

Université de Montréal

Changements climatiques, quel avenir pour le risque du paludisme en Ouganda ?

Par

Margaux Sadoine

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique de l'Université de  
Montréal

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de e Philosophiae Doctor (PhD) en santé  
publique, option Santé mondiale

Novembre 2023

© Margaux Sadoine, 2023



Université de Montréal

Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique de l'Université de  
Montréal

---

*Cette thèse intitulée*

**Changements climatiques, quel avenir pour le risque du paludisme en Ouganda ?**

*Présenté par*

**Margaux Sadoine**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Bernard-Simon Leclerc**

Président-rapporteur

**Kate Zinszer**

Directeur de recherche

**Audrey Smargiassi**

Codirecteur

**Noémie Savard**

Membre du jury

**Kevin Jean**

Examineur externe

## Résumé

Le paludisme, qui est la maladie à transmission vectorielle la plus répandue, provoque depuis quelques années de plus en plus d'épidémies liées à des anomalies climatiques. Dans de nombreux pays endémiques comme l'Ouganda, les changements climatiques représentent une préoccupation importante pour la santé publique. Des débats existent toutefois quant à l'évolution future du paludisme car la majorité des études de prédictions ne considèrent pas les effets de certains facteurs anthropiques qui influencent la transmission (ex. les interventions de contrôle antivectorielles).

Ainsi, les objectifs de cette thèse étaient donc 1) d'estimer les associations entre le risque du paludisme, des variables de l'environnement (comme les précipitations, la température, l'humidité et la végétation) et les interventions antivectorielles (moustiquaires imprégnées d'insecticide longue durée, MILD, et pulvérisation intra-domiciliaire, PID) pour 2) prédire la distribution du paludisme selon des scénarios de climat futur.

À cette fin, les associations ont été étudiées à partir (i) des données d'une cohorte d'enfants de trois sous régions d'Ouganda à partir de modèles mixtes linéaires généralisés basés sur une distribution log-binomiale; (ii) des données de surveillance passive du paludisme dans la population générale de six sous régions, à partir de modèles mixtes linéaires généralisés basés sur une distribution binomiale négative. Les associations étudiées au sein de la population générale ont ensuite été utilisées pour projeter le risque futur selon 14 simulations climatiques et deux scénarios d'émission de gaz à effet de serre (RCP4.5 et RCP8.5).

Pour le premier objectif, les résultats de l'analyse des données de la cohorte infantile ont mis en évidence une variabilité sous régionale dans la forme (linéaire et non linéaire), la direction et l'ampleur des associations entre les variables de l'environnement et le risque de paludisme. L'ajustement du modèle de régression pour la PID a modifié l'ampleur et/ou la direction des associations environnement-paludisme, suggérant un effet d'interaction.

À partir des données de la population générale, l'analyse groupée des six sous régions a montré que les interventions réduisaient le risque de paludisme d'environ 35 % avec les MILD et de 63 %

avec la PID; des interactions significatives ont été observées entre certaines variables environnementales et les interventions de lutte antivectorielle. À l'échelle sous régionale, une variabilité de la forme des relations environnement-paludisme (linéarité, non linéarité, direction) et de l'influence des interventions a aussi été observée.

Les prédictions du risque de paludisme avec les changements climatiques suggèrent des tendances à la hausse des cas de paludisme en absence d'interventions à l'horizon 2050, bien qu'une grande variabilité dans les prédictions existent selon le modèle de climat considéré (médianes et min-max de la période historique vs RCP 4.5 : 16 785, 9 902 - 74 382 vs 21 289, 11 796 - 70 606). En considérant l'effet des interventions, une réduction du nombre de cas annuels médian de 35%, 63% et à 76% est prédite avec les MILD seules, la PID seule et la combinaison de MILD et PID, respectivement.

Cette thèse a donc permis de clarifier l'influence des MILD et de la PID sur les relations entre variables de l'environnement et le paludisme et de démontrer l'importance de considérer les mesures de contrôle antivectorielle dans les analyses du risque épidémiologique de paludisme et dans les prédictions du risque avec les changements climatiques.

**Mots-clés** : Paludisme, environnement, météo, contrôle du paludisme, moustiquaires, pulvérisation, insecticide, changement climatique, prédiction

## Abstract

Malaria, which is the most widespread vector-borne disease, has in recent years caused more and more epidemics linked to climatic anomalies. In several malaria endemic countries such as Uganda, climate change is a major public health concern. Debates exist, however, about the future evolution of malaria in relation to climate as the majority of prediction studies do not consider the effects of certain anthropogenic factors that influence transmission (e.g. vector control interventions).

Therefore, the objectives of this thesis were 1) to estimate the associations between malaria risk, environmental variables (such as precipitation, temperature, humidity which are related to climate and vegetation) and vector interventions (long-lasting insecticide-treated bed nets - LLINs, and indoor residential spraying - IRS), and to 2) predict malaria distribution under future climate scenarios.

The associations were studied with (i) data from a cohort of children from three sub-regions of Uganda using generalized linear mixed models based on a log-binomial distribution; (ii) data from passive surveillance of malaria in the general population of six sub-regions, using generalized linear mixed models based on a negative binomial distribution. The associations studied in the general population were then used to predict future risk under 14 climate simulations and two greenhouse gas emission scenarios (RCP4.5 and RCP8.5).

For the first objective, the results of the analysis of the infant cohort data highlighted a sub-regional variability in the form (linear and nonlinear), the direction and the magnitude of the associations between the environmental variables. and the risk of malaria. Adjusting the regression model for IRS changed the magnitude and/or direction of environment-malaria associations, suggesting an interaction effect.

Using data from the general population, the pooled analysis of the six sub-regions showed that the interventions reduced malaria risk by approximately 35% with LLINs and by 63% with IRS; significant interactions were observed between some environmental variables and vector control interventions. At the sub-regional scale, variability in the form of environment-malaria

relationships (linearity, non-linearity, direction) and in the influence of interventions was also observed.

Predictions of malaria risk with climate change suggest upward trends in malaria cases in the absence of interventions by 2050, although great variability in the predictions exists depending on the climate model considered (medians and min-max of the historical period vs RCP 4.5: 16,785, 9,902 - 74,382 vs 21,289, 11,796 - 70,606). Considering the effect of interventions, a reduction in the median number of annual cases of 35%, 63% and 76% is predicted for LLINs alone, IRS alone and the combination of LLINs and IRS, respectively.

This thesis examined the influence of LLINs and IRS on the relationships between environmental variables and malaria and demonstrates the importance of considering vector control measures in analyzes of the epidemiological risk of malaria and in its prediction with climate change.

