016

	<5yrs				5+yrs			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Areas starting SMC in 2015								
1	1,624	1,335	720	874	549	336	586	1046
2		804	836	1,543		152	277	555
3	533	1,389	1,328	1,392	309	553	644	193
4	100	219	88	216	18	54	34	122
5	142	458	284	673	41	274	50	53
6		792	307	1,192		151	200	416
7		572	749	848		18	48	131
8	272	88	185	722	60	78	288	518
9	695	4,783	42	459	486	2,547	64	754
Areas starting SMC in 2016								
10	317	472	73	608	256		54	277
11			707	384	249		973	581
Areas without SMC (by 2016)								
12			146	799	69		128	478
13		403	680	603		278	377	164

Table S8. Estimates of the malaria incidence rate ratios associated with SMC introduction, from Poisson regression.

S8.1 The Gambia: association of SMC with the number of outpatient cases, severe cases, and malaria deaths in hospital, Aug-Nov 2014-2016

Malaria outpatients:			Severe malaria:			Malaria deaths in hospital:		
		Incidence rate ratio (95%CI)			Incidence rate ratio (95%CI)			Incidence rate ratio (95%CI)
SMC:	No SMC	1	SMC:	No SMC	1	No SMC		1
	SMC in 2014	0.53 (0.49,0.58)		SMC in 2014	0.39 (0.28,0.53)	SMC in 2014		0.37 (0.17,0.83)
	SMC in 2015	0.47 (0.35,0.63)		SMC in 2015	0.44 (0.29,0.67)	SMC in 2015		0.52 (0.31,0.86)
	SMC in 2016	0.41 (0.30,0.57)		SMC in 2016	0.58 (0.21,1.65)	SMC in 2016		0.41 (0.10,1.71)
Year:	2011	1	Year:	2011	1	Region: URR		1
	2012	1.1 (0.83,1.6)		2012	1.1 (0.75,1.5)	CRR		0.51 (0.51,0.51)
	2013	1.1 (0.92,1.4)		2013	1.0 (0.74,1.4)	LRR		0.83 (0.75,0.92)
	2014	0.63 (0.49,0.82)		2014	0.57 (0.39,0.82)	NBE		0.31 (0.28,0.34)
	2015	1.1 (0.69,1.7)		2015	0.66 (0.49,0.88)	NBW		0.12 (0.11,0.14)
	2016	0.61 (0.40,0.95)		2016	0.35 (0.17,0.73)	WR1		0.23 (0.21,0.26)
						WR2		0.47 (0.42,0.52)
Age group by regions:			Age group by regions:			Age group by region:		
URR and CRR:	<5yrs	1	URR and CRR:	<5yrs	1	URR: <5yrs		1
	5+yrs	1.1 (0.95,1.2)		5+yrs	0.39 (0.26,0.60)	5+yrs		0.17 (0.11,0.25)
LRR, NBE, NBW:	<5yrs	1	LRR, NBE, NBW:	<5yrs	1	CRR: <5yrs		1
	5+yrs	1.2 (0.93,1.5)		5+yrs	0.42 (0.27,0.67)	5+yrs		0.12 (0.08,0.18)
WR1,WR2:	<5yrs	1	WR1,WR2:	<5yrs	1	LRR: <5yrs		1
	5+yrs	0.87 (0.67,1.1)		5+yrs	0.40 (0.28,0.58)	5+yrs		0.18 (0.11,0.29)
Region:	URR	1	Region:	URR	1	NBE: <5yrs		1
	CRR	0.40 (0.40,0.40)		CRR	0.66 (0.66,0.66)	5+yrs		0.22 (0.14,0.35)
	LRR	0.32 (0.23,0.44)		LRR	0.37 (0.24,0.55)	NBW: <5yrs		1
	NBE	0.17 (0.12,0.24)		NBE	0.32 (0.21,0.48)	5+yrs		0.36 (0.22,0.58)
	NBW	0.12 (0.09,0.17)		NBW	0.18 (0.12,0.27)	WR1: <5yrs		1
	WR1	0.43 (0.34,0.53)		WR1	0.38 (0.26,0.55)	5+yrs		0.12 (0.07,0.19)
	WR2	0.72 (0.57,0.90)		WR2	0.42 (0.29,0.62)	WR2: <5yrs		1
						5+yrs		0.15 (0.09,0.24)
						Year by age group:		
						<5yrs: 2011		1
						2012		0.82 (0.31,2.18)
						2013		0.47 (0.22,1.03)
						2014		0.27 (0.13,0.57)
						2015		0.23 (0.09,0.58)
						2016		0.11 (0.03,0.44)
						5+yrs: 2011		1
						2012		1.3 (0.82,1.9)
						2013		0.81 (0.56,1.2)
						2014		0.54 (0.38,0.79)
						2015		0.73 (0.55,0.96)
						2016		0.36 (0.22,0.61)

S8.2 Burkina Faso: Association of SMC with the number of outpatient cases, severe cases, and malaria deaths in hospital, Aug-Nov 2015-2016