**Keywords:** Malaria, environment, weather, malaria control, mosquito nets, spraying, insecticide, climate change, prediction

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xiv
Liste des sigles et abréviations.....	xvii
Remerciements.....	xx
Déclaration de soutien financier.....	xxi
Chapitre 1 – Préambule.....	21
1.1    Contexte.....	21
1.2    Plan de la thèse.....	23
Chapitre 2 – État des connaissances.....	24
2.1    Qu’est-ce que le paludisme.....	24
2.1.1.  Parasite et vecteurs.....	24
2.2    Cycle de transmission.....	25
2.2.1  Symptôme et traitement.....	26
2.2.2  Populations vulnérables.....	27
2.3    Facteurs de risques environnementaux.....	27
2.3.1  Températures.....	28
2.3.2  Précipitations.....	37
2.3.3  Humidité.....	37
2.3.4  Végétation.....	38



2.3.5	Autres (vents, utilisation des territoires, point d'eau).....	39
2.4	Stratégies de lutte anti-vectorielles .....	40
2.4.1	Moustiquaires .....	40
2.4.2	Pulvérisation résiduelle intérieure .....	42
2.5	Connaissance sur les interactions entre l'environnement et les interventions .....	44
2.6	Effet des changements climatiques .....	47
2.6.1	Instabilité climatique.....	47
2.6.2	Méthode de projection du risque futur .....	48
2.6.3	Tendances futures : résultats des projections .....	51
2.7	Conclusion du chapitre et lacunes dans la littérature .....	53
Chapitre 3 – Objectifs de la thèse .....		55
3.1	Objectif général .....	55
3.2	Objectifs spécifiques .....	55
Chapitre 4 – Méthodes.....		56
4.1	Population .....	56
4.2	Données environnementales .....	58
4.3	Projections climatiques .....	60
4.4	Données interventionnelles .....	62
4.5	Description succincte des analyses statistiques .....	65
4.6	Approbation éthique .....	67
Chapitre 5 – Association entre l'environnement, les interventions et le risque de paludisme ....		68
5.1	Article 1: The influence of the environment and indoor spraying on malaria risk in a cohort of children in Uganda .....	69
5.1.1	Abstract .....	70

5.1.2	Introduction.....	71
5.1.3	Methods .....	72
5.1.3.1	Study site and population .....	72
5.1.3.2	Malaria control interventions .....	74
5.1.3.3	Environmental data.....	74
5.1.3.4	Statistical analysis .....	75
5.1.4	Results .....	77
5.1.4.1	Descriptive results.....	77
5.1.4.2	Bivariate analysis.....	78
5.1.4.3	Multivariable analysis for pooled and sub-counties models.....	78
5.1.5	Discussion .....	80
5.1.6	Conclusion .....	83
5.1.7	Conflicts of Interest.....	83
5.1.8	Funding.....	83
5.1.9	Author contributions.....	84
5.1.10	Data availability .....	84
5.1.11	References.....	84
5.1.12	Tables and figures .....	90
5.1.13	Supplementary material.....	99
5.2	Article 2: Differential influence of environmental factors on malaria due to vector control interventions in Uganda .....	119
5.2.1	Abstract .....	120
5.2.2	Introduction.....	121
5.2.3	Methods .....	122

5.2.3.1	Study sites .....	122
5.2.3.2	Vector control interventions.....	123
5.2.3.3	Environmental data.....	124
5.2.3.4	Socio-economic data.....	125
5.2.3.5	Statistical analysis .....	125
5.2.4	Results .....	127
5.2.4.1	Characteristics of the study sites.....	127
5.2.4.2	Influence of environmental conditions and intervention in the pooled model without interaction .....	127
5.2.4.3	Influence of environmental conditions and interventions when considering interactions .....	128
5.2.4.4	Effect of environmental characteristics and intervention at each site .....	128
5.2.5	Discussion.....	129
5.2.6	Conclusion .....	132
5.2.7	Funding.....	132
5.2.8	Institutional Review Board Statement .....	132
5.2.9	Informed Consent Statement.....	133
5.2.10	Data Availability Statement.....	133
5.2.11	Acknowledgement .....	133
5.2.12	Conflicts of Interest.....	133
5.2.13	Reference .....	133
5.2.14	Tables and figures .....	139
5.2.15	Supplementary material.....	145
Chapitre 6 – Prédiction du risque de paludisme avec les changements climatique .....		163

6.1	Predicting malaria risk considering vector control interventions under climate change scenarios.....	165
6.1.1	Abstract .....	166
6.1.2	Introduction.....	167
6.1.3	Data and methods.....	168
6.1.3.1.	Data and statistical models.....	168
6.1.3.2	Intervention and climate scenarios for prediction .....	170
6.1.3.3	Bias assessment .....	171
6.1.3.4	Analysis tools.....	172
6.1.4	Results .....	172
6.1.4.1	Climate projections .....	172
6.1.4.2	Climate models and regression model assessment.....	172
6.1.4.3	Malaria incident cases 2036-2065 .....	174
6.1.5	Discussion .....	175
6.1.6	Conclusion .....	178
6.1.7	Acknowledgement .....	179
6.1.8	Conflicts of Interest.....	179
6.1.9	Availability of data.....	179
6.1.10	Ethics approval .....	179
6.1.11	Funding.....	179
6.1.12	References.....	179
6.1.13	Tables and figures .....	185
6.1.14	Supplementary material.....	188
	Chapitre 7 – Discussion générale et conclusion.....	210

7.1	Rappels des principaux résultats et mise en contexte.....	211
7.2	Contribution de la thèse.....	215
7.3	Limites .....	217
7.4	Recommandations et travaux futurs .....	220
7.5	Conclusion .....	224
	Références.....	225
	Annexes.....	245

# Liste des tableaux

## Chapitre 2

<b>Tableau 1.</b> – Résumé des associations entre températures et risque de paludisme.....	30
<b>Tableau 2.</b> – Estimés des interactions entre environnement et interventions issus de l'article de Ssempiira et col. 2018 .....	45

## Chapitre 4

<b>Tableau 1.</b> – Description des données environnementales utilisées pour les objectifs 1a et 1b..	59
<b>Tableau 2.</b> – Description des simulations de climat futur utilisées pour l'objectif 2 .....	61
<b>Tableau 3.</b> – Description des interventions par objectif .....	64