Outpatients			Severe malaria			Malaria deaths in hospital		Incidence rate ratio (95%CI)	
		Incidence rate ratio (95%CI)			Incidence rate ratio (95%CI)				
SMC:	No SMC	1	SMC:	No SMC	1	No SMC		1	
	SMC in 2015	0.59 (0.53,0.66)		SMC		0.73 (0.66,0.79)	SMC in 2015		0.53 (0.31,0.91)
	SMC in 2016	0.52 (0.43,0.61)		Region: Districts with SMC from 2015	1	SMC in 2016		0.65 (0.37,1.15)	
	Policy on patient charges: No policy	1		Districts with SMC from 2016	0.68 (0.53,0.88)	Policy on patient charges: no policy		1	
	Policy for <5yrs in 2016	1.6 (1.4,1.8)		Districts without SMC by 2016	0.76 (0.57,1.01)	policy: <5yrs in 2016		0.44 (0.26,0.75)	
	Region: Districts with SMC from 2015	1		Year by region:		Districts with SMC from 2015		1	
	Districts with SMC from 2016	0.65 (0.48,0.87)		Districts with SMC from 2015: 2013	1	Districts with SMC from 2016		0.55 (0.32,0.94)	
	Districts without SMC by 2016	0.56 (0.41,0.77)		2014	1.15 (1.08,1.22)	Districts without SMC by 2016		0.54 (0.25,1.19)	
Age group by region:				2015	1.18 (1.08,1.29)	Year			
Districts with SMC from 2015: <5yrs		1		Districts with SMC from 2016: 2013	1	2013		1	
5-14yrs		0.31 (0.27,0.35)		2014	1.00 (0.92,1.08)	2014		0.90 (0.77,1.06)	
15+yrs		0.39 (0.35,0.43)		2015	1.06 (0.96,1.16)	2015		1.08 (0.84,1.39)	
Districts with SMC from 2016: <5yrs		1		Districts without SMC: 2013	1	2016		1.11 (0.71,1.72)	
5-14yrs		0.44 (0.40,0.48)		2014	1.06 (0.98,1.14)	Age group by region			
15+yrs		0.52 (0.49,0.55)		2015	1.13 (1.01,1.27)	Districts with SMC from 2015:			
Districts without SMC: <5yrs		1		Age group by region:		<5yrs			
5-14yrs		0.55 (0.46,0.65)		Districts with SMC from 2015: <5yrs	1	5-14yrs			
15+yrs		0.75 (0.69,0.82)		5-14yrs	0.20 (0.19,0.22)	15+yrs			
Year by region:				15+yrs	0.43 (0.39,0.47)	Districts with SMC from 2016:			
Districts with SMC from 2015: 2013		1		Districts with SMC from 2016: <5yrs	1	<5yrs			
2014		1.6 (1.4,1.9)		5-14yrs	0.25 (0.23,0.27)	5-14yrs			
2015		2.2 (1.9,2.6)		15+yrs	0.58 (0.53,0.64)	15+yrs			
2016		2.5 (2.0,3.2)		Districts without SMC: <5yrs	1	Districts without SMC: <5yrs			
Districts with SMC from 2016: 2013		1		5-14yrs	0.61 (0.50,0.75)	5-14yrs			
2014		1.7 (1.5,2.0)		15+yrs	1.39 (1.16,1.67)	15+yrs			
2015		2.3 (2.0,2.7)				Year by region			
2016		3.4 (2.8,4.1)				Districts with SMC from 2015			
Districts without SMC: 2013		1				2013-2014			
2014		1.4 (1.3,1.6)				2015-2016			
2015		2.0 (1.7,2.3)				Districts with SMC from 2016			
2016		2.5 (2.1,3.0)				2013-2014			
Month:	Aug	1				2015-2016			
	Sep	1.1 (0.86,1.3)							
	Oct	1.2 (0.96,1.5)							
	Nov	0.82 (0.65,1.0)							

S8.3 Chad, Guinea and Mali: Association of SMC with the number of outpatient cases, Aug-Nov 2015-2016

Chad: Outpatients		Incidence rate ratio (95%CI)
SMC:	No SMC	1
	SMC in 2015	0.49 (0.23,1.02)
	SMC in 2016	0.58 (0.40,0.84)
Year:	2013	1
	2014	1.1 (0.55,2.3)
	2015	1.1 (0.81,1.6)
	2016	1.6 (0.88,2.8)
Age group:	5+yrs	1
	<5yrs	1.1 (0.86,1.4)
Month:	Aug	1
	Sep	1.0 (0.81,1.3)
	Oct	0.85 (0.55,1.3)
	Nov	0.50 (0.34,0.73)
District:	Bokoro	1
	Mandelia	0.74 (0.55,0.98)
	Mani	1.1 (0.68,1.7)
	N'Djamena Sud	2.3 (1.0,5.3)

Guinea: Outpatients		Incidence rate ratio (95%CI)
SMC:	No SMC	1
	SMC in 2015	0.63 (0.42,0.92)
	SMC in 2016	0.51 (0.39,0.65)
Year:	2014	1
	2015	1.2 (0.92,1.5)
	2016	1.1 (0.83,1.5)
District:	Dabola	1
	Dinguiraye	0.26 (0.13,0.52)
	Gaoual	0.79 (0.39,1.59)
	Koubia	0.45 (0.21,0.98)
	Koundara	0.87 (0.32,2.4)
	Mali	0.23 (0.11,0.46)
	Mandiana	0.52 (0.24,1.1)
	Siguiiri	0.71 (0.19,2.6)
Age group by district:		
	Dabola <5yrs	0.68 (0.67,0.70)
	5+yrs	1
	Dinguiraye <5yrs	1.2 (0.91,1.7)
	5+yrs	1
	Gaoual <5yrs	0.50 (0.43,0.59)
	5+yrs	1
	Koubia <5yrs	0.89 (0.59,1.4)
	5+yrs	1
	Koundara <5yrs	0.64 (0.53,0.77)
	5+yrs	1
	Mali <5yrs	0.35 (0.30,0.41)
	5+yrs	1
	Mandiana <5yrs	1.3 (1.0,1.6)
	5+yrs	1
	Siguiiri <5yrs	0.80 (0.37,1.7)
	5+yrs	1