## Chapitre 5

### Article 1

<b>Tableau 1.</b> – Characteristics of study participants and households.....	90
<b>Tableau 2.</b> – Summary of GLMM models for Nagongera .....	91
<b>Tableau 3.</b> – Summary of GLMM model for Walukuba.....	92
<b>Tableau 4.</b> – Summary of GLMM model for Kihiki .....	93
<b>Tableau 5.</b> – Summary of pooled GLMM model with and without IRS.....	94
<b>Tableau 6.</b> – Percentage change in risk between the 25 <sup>th</sup> and the 50 <sup>th</sup> , the 50 <sup>th</sup> and the 100 <sup>th</sup> percentile for nonlinear predictors.....	95
<b>Table S1.</b> – Description of GLMM model variables.....	99
<b>Table S2.</b> – Distribution of exposure to environmental factors between 2011 - 2017 .....	100
<b>Table S3.</b> – Comparative table of AICs between general models and each sub-counties for averaging periods 20, 30, 60, 90 and 120 days.....	102
<b>Table S4.</b> – Comparative table of AICs between general models with cubic splines for an averaging period 7 days, lags up to 16 weeks .....	103
<b>Table S5.</b> – Comparative table of AICs between model with cubic spline for averaging period 14 days, lags up to 16 weeks.....	104
<b>Table S6.</b> – Percentage difference between the maximum risk of malaria in the model not controlling for IRS and the maximum risk in the model controlling for IRS .....	105

## Chapitre 5

### Article 2

<b>Tableau 1.</b> – Distribution of weekly cases and visits, average income for the period 2010 - 2018 .....	139
<b>Tableau 2.</b> – Distribution of environmental factors for 3 months, averaging periods between 2010–2018.....	140
<b>Table S1.</b> – Description of intervention periods .....	145
<b>Table S2.</b> – Description of the final GLM models used for analysis.....	146
<b>Table S3.</b> – Distribution of environmental factors between 2010 - 2018 .....	147
<b>Table S4.</b> – Summary of GLM negative binomial model without interaction .....	150
<b>Table S5.</b> – Differences between predictive margins at the mean with and without interventions for the pooled negative binomial model without interaction; adjusted for average monthly income.....	151
<b>Table S6.</b> – Differences between predictive margins at the mean with and without interventions for the pooled negative binomial model with interaction.....	152
<b>Table S7.</b> – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Aduku malaria reference center (MRC) .....	153
<b>Table S8.</b> – Difference between adjusted predictions with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Kamwezi MRC.....	154
<b>Table S9.</b> – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Kasambya MRC.....	155
<b>Table S10.</b> – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Kihihi MRC .....	156
<b>Table S11.</b> – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Nagongera MRC.....	157
<b>Table S12.</b> – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Walukuba MRC .....	158

## Chapitre 6

**Tableau 1.** – Reanalysed (ERA-interim driven) and Simulated (GCM-driven) Regional Climate Models (RCMs) .....185

**Table S1.** – Annual distributions of meteorological factors from 14 Regional Climate Models (RCMs) under historical (1975-2004) and future (2036-2065) periods .....188

**Table S2.** – Distribution of the weekly number of both malaria cases and visits, and enhanced vegetation index (EVI) averaged per season and malaria reference center (MRC), and the average income per site over the period 2010-2018 .....189

**Table S3.** – Annual malaria cases (based on weekly sums) predicted over the reference period and for 2050s for the model without interaction .....190

**Table S4.** – Annual malaria cases (based on weekly sums) predicted over the reference period and for 2050s for the model with interactions .....191

## Chapitre 7

**Tableau 1.** – Description de la forme des relations entre le risque de paludisme et chacune des variables environnementales pour les modèles régionaux basés sur les données de cohorte et UMSP .....213

## Annexes

**Tableau 1.** – Résumé des méthodes et principaux résultats d'études ayant considéré la non-linéarité des associations entre le paludisme et l'environnement .....245

**Tableau 2.** – Description sommaire des méthodes et résultats des études basées sur les données de cohorte et UMSP, ayant rapporté des associations entre paludisme et environnement .....250



# Liste des figures

## Chapitre 4

**Figure 1.** – Schéma synthèse de la thèse .....66

## Chapitre 5

### Article 1

**Figure 1.** – Predictive margins of environmental variables on malaria risk from GLMM models for each subcounty: Kihhi (A), Walukuba (B) and Nagongera (C).....96

**Figure 2.** – Predictive margins of environmental variables on malaria risk from global GLMM model not controlling for IRS (A) and controlling for IRS (B) .....97

**Figure 3.** – Predictive margins of environmental variables on malaria risk from Nagongera model not controlling for IRS (A) and controlling for IRS (B) .....98

**Figure S1.** – Proportion of insecticide treated nets (LLIN) use per year and subcounty .....106

**Figure S2.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for the entire cohort.....107

**Figure S3.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for Walukuba.....108

**Figure S4.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for Kihhi .....109

**Figure S5.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for Nagongera .....110

**Figure S6.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort.....111

**Figure S7.** – Plots of bivariate analysis between malaria and humidity averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort.....112

<b>Figure S8.</b> – Plots of bivariate analysis between malaria and minimum temperature averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort.....	113
<b>Figure S9.</b> – Plots of bivariate analysis between malaria and maximum temperature averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort.....	114
<b>Figure S10.</b> – Global model (with IRS) diagnosis.....	115
<b>Figure S11.</b> – Kihihi model diagnosis.....	116
<b>Figure S12.</b> – Walukuba model diagnosis .....	117
<b>Figure S13.</b> – Nagongera model (with IRS) diagnosis .....	118

## Chapitre 5

### Article 2

<b>Figure 1.</b> – The distribution of study districts and malaria reference centers categorized by control activities .....	141
<b>Figure 2.</b> – Time series of malaria weekly cases and interventions (LLIN in red, IRS in green) for 2010–2018 at each malaria reference center ((A): Aduku health center; (B): Kamwezi health center; (C): Kasambya health center; (D): Kihihi health center; (E): Nagongera health center; (F): Walukuba health center).....	142
<b>Figure 3.</b> – Predictive margins at the mean for each environmental variable for the pooled model without in-teraction ((A): cumulative rainfall over 3 months; (B): 3-month averaged minimum temperature; (C): 3-month averaged maximum temperature; (D): 3-month averaged humidity; (E): 3-month averaged EVI). .....	143
<b>Figure S1.</b> – LOWESS plots of the relationship between malaria incident cases and environmental variables, with and without LLIN .....	159
<b>Figure S2.</b> – LOWESS plots of the relationship between malaria incident cases and environmental variables, with and without IRS.....	160
<b>Figure S3.</b> – Weekly predictive margins based on site specific models (A: Adkuku, B: Kamwezi, C: Kasambya, D: Kihihi, E: Nagongera, F: Walukuba); predictive margins are based on a negative binomial model without interaction, adjusted for average monthly income. ....	161
<b>Figure S4.</b> – Comparison of the weekly malaria predictions for each site from the pooled model without interaction versus the site-specific models; (N=53 weeks*6 regions *9 years) .....	162

## Chapitre 6

<b>Figure 1.</b> – Distribution of annual sum of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods for the negative binomial GLM without interaction between environmental variables and interventions .....	186
<b>Figure 2.</b> – Distribution of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods from the binomial negative GLM without interaction .....	187
<b>Figure S1.</b> – Annual trends (based on weekly data) of environmental variables for the historical (1975-2004) and future periods (2036-2065) .....	197
<b>Figure S2.</b> – Taylor diagrams showing seasonal precipitation for Uganda from 1989 to 2004...	198
<b>Figure S3.</b> – Taylor diagrams showing seasonal minimum temperature for Uganda from 1989 to 2004.....	199
<b>Figure S4.</b> – Taylor diagrams showing seasonal maximum temperature for Uganda from 1989 to 2004.....	200
<b>Figure S5.</b> – Taylor diagrams showing seasonal humidity for Uganda from 1989 to 2004 .....	201
<b>Figure S6.</b> – Comparison of seasonal relative biases of rainfall over Uganda from 1989 to 2004 .....	202
<b>Figure S7.</b> – Comparison of seasonal absolute biases of maximum temperature over Uganda from 1989 to 2004 .....	203
<b>Figure S10.</b> – Comparison of observed and predicted malaria weekly cases over 2010-2018 from negative binomial GLMs.....	206
<b>Figure S11.</b> – Distribution of annual sum of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods .....	207
<b>Figure S12.</b> – Distribution of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods for the model with no interaction.....	208
<b>Figure S13.</b> – Distribution of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods for the model with interaction.....	209

## Liste des sigles et abréviations

### En français

CC : Changement Climatique

CRP : Centre de Référence du Paludisme

ENSO : El Niño - oscillation australe

ESCER : Centre d'Étude et Simulation du Climat à l'Échelle Régionale

GES : Gaz à effet de serre

GIEC : Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat

IC : Intervalle de confiance

MCR : Modèles climatiques Régionaux

MII : Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide

MILD : Moustiquaire Imprégnée d'insecticide Longue Durée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIB : Produit Intérieur Brut

PID : Pulvérisation Intra-Domiciliaire

RC : Rapport de côtes

RTI : Ratio des taux d'incidence

TDR : Test Diagnostic Rapide

UQAM : Université de Québec à Montréal

### En anglais

ACT: Artemisinin Combination Therapy

ARC2: Africa Rainfall Climatology Version 2

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CORDEX: Coordinated Regional Climate Downscaling Experiment

ECMWF: European Centre for Medium-Range Weather Forecasts

ERA5: ECMWF Reanalysis v5

EVI: Enhanced Vegetation Index

IRS: Indoor Residual spraying

IRR: Incidence Rate Ratio

ITN: Insecticide Treated Nets

LLIN: Long Lasting Insecticidal nets

LSTD: Land Surface Temperature Diurnal

MCP: Malaria control program

MODIS: Moderate-Resolution Imaging Spectroradiometer

NDVI: Normalized Difference Vegetation Index

OR: Odds Ratio

RCP: Representative Concentration Pathways

RR: Relative Risk

SRES : Special Report on Emissions Scenarios

UMSP: Uganda Malaria Surveillance Project

*Je dédie cette thèse à mes parents Nathalie et Didier*

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes directrices de recherche, Dre Kate Zinszer et Dre Audrey Smargiassi pour leur confiance et leur soutien. Cela a été pour moi un grand privilège de bénéficier de leurs expertises pendant tant d'années, à la fois à la maîtrise puis au doctorat. Je vous remercie pour votre aide, votre soutien et pour toutes les opportunités que vous m'avez offertes qui m'ont permis de développer des compétences dans différents champs d'expertise. Je suis particulièrement reconnaissante envers Audrey de m'avoir encouragé à entreprendre un parcours doctoral et pour son mentorat sans pareil.

J'aimerais également remercier les collaborateurs Ying Liu, Céline Plante, Michel Fournier et Philippe Gachon dont les expertises m'ont été infiniment précieuses pour réaliser ce projet. Je tiens également à exprimer ma gratitude aux collaborateurs d'Ouganda et Grant Dorsey qui ont rendu possibles les études présentées ici.

Je remercie mes collègues de doctorat et amis : Muriel, Yuliya et Mathieu. Sans nos partages d'expériences et les célébrations de nos petites victoires, cette aventure n'aurait pas été la même. À mes collègues de cohorte Janine, Elham, Danny, Oumar, Dieudonné et tonton Joseph, à qui je souhaite beaucoup de courage et de réussite pour la fin de leur doctorat.

Je tiens aussi à remercier Nathan qui m'a inspiré à suivre la voie de la recherche. Un grand merci à mes amis de France, à ma famille et à la famille Matta pour leurs encouragements soutenus. Je remercie particulièrement Dina qui m'a toujours gardé dans ses pensées et prières. Un merci spécial à mes amis Mélissa et Hugo pour les moments exceptionnels que nous avons partagés ces dernières années, qui ont été d'un grand réconfort. Je remercie aussi mes collègues de l'INSPQ de leurs encouragements continus et particulièrement Patrick pour m'avoir accordé la flexibilité qui m'était nécessaire pour finir cette thèse.

Je remercie profondément mes parents sans qui toute cette aventure n'aurait pas été possible. Merci pour votre perpétuel soutien et votre contribution à cette thèse.

Enfin, je remercie mon partenaire Alexander. You always had the right words to give me the courage to continue in the most challenging times. Your presence by my side during this journey was invaluable.

## Déclaration de soutien financier

Je suis reconnaissante pour le soutien financier qui m'a été accordé pour la mise en œuvre et la diffusion de mes résultats de recherche par :

- L'École de Santé Publique de l'Université de Montréal (ESPUM)
- L'Institut de Recherche en Santé Publique de l'Université de Montréal (IRSPUM)
- Fondation J.A. De Sève, Études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal
- Bourse de recherche de Audrey Smargiassi
- Bourse de recherche de Kate Zinszer



# Chapitre 1 – Préambule

## 1.1 Contexte

Le paludisme est une des maladies infectieuses la plus répandue au monde avec 247 millions de cas et 619 000 morts recensés en 2021 [1]. Le fardeau du paludisme a connu un déclin stable avec une réduction de 62% de la mortalité mondiale entre 2000 et 2019. Les efforts de lutte contre le paludisme ont été compromis par la perturbation des services lors de la pandémie de COVID-19 qui a entraîné 69 000 décès supplémentaires en 2020, soit une augmentation de 12% de décès par rapport à 2019 [2]. Si la majorité du fardeau touche la région d’Afrique, le paludisme est endémique dans 85 pays tropicaux et subtropicaux [2] où le climat est favorable au développement et à la survie des moustiques et des parasites.