Mali: Outpatients		Incidence rate ratio (95%CI)
SMC:	No SMC	1
	SMC in 2015	0.53 (0.38,0.72)
	SMC in 2016	0.61 (0.50,0.74)
Year:	2013	1
	2014	1.4 (1.1,1.9)
	2015	1.4 (0.95,2.2)
	2016	1.4 (1.1,1.9)
Age group:	<5yrs	1
	5-14yrs	0.40 (0.31,0.51)
	15+yrs	0.86 (0.63,1.2)
Month:	Aug	1
	Sep	1.3 (1.1,1.5)
	Oct	1.6 (1.3,1.9)
	Nov	0.99 (0.85,1.2)
District:	Diema	1
	Kadiolo	1.2 (0.77,1.9)
	Markala	1.4 (0.96,2.1)
	Ouelessebouyou	2.0 (1.4,2.9)
	Segou	1.2 (0.53,2.5)
	Tominian	1.5 (1.1,2.2)

S8.4 Niger and Nigeria: Association of SMC with the number of outpatient cases, Aug-Nov 2015-2016

Niger: Outpatients		Incidence rate ratio (95%CI)
SMC: No SMC		1
SMC in 2015		0.56 (0.37,0.86)
SMC in 2016		0.71 (0.44,1.1)
Year: 2013		1
2014		2.2 (1.0,4.9)
2015		2.2 (1.3,3.6)
2016		1.9 (1.4,2.6)
District: Aguié		1
Boboye		1.6 (0.94,2.8)
Gaya		2.7 (1.2,5.9)
Maradi		6.5 (4.0,11)
Matamaye		1.9 (0.85,4.3)
Mayahi		1.1 (0.45,2.8)
Mirryah		2.4 (1.2,4.8)
Age group by district:		
Aguié <5yrs		4.0 (3.2,5.0)
5+yrs		1
Boboye <5yrs		1.9 (1.8,2.1)
5+yrs		1
Gaya <5yrs		1.1 (0.64,1.8)
5+yrs		1
Maradi <5yrs		1.8 (1.5,2.2)
5+yrs		1
Matamaye <5yrs		3.4 (2.7,4.3)
5+yrs		1
Mayahi <5yrs		3.7 (1.3,11)
5+yrs		1
Mirryah <5yrs		2.8 (2.0,4.1)
5+yrs		1

Nigeria:outpatients		Incidence rate ratio (95%CI)
SMC: No SMC		1
SMC in 2015		0.74 (0.54,1.01)
SMC in 2016		0.75 (0.60,0.95)
Year: 2013		1
2014		1.5 (0.74,3.2)
2015		1.7 (1.4,2.1)
2016		1.6 (1.0,2.6)
Age group: 5+yrs		1
<5yrs		1.1 (0.88,1.3)
Month: Aug		1
Sep		1.6 (1.1,2.3)
Oct		1.3 (0.96,1.8)
Nov		0.57 (0.35,0.93)
LGA: Birnin Magaji		1
Bungudu		0.99 (0.61,1.6)
Gada		0.85 (0.75,0.97)
Kauran Namoda		0.60 (0.56,0.63)
Sabon Birni		0.40 (0.34,0.47)
Shinkafi		2.0 (1.9,2.1)

8.2 Modelled predictions of cases averted:

Because many malaria cases occur at home without being treated at a health facility, health records do not give a true indication of the total burden of malaria. We therefore relied on indirect methods to obtain rough estimates of the likely burden, for the analyses of the cost-effectiveness of SMC. Outputs of the Imperial College malaria model [41], were aggregated for each administrative area where SMC was implemented through the ACCESS-SMC project. Model predictions for a site in Mali and a site in Burkina Faso where field data on the incidence of malaria in children in 2015 were available from a clinical trial, were compared with the field data, to obtain a scaling factor to bring model predictions for those locations into agreement with the incidence of malaria in the field trial. This scaling factor was then applied to the model predictions for all ACCESS-SMC areas. In three areas, Chad, Niger and northern Nigeria, the predicted rates appeared low, not consistent with estimates of prevalence from our own surveys (prevalence in children in ACCESS-SMC areas before SMC of 33% in Nigeria, 36% in Niger, and 8.3% in Chad) and the 2015 DHS in Nigeria [42] (about 20% prevalence of severe anaemia (Hb<8g/dL) in Sokoto and Zamfara, and prevalence of malaria by microscopy of 47% in Sokoto and 63% in Zamfara). This may reflect that the data on the prevalence of *P.falciparum* underlying the model predictions, were limited and out of date for these areas. Therefore, for these areas, we interpolated burden values, using the estimate of the prevalence of infection obtained from the surveys of drug resistance in ACCESS-SMC areas in each country as an auxiliary variable. The resulting estimated incidence rates are shown in Table S9. To estimate the number of cases that could have been averted by SMC, we took the number of monthly treatments administered in each district, deducted an estimate of the fraction of these treatments that were administered to children above the age of 5 from coverage surveys, and then estimated the number of cases averted as $n(1-p).r.e$ where n is the number of treatments administered, p the average fraction of treatments administered above age 5, r the predicted incidence rate of malaria per child per month in that district, and e the average efficacy over 28 days estimated from the case control studies. The resulting number of deaths and cases averted was summed for each country to give a rough idea of the number of cases that could have been averted by the ACCESS-SMC project.

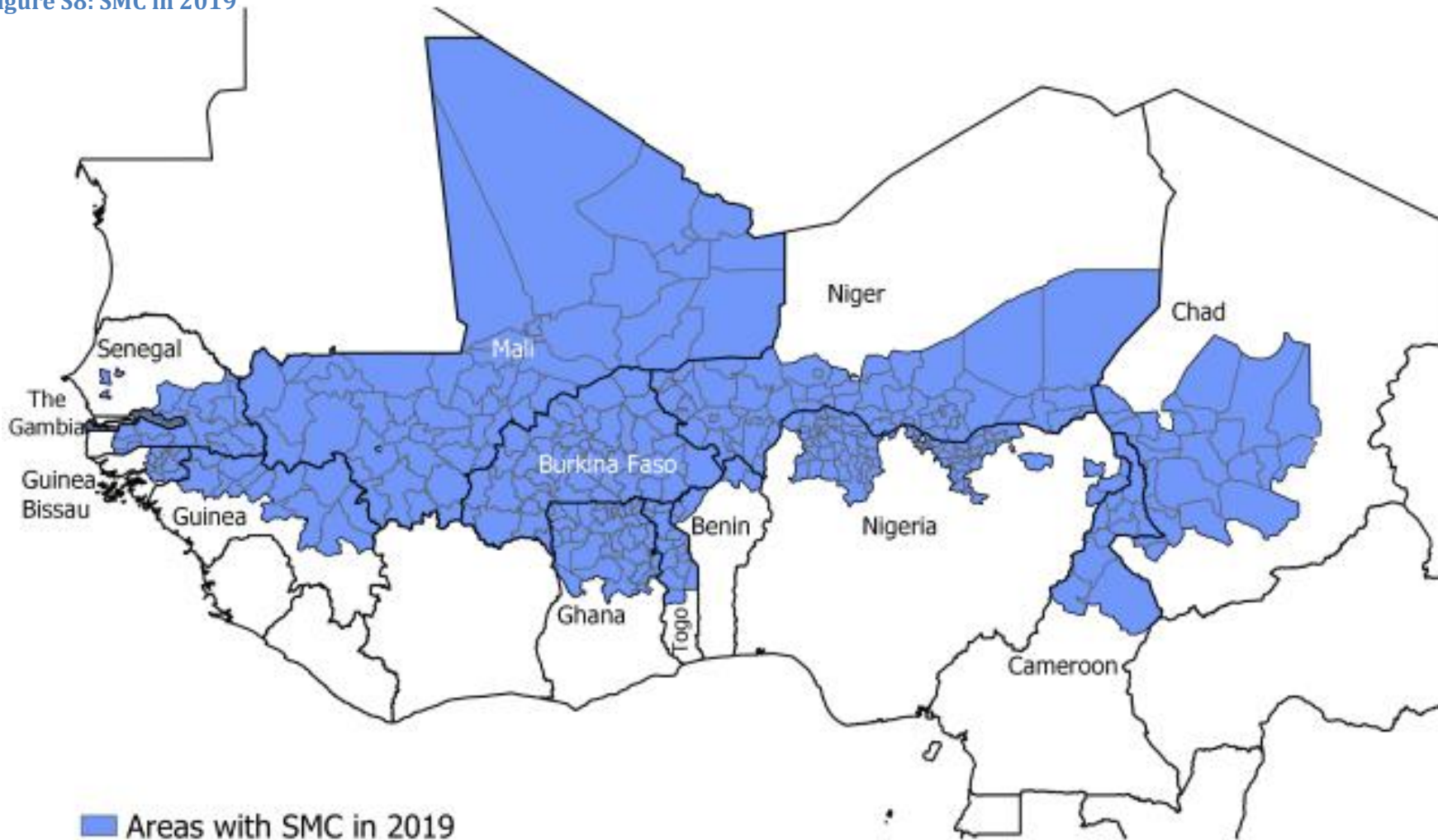
Table S9: Predicted incidence rates of malaria, severe malaria and malaria mortality (predicted rates/1000/month, in the absence of SMC, for ACCESS-SMC areas in 2015 and 2016)

Year	Country	Incidence/1000/month		
		Cases	Severe cases	Deaths
2015	Burkina Faso	272.9	8.24	1.85
	Chad	125.8	5.85	1.31
	Gambia	79.5	5.39	1.21
	Guinea	245.6	7.02	1.57
	Mali	334.1	7.78	1.74
	Niger	325.3	7.72	1.73
	Nigeria	335.8	7.82	1.75
2016	Burkina Faso	254.8	7.56	1.70
	Chad	128.5	5.24	1.18
	Gambia	85.4	5.19	1.16
	Guinea	240.6	5.67	1.27
	Mali	329.0	8.43	1.89
	Niger	319.3	7.76	1.74
	Nigeria	329.3	7.89	1.77

9. Scale-up of SMC after the project

By 2016, about 15million children were included in SMC programmes in 12 countries and about 60 million treatments were administered [43] and in 2017, about 15.7million children were treated [44]. Areas covered by the ACCESS-SMC project were able to transition to other sources of funding (the Global Fund, national governments, the World Bank, PMI, UNICEF, and philanthropic funding which supported Malaria Consortium’s programmes in Burkina Faso, Chad and Nigeria). In 2019, a total of about 85million SMC treatments were administered to about 22million children in thirteen countries (Figure S8).