À l’instar d’autres maladies infectieuses, il existe une saisonnalité du paludisme caractérisée par des variations temporelles saisonnières de l’incidence, dont la nature et l’étendue varient d’une région à une autre [3]. Dans ce contexte, les changements climatiques représentent une préoccupation importante pour l’évolution de la distribution du paludisme, qui pourrait être modifiée de façon spatiale et temporelle. Il a déjà été mis en évidence que la durée de la saison de transmission du paludisme avait augmenté de 38,7 % dans la région africaine et de 149,7 % dans la région du Pacifique occidental entre 2015-2019 par rapport à la période de 1950 [4]. Cependant, les effets des futures variations climatiques sur la distribution du paludisme font débat au sein de la communauté scientifique [5-11]. La controverse réside dans les liens complexes et multifformes entre la transmission du paludisme, les conditions socio-économiques, le climat et d’autres facteurs environnementaux [12]. De nombreux scientifiques réfutent l’expansion probable de l’endémicité du paludisme sur la base du déclin du paludisme en Europe au cours de la seconde moitié du 19<sup>e</sup> siècle. En effet, cette diminution est survenue pendant une phase de réchauffement du continent et a été exclusivement attribuée au développement socio-économique, aux mesures d’intervention humaine comme l’élimination des sites de reproduction et l’utilisation d’insecticides, à l’amélioration des pratiques agricoles, mais aussi des conditions de vie et de la santé publique [13, 14]. Ainsi, des facteurs d’ordre anthropiques, tels que la qualité du logement, les systèmes de surveillance des maladies, l’accès aux soins de santé,

les interventions de lutte contre les moustiques et le statut socio-économique, pourraient venir contrebalancer les effets du réchauffement climatique [12].

Pour ce qui est de la lutte anti-vectorielle notamment, plusieurs études démontrent l'efficacité des interventions pour prévenir l'augmentation des cas de paludisme pendant les périodes conductrices de la transmission, ou pour réduire l'intensité de la maladie selon certaines conditions spécifiques (climatiques, année de transmission élevée et période de mise en œuvre des interventions) [15-19]. Il pourrait donc exister des interactions entre les interventions et l'environnement qui ont jusqu'à présent été peu explorées et qui pourraient expliquer le débat actuel sur la distribution future du paludisme. L'étude de ces interactions permettrait par exemple de comprendre comment l'association entre le risque de paludisme et les précipitations varie selon la présence de moustiquaires, ce qui est éminemment pertinent dans un contexte de changement climatique. Or, la littérature existante sur l'analyse des facteurs de risque considère rarement les effets conjoints des interventions et de l'environnement ainsi que leurs interactions [20]. Quant aux projections futures, seules deux études ont considéré à la fois les interventions et les conditions environnementales [21, 22]. L'une a considéré des scénarios d'impact des interventions sur des paramètres biologiques des moustiques [21], tandis que l'autre a évalué les capacités d'adaptation futures basées sur les mesures de contrôle antérieures du paludisme [22].

Ainsi, améliorer les prédictions en considérant l'effet de l'interaction entre les interventions et l'environnement pourrait permettre de soutenir les activités d'élaboration d'interventions pour la prévention du paludisme qui constitue encore aujourd'hui une cause majeure de morbidité et de mortalité dans plusieurs pays, comme l'Ouganda.

L'Ouganda fait partie des six pays qui comptent pour près de la moitié des cas de paludisme dans le monde avec 14 millions de cas confirmés en 2020 [2]. La maladie qui est endémique sur 95% du territoire [23], représente la première cause des hospitalisations et des décès [24, 25] et tuerait environ 30 000 enfants de moins de cinq ans chaque année [26]. Le fardeau du paludisme porte à la fois sur les dimensions humaines (sociale et santé) et économiques (coûts directs, indirects et effets intangibles)[27]. En 2003, la morbidité associée au paludisme a conduit à une

perte de produit intérieur brut pour l'Ouganda de près de 50 millions de dollars, soit 1,93 dollar par personne [27]. Sous l'impulsion des changements climatiques, les coûts associés à la mortalité et la morbidité du paludisme pourraient augmenter de 1,5 million de dollars jusqu'à 560 millions de dollars dans certaines régions de l'Ouganda, d'ici 2050 [28]).

## 1.2 Plan de la thèse

Cette thèse porte sur l'influence des interventions antivectorielles, sur la relation entre le paludisme et l'environnement, et sur la projection du risque futur sous différents scénarios de changements climatiques, considérant les interventions de lutte antivectorielles. Le **Chapitre 2** est une introduction sur l'état des connaissances des effets associés à l'environnement et les interventions, ainsi que les lacunes en lien avec leurs effets conjoints et interactifs. Le **Chapitre 3** présente les objectifs généraux et spécifiques de la thèse et le **Chapitre 4** décrit les méthodes utilisées tout au long de cette thèse. Le **Chapitre 5** se concentre sur l'évaluation des effets des interventions antivectorielles sur la relation entre le paludisme et l'environnement (c'est-à-dire les précipitations, les températures, l'humidité et la végétation). Le premier article de ce chapitre, publié dans *Scientific reports*, analyse les effets de la pulvérisation intradomiciliaire (PID) sur la relation paludisme-environnement à partir des données d'une cohorte dynamique d'enfants de trois sous-comtés en Ouganda. Le second article, publié dans *International Journal of Environmental Research and Public Health*, analyse les effets des moustiquaires imprégnées longue durée (MILD) et de la PID à partir de données de surveillance du paludisme dans la population générale de six établissements de santé. Le **Chapitre 6** explore le risque futur de paludisme sous l'effet des changements climatiques (article 3 soumis à *Scientific Reports*). Le **Chapitre 7** présente une discussion et les conclusions de la thèse. Les références sont listées à la fin du document.

## Chapitre 2 – État des connaissances

Dans ce chapitre, nous présentons brièvement la transmission et les symptômes du paludisme, l'état des connaissances sur les facteurs de risques, les stratégies de contrôle vectoriel du paludisme, les interactions entre l'environnement et les interventions, et enfin les risques estimés dans le futur. Les résultats présentés se basent sur des revues systématiques de la littérature.

### 2.1 Qu'est-ce que le paludisme

#### 2.1.1. Parasite et vecteurs

Le paludisme est l'une des maladies parasitaires les plus répandues dans le monde. Le parasite du nom de *Plasmodium* infecte et se réplique dans les cellules sanguines humaines après transmission via la piqûre d'un moustique femelle infectée du genre *Anopheles*. Environ 70 espèces d'anophèles sont capables de propager le paludisme à l'humain [29], dont 41 entraînent une transmission préoccupante pour la santé publique [30].

Il existe environ 250 espèces de *Plasmodium* chez les mammifères [30], dont seulement cinq sont responsables des infections humaines : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* [31]. L'espèce *P. falciparum* est responsable de la majorité des cas et des décès, en particulier en Afrique subsaharienne, tandis que *P. vivax*, dont la répartition géographique est plus importante, provoque généralement des infections plus bénignes [32]. Une infection *P. vivax* peut cependant se traduire par une rechute symptomatique plusieurs semaines voir plusieurs mois après la primo-infection, rendant son contrôle plus difficile que celui de *P. falciparum* [30].

La capacité de transmission des espèces plasmodiales par les anophèles dépend des caractéristiques génétiques des vecteurs qui varient selon leur répartition géographique et les conditions locales [30]. Une forte interaction entre les humains, l'écosystème et les vecteurs infectés est l'élément clef d'une transmission importante de paludisme et dans les milieux ruraux, la présence de gîtes larvaires propices à la ponte des œufs est plus abondante [33]. C'est d'ailleurs dans le cadre de leur reproduction et pour assurer la maturation des œufs que les moustiques

femelles ont besoin d'un repas sanguin. Le gaz carbonique et les odeurs corporelles permettent aux anophèles de trouver leurs hôtes dans un rayon maximal de 3 km [33]. Les femelles *Anopheles* se nourrissent dès la tombée de la nuit jusqu'au lever du soleil, avec une préférence endophagique (repas à l'intérieur des habitations) ou exophagique (repas à l'extérieur des habitations) qui varie d'une espèce à l'autre, mais également au sein d'une même espèce, selon la localisation géographique [33]. Après un repas sanguin, la femelle trouvera un gîte larvaire, c'est-à-dire un point d'eau pour y pondre ses œufs (entre 50 et 200 œufs par ponte) [34]. Le passage de la forme œuf à adulte prendra environ 7 à 14 jours, dépendamment de l'espèce et de la température ambiante [34]. La survie des femelles est estimée à un mois, bien que la plupart ne survivront pas au-delà de deux semaines dans la nature [34]. Un seul accouplement est nécessaire à la femelle qui conservera tout au long de sa vie le sperme de son partenaire pour féconder ses lots d'œufs successifs [33]. Le cycle gonotrophique, correspondant à l'intervalle entre deux pontes, est estimé à deux jours. Il faudra un minimum de six cycles avant qu'une femelle puisse transmettre le paludisme (soit 12 jours pour le développement des parasites dans les glandes salivaires du moustique suite à un repas sur un porteur de paludisme) [33].

## **2.2 Cycle de transmission**

Le cycle de vie complet du parasite implique une reproduction sexuée chez le moustique et une reproduction asexuée chez l'humain [35]. L'infection chez l'humain commence dès la piqûre du moustique infectieux, avec l'injection de 10 à 100 sporozoïtes (forme asexuée du parasite) [35]. Ces sporozoïtes migrent dans la circulation sanguine pour atteindre le foie. Après 5 à 10 jours de division active dans les cellules hépatiques, celles-ci éclatent et libèrent alors les parasites sous forme de mérozoïte, qui vont alors infecter et se répliquer dans les globules rouges. Une fraction des parasites va se différencier en gamétocytes (forme sexuée du parasite), qui pourront être ré-ingérés par le moustique. Une reproduction sexuée dans le tube digestif du moustique permettra la production de sporozoïtes qui migreront dans les glandes salivaires du vecteur, permettant un nouveau cycle de transmission.

### 2.2.1 Symptôme et traitement

La multiplication des parasites dans les globules rouges provoque des symptômes qui apparaissent entre 10 et 15 jours et s'apparentent à des symptômes grippaux avec de la fièvre, des maux de tête, frissons et vomissements [36]. Des formes graves de l'infection comprennent une anémie, une détresse respiratoire, une encéphalite, une insuffisance rénale, un coma et la mort [37]. Ces formes graves ne représentent toutefois que 1% des infections à *P. falciparum* [36]. Dans les zones de forte transmission où l'exposition est récurrente, la maladie évolue d'un stade sévère voire mortelle chez les enfants de moins de 5 ans, à une forme fébrile non compliquée à l'adolescence, pour ne présenter que de rares manifestations cliniques à l'âge adulte, témoignant de l'acquisition d'une immunité clinique lente et partielle (c.-à-d. protection contre les symptômes cliniques graves) [38]. On parle alors de paludisme asymptomatique qui se définit par l'absence de symptôme malgré la présence de parasites asexués dans le sang [39]. Le paludisme asymptomatique survient davantage chez l'adulte [40], mais on estime toutefois qu'entre deux et neuf pour cent des enfants seraient asymptomatiques dans les régions endémiques d'Afrique subsaharienne [41, 42].

La détection et le traitement rapides sont essentiels pour réduire la morbidité et la mortalité associées au paludisme et contribuent également à réduire la transmission. Le diagnostic repose sur la détection des parasites par microscopie ou test diagnostique rapide (TDR) dans un échantillon sanguin [43]. Les plus récentes données comparant ces deux méthodes de diagnostic indiquent une spécificité de 98% et une sensibilité variant entre 40.9-65.3% pour la microscopie, tandis que pour les TDR, la spécificité et la sensibilité varient entre 76.3-86.3% et 77.2-82.8%, respectivement [44]. Un diagnostic basé sur des symptômes cliniques peut être établi dans le cas où aucun test en laboratoire n'est effectuable rapidement, mais celui-ci reste peu spécifique compte tenu de la nature des symptômes. Le meilleur traitement consistera en une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine permettant l'élimination rapide et complète des plasmodies [43]. Une résistance partielle à l'artémisinine qui se caractérise par une clairance plus lente des parasites, a toutefois été observée dans la sous-région du Grand Mékong [36] et en Afrique de l'Est [45].

### **2.2.2 Populations vulnérables**

Le paludisme est une maladie qui touche davantage les personnes vivant dans la pauvreté, mais elle est aussi une cause de la pauvreté [46]. La maladie touche principalement les plus démunis vivant généralement dans des zones rurales des régions endémiques où la lutte anti vectorielle y est inadéquate. Cette maladie a d'importantes conséquences économiques en Afrique puisqu'elle lui en coûte environ 12 milliards de dollars par an en perte de produit intérieur brut [47]. Elle est un frein à la croissance et au développement économique et perpétue l'engrenage de la pauvreté : ce sont 34% du revenu des ménages et 40% des dépenses de santé publique qui sont absorbés par le paludisme [47].

En outre, les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes sont des groupes à haut risque d'infection en raison de leur faible immunité. Les enfants de moins de 5 ans sont touchés de façon disproportionnée par le paludisme puisque 77 % de la mortalité mondiale qui lui est imputable survient dans cette tranche d'âge en 2020 [2]. L'anémie, la détresse respiratoire et les lésions cérébrales font partie des conséquences de l'infection palustre chez les enfants, affectant la croissance et le développement infantile [48-51] avec des répercussions la vie durant. Les enfants d'Afrique subsaharienne sont les plus touchés par les conséquences chroniques d'une infection entraînant des troubles cognitifs, moteurs et de la coordination visuelle, ainsi que des convulsions et des déficits d'attention accompagnés d'hyperactivité [52].