Figure S8: SMC in 2019



10. References



1. WHO (2011) WHO/GMP Technical Expert Group on Preventive Chemotherapy, Geneva 4-6 May 2011 Report of the Technical consultation on Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) / Chimio-prévention saisonnière du paludisme (CSP). WHO: Geneva.
https://www.who.int/malaria/publications/atoz/smc_report_teg_meetingmay2011/en/ accessed 4 nov 2020.
2. WHO (2012) WHO Policy Recommendation: Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) for Plasmodium falciparum malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. March 2012.
https://www.who.int/malaria/publications/atoz/smc_policy_recommendation_en_032012.pdf?ua=1
3. WHO (2013) Seasonal malaria chemoprevention with sulfadoxine–pyrimethamine plus amodiaquine in children: a field guide.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85726/9789241504737_eng.pdf?sequence=1
4. Cairns M, Roca-Feltrer A, Garske T, Wilson AL, Diallo D, Milligan PJ, Ghani AC, Greenwood BM (2012) Estimating the potential public health impact of seasonal malaria chemoprevention in African children. Nature communications 3:881, DOI: 10.1038/ncomms1879
5. UNITAID (2014) <https://unitaid.org/news-blog/unitaid-approves-grants-160-million/#en>
6. <https://www.access-smc.org/>
7. ACCESS-SMC Partnership. ACCESS-SMC evaluation protocol: Monitoring the safety, coverage, efficacy and impact of Seasonal Malaria Chemoprevention programmes. version 1.6, 2017. LSHTM, June 2017, 54pp.
8. ASTMH 63rd meeting 2014: New Orleans. Symposium 61: Scaling up Seasonal Malaria Chemoprevention: Putting Research into Practice. Tuesday, Nov 04, 2014. <https://www.astmh.org/annual-meeting/past-meetings>
9. ASTMH 64th meeting 2015: Philadelphia. Symposium 17: Expanding Access to Seasonal Malaria Chemoprevention in the Sahel: Challenges and Progress. Monday, Oct 26, 2015. <https://www.astmh.org/annual-meeting/past-meetings>
10. ASTMH 65th meeting 2016: Atlanta. Symposium 32: Seasonal Malaria Chemoprevention at scale: evidence from eight countries. Monday November 14th 2016. <https://www.astmh.org/annual-meeting/past-meetings>
11. ASTMH 66th meeting 2017: Baltimore. Symposium 75: Tracking the impact of SMC: An Assessment of the impact and cost effectiveness of SMC in West and Central Africa. Tuesday 7th November. <https://www.astmh.org/annual-meeting/past-meetings>
12. ASTMH 67th meeting 2019: Washington. Symposium 82: Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC): Current and Future Perspectives. <https://www.astmh.org/annual-meeting/past-meetings>
13. MIM 7th meeting 2018: Dakar. Symposium 17: ACCESS-SMC: Scaling-up Seasonal Malaria Chemoprevention in the Sahel: final results, lessons learned, and long-term outlook. Tuesday 17th April.
14. Scott S, Cairns M, Lal S, Diallo A, Ndiaye JL, Ouedraogo JB, Zongo I, Doumagoum D, Kessely H, Bojang K, Ceesay S, Loua K, Dicko A, Sagara I, Grais R, Coldiron M, Kana M, Snell P, Merle C, Moroso D, Milligan P (2018) Seasonal malaria chemoprevention coverage in seven West African countries, 2015-2016. Report for UNITAID, LSHTM June 2018.
15. Beshir KB, Muwanguzi J, Mansukhani R, Scott S, Cairns M, Snell P, Diallo A, Merle C, NDiaye J-L, Ouedraogo J-B, Zongo I, Kessely H, Gamougam K, Doumagoum D, Bojang K, Ceesay S, Loua K, Dicko A, Sagara I, Laminou I, Ogboi S, Eloike T, Milligan P, Sutherland C (2018) Assessment of the frequency of molecular markers associated with resistance to SP+AQ drugs in seven countries before scaling up of seasonal malaria chemoprevention. Report for UNITAID, LSHTM 2018.
16. Cairns M, Sagara I, Zongo I, Ceesay S, Kessely H, Eloike T, Dicko A, Ouedraogo J-B, Bojang K, Ogboi S, Moroso D, Snell P, Scott S, Merle C, Diallo A, NDiaye J-L, Milligan P (2018) Assessment of the protective efficacy of Seasonal Malaria Chemoprevention with sulfadoxine-pyrimethamine plus amodiaquine in Burkina Faso, Chad, The Gambia, Mali and Nigeria, 2015-2016. Report for UNITAID, LSHTM 2018.
17. Milligan P, NDiaye JL, Scott S, Merle C, Halleux C, Noha lessa N, Sefiani H, Soulaymani R. (2018) Monitoring the safety of Seasonal Malaria Chemoprevention during large scale implementation through the ACCESS-SMC project. Report for UNITAID. LSHTM 2018.
18. Milligan P, Lal S, Cairns M, Scott S, Diallo A, NDiaye JL, Merle C, Snell P, Ouedraogo J-B, Zongo I, Kessely H, Doumagoum D, Ceesay S, Bojang K, Loua KM, Dicko A, Sagara I, Laminou I, Kana M, Savadogo Y, Hinzoumbe C, Kande B, Keita M, Guilavogui T, Kone D, Jakou H, Ouba I, Audu B, Ntadom G, Hubbard E, Razafindralambo L, van Hulle S, Baba E, Roca A, Kivumbi H, Moroso D (2018). Assessment of the impact of ACCESS-SMC on malaria cases and deaths in 2015 and 2016. Report for UNITAID, LSHTM 2018.
19. Milligan PJM, Beshir K, Muwanguzi J, Traore A, Gamougam K, Ceesay S, Bazie T, Kolie F, Lamine MM, Mansukhani R, Sutherland C (2020) Assessment of the frequency of molecular markers associated with resistance to SMC drugs in 7 countries after two years of SMC at scale. Report for UNITAID LSHTM, February 2020.
20. Gilmartin C, Nonvignon J, Collins D, Boucoum FIKY (2018) Cost- effectiveness and cost savings analysis of seasonal malaria chemoprevention in the Sahel. 2018. Prepared by Management Sciences for Health for the ACCESS-SMC project.
21. Milligan P, Njie A, Bennett S (2004) Comparison of two cluster sampling methods for health surveys in developing countries. International Journal of Epidemiology 33(3):469