Les conséquences d'une infection palustre chez la femme enceinte représentent un risque 3 à 4 fois plus élevé de fausse couche au cours du premier trimestre de grossesse [53], des risques accrus d'accouchement prématuré, un faible poids à la naissance, des mortinaissances, une anémie grave et des décès maternels [54]. Chaque année, ce sont environ 125 millions de femmes enceintes qui sont à risque d'infection, dont 24% sont localisées en Afrique subsaharienne [55].

### **2.3 Facteurs de risques environnementaux**

Les facteurs environnementaux agissent sur la transmission du paludisme via leur impact sur les parasites et les moustiques. L'influence environnementale est tout aussi variable que la diversité des espèces anophèles, dont les comportements diffèrent selon leur écologie et leur biologie.

### 2.3.1 Températures

Les températures jouent un rôle fondamental dans la transmission du paludisme par leur action sur la dynamique et l'écologie des moustiques *Anophèles* [56]. Ces derniers sont des espèces dites poïkilothermes, dont la température corporelle varie avec celle du milieu. Différents traits de leur cycle biologique sont influencés par les variations de la température ambiante. Des températures chaudes auront une répercussion négative sur la longévité, la taille corporelle, la durée du cycle gonotrophique et la fécondité des anophèles [56]. Elles exerceront également une influence sur la fréquence des repas sanguins par le moustique (ainsi les taux de piqûres), leur système immunitaire, l'expression enzymatique, leur susceptibilité aux insecticides et le développement sporogonique du parasite dans les moustiques [56](la maturation du parasite s'étale sur 19 jours à 22°C, contre 8 jours à 30°C [57, 58]). Les effets des températures sont cependant variables selon le stade de développement, certaines espèces d'anophèles étant plus résistantes à de hautes températures durant leur stade juvénile comparé à leurs homologues adultes [56].

Ainsi, de faibles fluctuations de températures et des variations saisonnières peuvent entraîner une augmentation de l'incidence du paludisme, tandis qu'une température très élevée favorisera la disparition du moustique et/ou du parasite [57]. De même, les basses températures peuvent empêcher le développement parasitaire, c'est pourquoi les zones en haute altitude ne sont pas favorables à la transmission. Les seuils de température optimaux pour la transmission se situent entre 16°C et 40°C, correspondant respectivement à la limite inférieure de développement du parasite *P. falciparum* et au seuil maximal de survie du moustique [59].

À noter également qu'il existe un décalage moyen entre les conditions environnementales et leurs effets sur l'occurrence de la maladie qui est estimé entre 7 à 12 semaines dans la plupart des pays [60], mais qui peut varier plus largement selon les régions et le type de mesure du paludisme utilisé [3].

Les études retenues dans les revues systématiques qui rapportent des associations avec les températures [3, 20, 60-62] sont majoritairement écologiques de type séries chronologiques, et pour le reste, ce sont des études transversales (voir Tableau 1). L'incidence est la métrique la plus



utilisée pour étudier les relations avec les températures, qui sont, elles, étudiées sous forme de : températures quotidiennes moyennes maximales, températures moyennes/minimales/maximales mensuelles et températures nocturnes moyennes annuelles. Dans la majorité des études, les relations entre les températures et le paludisme ont été modélisées de façon linéaire sans décalage.

La majorité des études écologiques démontre une association positive avec les températures (minimales et maximales); l'augmentation de l'incidence est très variable, allant de 1% jusqu'à 27% pour chaque degré d'augmentation de température maximale et minimale respectivement (RR=1.012, IC 95% :1.011–1.013 [63] à RR=1.27, IC 95% : 1.12–1.45 [64]). Quelques études rapportent cependant une réduction du risque en lien avec l'augmentation des températures minimales (Tableau 1). Les estimés d'association des études transversales avec les températures sont quant à eux autant positifs que négatifs, bien que non significatifs (Tableau 1). Les variations d'effets observées entre les différentes études peuvent résulter des différences de modélisation des variables (linéaire, non linéaire, catégorie, avec ou sans décalage), des unités de mesure (semaine, mois, année), de l'étendue des température étudiées et de métriques utilisées qui varient beaucoup entre les études.

Enfin, dans leur revue systématique, Reiner et collaborateurs ont mis en évidence que les températures représentent le facteur le plus significatif de la saisonnalité du paludisme [3]

**Tableau 1.** – Résumé des associations entre températures et risque de paludisme

Auteurs [Référence]	Devis	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique température	Forme	Décalage	Estimés	Pays
Sehgal and Ghosh [65], cité dans [61]	Écologique	Hebdomada ire	Compte de paludisme	Température minimale moyenne	Linéaire	NA	Rapport des taux d'incidence (RTI) = 1.041 (1.027-1.056)	Inde
				Température maximale moyenne	Linéaire	NA	RTI = 0.924 (0.916–0.932)	
Dhimal et al. [64], cité dans [20]	Écologique	Mensuelle	Incidence	Température minimale	Linéaire	NA	Risque relatif (RR) = 1.27 (1.12, 1.45)	Inde
Clements et al. [66], cité dans [3]	Écologique	Mensuelle	Incidence	Température minimale	Linéaire	NA	RR = 1.053 (1.047,1.060)	Chine

Haghdooost et al. [67], cité dans [3]	Écologique	Journalière	Incidence	Température maximale	Linéaire (par dixième de degré Celsius)	30 jours	RR = 1.16 (valeur p = 0.03)	Iran
---------------------------------------	------------	-------------	-----------	----------------------	---	----------	-----------------------------	------

**Tableau 1.** - Résumé des associations entre températures et risque de paludisme (suite)

Auteurs [Référence]	Devis	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique température	Forme	Décalage	Estimés	Pays
Manh et al. [68], cité dans [3]	Écologique	Mensuelle	Incidence	Temperature minimale	Linéaire	NA	RR = 0.94 (0.84-1.04)	Vietnam (8 régions)
							RR = 1.11 (1.00-1.23)	
							RR = 0.79 (0.73-0.84)	
							RR = 1.14 (1.13-1.16)	
							RR = 1.01 (0.98-1.04)	
							RR = 0.79 (0.77-0.82)	
							RR = 0.87 (0.84-1.12)	
							RR = 0.85 (0.73-1.00)	
Reid et al. [63], cité dans [3]	Écologique	Mensuelle	Incidence	Temperature maximale	Linéaire	NA	RR = 1.012 (1.011–1.013)	Banglades h