22. Summary of Recommendations from the Twelfth Meeting of the WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP) 15-16 April 2015, Geneva.
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/ACSoMP12.pdf
23. WHO (2016) Integrating PV in seasonal malaria chemoprevention (SMC) programmes. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4 (2016) p26. (report from ACSoMP 13th meeting June 2016).
24. WHO (2017a) Integrating Pharmacovigilance in Seasonal Malaria Chemoprevention: the story so far. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4 (2016) p33-36.
25. WHO (2017b) Safety Monitoring in Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) in the Sahel region. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4 (2017). (report of 2017 ACSoMP meeting).
26. Breslow NE and Day NE (1987) Statistical Methods in Cancer Research Volume II: The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publication No. 82. Page 297. IARC:Lyon 1987.
27. Bojang KA, Akor F, Conteh L, Webb E, Bittaye O, Conway DJ, Jasseh M, Wiseman V, Milligan PJ, Greenwood B (2011) Two strategies for the delivery of IPTc in an area of seasonal malaria transmission in The Gambia: a randomized controlled trial. *PLoS Medicine* 8, e1000409.
28. Konaté AT, Yaro JB, Ouédraogo AZ, Diarra A, Gansané A, Soulama I, Kangoyé DT, Kaboré Y, Ouédraogo E, Ouédraogo A, Tiono A, Ouédraogo IN, Chandramohan D, Cousens S, Milligan P, Sirima SB, Greenwood BM, Diallo DA (2011) Intermittent preventive treatment of malaria provides substantial protection against malaria in children already protected by an insecticide treated bednet in Burkina Faso. *PLoS Medicine* 8: e1000408.
29. Dicko A, Diallo AI, Tembine I, Dicko Y, Dara N, Sidibe Y, Santara G, Diawara H, Conaré T, Djimde A, Chandramohan D, Cousens S, Milligan PJ, Diallo DA, Doumbo OK, Greenwood B (2011) 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 Medicine*, 8, e 1000407.
30. WHO (2015) Minutes of the Technical Expert Group (TEG) on Drug Efficacy and Response. Crowne Plaza Hotel, Geneva, Switzerland – 10–11 December 2015. Seasonal malaria chemoprevention: Monitoring efficacy of SMC.
https://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/advisory-committees/en/ accessed 4 nov 2020
31. WHO (2017c) Minutes of the Technical Expert Group on Drug Efficacy and Response, 1–2 June 2017. Room M 605, Headquarters, World Health Organization, Geneva, Switzerland. WHO/HTM/GMP/MPAC/201712. Monitoring efficacy of seasonal malaria chemoprevention in the ACCESS-SMC project.
<https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-oct2017-teg-drug-efficacy-response-session3.pdf?ua=1> accessed 4 nov 2020
32. Beshir KB, Sepulveda N, Bharmal J, Robinson A, Muwanguzi J, Busula AO, et al. Plasmodium falciparum parasites with histidine-rich protein 2 (pfrp2) and pfrp3 gene deletions in two endemic regions of Kenya. *Scientific reports*. 2017 Nov 7;7(1):14718
33. Gadalla NB, Elzaki SE, Mukhtar E, Warhurst DC, El-Sayed B, Sutherland CJ. Dynamics of pfcr1 alleles CVMNK and CVIET in chloroquine-treated Sudanese patients infected with Plasmodium falciparum. *Malar J*. 2010 Mar 12;9:74
34. White MT, Conteh L, Cibulskis R, Ghani AC, 2011. Costs and cost-effectiveness of malaria control interventions - a systematic review. *Malaria Journal* 10: 337.
35. Tiono AB, Kangoye DT, Rehman AM, Kargougou DG, Kaboré Y, Diarra A, et al. Malaria incidence in children in South-West Burkina Faso: Comparison of active and passive case detection methods. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1).
36. Gilmartin CM, Nonvignon J, Collins D, Cairns M, Milligan P, Bocoum FY, Winskill P, Moroso D (2020) The Cost-Effectiveness and Cost Savings of Seasonal Malaria Chemoprevention in the Sahel Sub-Region of Africa. *Lancet Global Health* (in press).
37. Wing C, Simon K, Bello-Gomez RA (2018) Designing Difference in Difference Studies: Best Practices for Public Health Policy Research. *Annu. Rev. Public Health* 2018. 39:453–69. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013507>
38. The Gambia National Malaria Control Programme, the Gambia Bureau of Statistics [The Gambia] and Utica International (2018) The Gambia Malaria Indicator Survey 2017. Columbia, Maryland, USA: The Gambia National Malaria Control Programme, the Gambia Bureau of Statistics and Utica International.
39. Dodo M, Badolo O, Nebie S, Sawadogo Y, Yanogo P. Benefits and challenges of building a strong national HMIS using DHIS2: Case of Burkina Faso malaria data collection system. <https://www.dhis2.org/node/323>. downloaded Jun 2020.
40. Ridde V and Yaméogo P (2018) How Burkina Faso used evidence in deciding to launch its policy of free healthcare for children under five and women in 2016. *Palgrave Communications* (2018) 4:119. DOI: 10.1057/s41599-018-0173-x
41. Winskill P, Slater HC, Griffin JT, Ghani AC, Walker PGT (2017). The US President’s Malaria Initiative, Plasmodium falciparum transmission and mortality: A modelling study. *PLoS Med*. 2017 Nov 1;14(11).
42. National Malaria Elimination Programme (NMEP), National Population Commission (NPopC), National Bureau of Statistics (NBS), and ICF International (2016) Nigeria Malaria Indicator Survey 2015. Abuja, Nigeria, and Rockville, Maryland, USA: NMEP, NPopC, and ICF International.
<https://dhsprogram.com/publications/publication-MIS20-MIS-Final-Reports.cfm>
43. WHO (2017d) World malaria report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. pp19-21 Seasonal Malaria Chemoprevention. <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>
44. WHO (2018) World Malaria Report 2018. pp20-21 Seasonal Malaria Chemoprevention.
<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>

**Annex 1: Job aid for health facility workers: safety monitoring for SMC
(English and French)**



Safety monitoring for SMC: Guide to the rare severe side-effects of SMC drugs

Possible SAEs from SP+AQ	Description of Signs and Symptoms	Actions for Health Facility Worker
Stevens-Johnson syndrome (severe skin rash) 	<ul style="list-style-type: none"> Painful red or purplish rash that spreads and blisters. Top layer of the affected skin dies and sheds. May begin with flu-like symptoms. 	<ul style="list-style-type: none"> Notify and hospitalize immediately (medical emergency) Write “Allergy Not Eligible for SMC” on SMC Register and Child Record Card. Avoid SP and all sulfa-containing drugs in future.
Hepatotoxicity (jaundice)	<ul style="list-style-type: none"> Yellowing of the sclera (white of the eyes). Dark coloured urine. Loss of appetite, nausea, vomiting or abdominal pain. Extreme fatigue or weakness. 	<ul style="list-style-type: none"> Notify and refer to hospital. Confirm with lab tests for liver function if possible. Write “Allergy Not Eligible for SMC” on SMC Register and Child Record Card. Avoid AQ in future.
Extra-pyramidal syndrome (neurological disorder)	<ul style="list-style-type: none"> Involuntary muscle movements in the face and neck. i.e. lip smacking, tongue movements, blinking, and head or finger spasms. Restlessness and difficulty moving the arms and legs. 	<ul style="list-style-type: none"> Notify and refer to hospital. Write “Allergy Not Eligible for SMC” on SMC Register and Child Record Card. Avoid AQ in future.
Repeated vomiting 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Repeated</u> vomiting which begins <u>hours</u> after taking drug. In severe cases can persist for several days with vomiting several times per day. 	<ul style="list-style-type: none"> Eligible for SMC in the next cycle. Advise caregiver to bring the child to the health facility if symptoms recur.
Agranulocytosis (Low white cell count (neutrophils) <750/mm³)	<ul style="list-style-type: none"> Severe sore throat with fever. Prone to infections. 	<ul style="list-style-type: none"> Notify and refer to hospital. Diagnosis requires complete blood count. Treat infections Write “Allergy Not Eligible for SMC” on SMC Register and Child Record Card. Avoid AQ in future.



Safety monitoring for SMC: Guide to the rare severe side-effects of SMC drugs

Notify and complete National Pharmacovigilance Form:

- Cases of conditions marked “Notify” should be reported immediately to:
Dr. _____ Mobile: _____ Email: _____
- For all suspected side effects, mild or severe, a **Pharmacovigilance Form** must be completed:
 - Record when the symptoms started.
 - Ask about ALL medications including traditional medicines the child has received in the last 2 weeks.
- National Pharmacovigilance SMS number: You can report by sending an SMS to **20543**.
 This is free on MTN, Glo and Etisalat. Send the name of the medicine, and the suspected adverse reaction, to this number, for example "Child took SMC drugs and has a skin rash". You will then receive an auto response acknowledging receipt of the alert. The information is forwarded to NAFDAC at the National Pharmacovigilance Centre; NAFDAC will contact you for more information that will be used to fill an ADR reporting form if necessary.



The form is titled '1. PATIENT'S DETAILS' and includes sections for: 2. ADVERSE DRUG REACTION (ADR), 3. SUSPECTED DRUG (including Biologics, Traditional Herbal Medicines & Cosmetics), 4. CONCOMITANT MEDICINES, and 5. SOURCE OF REPORT. It contains various fields for patient information, drug details, and reporting information.

Severe Adverse Reactions (SAEs) to SMC drugs are very rare:

- Most side effects will appear within the first week after taking the drugs, but if a child is unwell at any time they should go to the health facility.
- Very rarely, any medicine can cause **anaphylactic shock**, a severe allergic reaction that occurs quickly. This is a **medical emergency** and requires immediate hospitalisation. If this occurs, SP+AQ should be never be given in the future.
- Some rare side effects affecting the blood (i.e. agranulocytosis) can be **detected only** with laboratory tests.
- Most side effects due to SP+AQ are mild and not cause for concern.** Commonly reported mild side effects include **abdominal pain and vomiting, mild rash, itching, diarrhoea, weakness, and loss of appetite.** Caregivers should take the child to the health facility if mild side effects become worse or do not go away after several hours.
- In case of fever, always test to confirm if the child has malaria,** with an RDT or microscopy.

Picture credits: Prof JLNDiaye, Universite Cheikh Ant Diop, Dakar
<https://www.flickr.com/photos/27849635@N05/2735492595> CDC/Dr. Thomas F. Sellers/Emory University
 Basic Science and Health Education for Primary Schools, Uganda (UNICEF, 1992)



Effets indésirables graves possibles avec SP+AQ	Description des signes et symptômes	Actions pour le personnel de santé
<p>Syndrome de Stevens-Johnson (eruption cutanée grave)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée rouge ou violacée douloureuse qui se répand et fait des cloques. Ensuite, la couche supérieure de la peau affectée meurt et tombe Peut commencer avec des symptômes pseudo-grippaux. 	<ul style="list-style-type: none"> Contactez la personne indiquée ci-dessous et hospitalisez immédiatement (Urgence médicale) Mentionner “Allergie, Non éligible pour la CPS” sur le registre de la CPS et la carte de l'enfant. Éviter la Sulfadoxine-Pyriméthamine (SP) et tous les médicaments contenant des Sulfamides à l'avenir.
<p>Hépatotoxicité (La jaunisse)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Des yeux jaunes (Aspect jauni du blanc de l'œil). Urines foncées. Perte d'appétit, nausées, vomissements ou douleurs abdominales. Faiblesse ou fatigue extrême. 	<ul style="list-style-type: none"> Contactez la personne indiquée ci-dessous et référer à l'hôpital. Confirmer les troubles de la fonction hépatique avec des tests de laboratoire spécifiques Mentionner “Allergie, Non éligible pour la CPS” sur le registre de la CPS et la carte de l'enfant. Éviter l'Amodiaquine (AQ) à l'avenir.
<p>Syndrome Extra-pyramidal (Une maladie neurologique)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mouvements musculaires involontaires du visage et du cou. Peut inclure un tremblement des lèvres, mouvements de la langue, clignement des yeux, des spasmes de la tête ou des doigts. Agitation et difficulté à bouger les bras et les jambes. 	<ul style="list-style-type: none"> Contactez la personne indiquée ci-dessous et référer à l'hôpital. Mentionner “Allergie, Non éligible pour la CPS” sur le registre de la CPS et la carte de l'enfant. Éviter l'Amodiaquine (AQ) à l'avenir.
<p>Les vomissements répétés</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Les vomissements répétés peuvent débuter quelques heures après la prise du médicament. Dans les cas graves, peuvent persister pendant plusieurs jours avec des vomissements plusieurs fois par jour. 	<ul style="list-style-type: none"> Éligible pour la CPS au prochain cycle. Conseiller la famille d'amener l'enfant au centre de santé si les symptômes réapparaissent.
<p>Agranulocytose (Chute des globules blancs (Polynucléaires neutrophiles) <750/mm³)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mal de gorge sévère avec fièvre. Susceptibilité aux infections. 	<ul style="list-style-type: none"> Contactez la personne indiquée ci-dessous et référer à l'hôpital. Le diagnostic nécessite une Numération de la Formule Sanguine (NFS). Traiter les infections Mentionner “Allergie, Non éligible pour la CPS” sur le registre de la CPS et la carte de l'enfant. Éviter l'Amodiaquine (AQ) à l'avenir.



Surveillance de l'innocuité des médicaments de la CPS : Guide pour les effets secondaires graves et rares

Informez et remplissez le formulaire (fiche) national de pharmacovigilance :

- Tous les événements ci-dessus ou il est marqué « informer » ou « contacter » doivent être immédiatement signalés au **Dr. _____**

Mobile: _____ **Email:** _____

- Numéro pour envoyer un **SMS** au centre National de Pharmacovigilance : _____
- Pour tous les effets indésirables présumés, bénins ou graves, une **fiche de pharmacovigilance** doit être remplie:
 - Mentionner la date de début des symptômes.
 - Demander des informations sur TOUS les médicaments, y compris traditionnels, que l'enfant a reçu dans les 2 dernières semaines.

The image shows a yellow form titled 'NATIONAL PHARMACOVIGILANCE FORM'. It is divided into several sections:

- 1. PATIENT'S DETAILS:** Includes fields for Full Name in Italian, Patient Name in English, ADDRESS OF BIRTH, SEX, AGE, HEIGHT, and Weight, and the Health Centre.
- 2. ADVERSE DRUG REACTION (ADR):** Includes a table for 'A. SUSPECTED DRUG' with columns for DATE Reaction Started, DATE Reaction Stopped, and a section for 'C. SYSTEM OF REACTION' with checkboxes for 'TYPICAL (COMMON)', 'Atypical (Rare)', 'Delayed with latency', 'Congestive Anomaly', 'Life threatening', 'Death', and 'Other (specify)'. There is also a section for 'B. Was Patient Admitted Due to ADR?' with 'Yes' and 'No' options.
- 3. SUSPECTED DRUG (including Biologics, Traditional/Herbal Medicines & Cosmetics):** Includes fields for Brand Name, Generic Name, Batch No., and Expiry Date.
- 4. CONCOMITANT MEDICINES (all medicines taken within the last 4 weeks including herbal and self-medication):** A table with columns for Brand or Generic Name, Dosage, Route, Date Started, Date Stopped, and Reason for Use.
- 5. SOURCE OF REPORT:** Includes fields for Name of Reporter, Address, Profession, and Signature, along with a Date field.

Les effets indésirables graves dus aux médicaments de la CPS sont très rares:

- La plupart des effets secondaires apparaissent dans la première semaine après la prise des médicaments, mais si un enfant est malade à tout moment ils devraient venir à l'établissement de santé.
- Très rarement, les médicaments peuvent provoquer un **choc anaphylactique**, une réaction allergique grave qui se produit rapidement. Ceci est une **urgence médicale** et nécessite une **hospitalisation immédiate**. Si cela se produit, SP + AQ devrait être jamais être donné à l'avenir.
- Certains effets secondaires rares affectant le sang (Agranulocytose, thrombocytopenie et anémie aplasique) peuvent être détectés que par des **tests de laboratoire**.
- La plupart des effets indésirables dus à SP + AQ sont bénins et ne provoquent pas d'inquiétude.** Les symptômes bénins fréquemment rapportés sont, **douleurs abdominales, vomissements, éruption cutanée, prurit, diarrhée, fatigue, et perte de l'appétit**. Les parents ou tuteurs doivent amener l'enfant au centre de santé si des effets secondaires bénins s'aggravent ou ne disparaissent pas après plusieurs heures.
- En cas de fièvre, toujours tester pour confirmer un paludisme avec un TDR ou la microscopie (Goutte épaisse).** .

Picture credits: Prof JLNDiaye, Université Cheikh Ant Diop, Dakar
<https://www.flickr.com/photos/27849635@N05/2735492595> CDC/Dr. Thomas F. Sellers/Emory University
 Basic Science and Health Education for Primary Schools, Uganda (UNICEF, 1992)