**Tableau 1.** - Résumé des associations entre températures et risque de paludisme (suite)

Auteurs [Référence]	Devis	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique température	Forme	Décalage	Estimés	Pays
Zacarias et Andersson [69], cité dans [3]	Écologique	Mensuelle	Incidence	Température minimale moyenne (11- 16.4°C)	Catégorique	NA	RR = 0.995 (0.990-1.00)	Mozambi que
				Température minimale moyenne (17- 21.1°C)			RR = 1.00 (0.99-1.01)	
				Température maximale moyenne (24.5-27°C)			RR = 1.00 (0.99-1.00)	
				Température maximale moyenne (28- 31°C)			RR = 1.002 (1.000-1.004)	
				Température maximale moyenne (32- 35°C)			RR = 1.01 (1.00-1.01)	

**Tableau 1.** - Résumé des associations entre températures et risque de paludisme (suite)

Auteurs [Référence]	Devis	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique température	Forme	Décal age	Estimés	Pays
Mabasso et al. [70], cité dans [3]	Écologique	Mensuelle	Incidence	Température moyenne (18-22°C)	Catégorique (Référence =< 18°C)	2 mois	RR = 0.84 (0.84-1.17)	Zimbabwe
				Température moyenne (23-27°C)			RR = 0.90 (0.89-0.91)	
				Température moyenne (28-32°C)			RR = 1.26 (1.23-1.29)	
				Température maximale moyenne (24-28°C)	Catégorique (Référence =< 24°C)		RR = 1.03 (1.02-1.04)	
				Température maximale moyenne (29-33°C)			RR = 0.97 (0.96-0.98)	
				Température maximale moyenne (34- 38°C)			RR = 0.75 (0.73-0.76)	
				Température minimale moyenne (4-24°C)	Linéaire		RR = 0.93 (0.93-0.93)	

**Tableau 1.** - Résumé des associations entre températures et risque de paludisme (suite)

Auteurs [Référence]	Devis	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique température	Forme	Décalage	Estimés	Pays
Giardina et al. [71], cité dans [20]	Transversal	Hobdomadaire	Prévalence	Température à la surface de la terre pendant la nuit	Linéaire	NA	Rapport de côtes (RC) = 0.83 (0.53, 1.26)	Sénégal
Riedel et al. [72], cité dans [20]	Transversal	Moyenne sur 8 jours	Prévalence	Température journalière à la surface de la terre pendant le jour moyennée sur 8 jours	Linéaire	Décalage de 8 à 360 jours	RC = 0.65 (0.37, 1.15)	Zambie
				Température journalière à la surface de la terre pendant la nuit moyennée sur 8 jours			RC = 1.21 (0.77, 1.88)	

**Tableau 1.** - Résumé des associations entre températures et risque de paludisme (suite)

Auteurs [Référence]	Devis	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique température	Forme	Décalage	Estimés	Pays
Gosoni et al. [73], cité dans [20]	Transversal	Anuelle	Prévalence	Moyenn de la température nocturne (16-20°C)	Catégorique	NA	RC = 1.47 (0.81, 2.73)	Tanzania
				Moyenne de la température nocturne (20°C)			RC = 1.31 (0.61, 2.81)	

NA : Non applicable



### **2.3.2 Précipitations**

Les précipitations sont identifiées comme un autre facteur important de la saisonnalité du paludisme [3]. La majorité des études retenues dans les revues systématiques qui rapportent les effets des précipitations [3, 20, 60-62] étaient de type transversal. Les précipitations ont généralement été modélisées de façon linéaire, selon des moyennes annuelles sans décalage, des moyennes mensuelles avec décalage (2-3 mois) ou sans décalage, des estimations journalières avec décalage (de 8 à 360 jours) ou encore pour une période d'exposition de 20 jours avec un décalage de 6 semaines. Pour chaque augmentation de 10 mm de pluies, la prévalence ou l'incidence du paludisme était augmentée d'un facteur allant de 1.037 (RR=1.037, IC 95% : 1.034–1.040 [66] cité dans [3]) à 2.04 (RC=2.04, IC 95% : 1.38–3.00 [74] cité dans [20]).

Bien que la majorité des études semble modéliser les précipitations de façon linéaire, il est cependant reconnu que le lien entre les pluies et le paludisme est caractérisé par une association non linéaire [3]. En effet, les précipitations alimentent les sites de ponte larvaire des moustiques, mais en trop grande quantité peuvent aussi évacuer les larves de leurs sites [75]. Contrairement aux températures, il n'existe pas de seuil précis de précipitations connus pour influencer les cas de paludisme car l'influence des niveaux de précipitations va varier d'une région à l'autre selon les conditions climatiques sous-jacentes, avec des décalages temporels variables [76]. Les décalages observés entre les précipitations et le paludisme sont de 8 à 12 semaines dans la plupart des pays touchés par le paludisme [60].

### **2.3.3 Humidité**

L'humidité, corrélée aux précipitations, offre de façon générale des conditions idéales à la survie des moustiques [77] en les protégeant de la dessiccation [78]. La métrique la plus fréquemment utilisée est celle de l'humidité relative qui se définit comme « la quantité de vapeur d'eau contenue dans un volume d'air donné par rapport au maximum qu'il pourrait contenir à une température et une pression données » [79]. La majorité des études incluses dans les revues systématiques [3, 20, 60, 61] qui rapportent des associations entre l'humidité et l'incidence du paludisme sont écologiques (de type séries chronologiques) et considère l'humidité moyenne à l'échelle journalière, hebdomadaire ou encore mensuelle. Les relations ont été modélisées de

façon linéaire ou bien selon des catégories, majoritairement sans décalage. Plusieurs de ces études montrent que l'augmentation d'humidité moyenne d'une unité entraîne une diminution de l'incidence du paludisme allant de 1% à 27% dans les pays Moyen-Orient ou Asie du Sud ([65] cité dans [61], [64] cité dans [20], [67] cité dans [3]), tandis que dans certains pays d'Afrique de l'Est, l'humidité mensuelle moyenne relative supérieure à 52% a été associée à une augmentation du risque de paludisme entre 0.4% et 1% (RR= 1.007, IC 95% : 1.004–1.011 [69] cité dans [3]). Les associations entre paludisme et humidité ainsi rapportées sont mixtes et mettent en lumière le caractère contextuel de la transmission qui va varier selon les espèces de moustiques considérées, leur biologie et l'environnement dans lequel ils se développent qui présente des spécificités régionales. Au Bangladesh par exemple, les moustiques tirent bénéfices des périodes sèches qui entraînent l'appauvrissement des rivières, se traduisant par la formation de petites mares qui serviront de site de reproduction [80].

#### **2.3.4 Végétation**

La végétation également corrélée aux précipitations, offre des espaces d'ombre qui réduisent l'évaporation, la vitesse du vent sous la canopée et augmentent l'humidité près du sol favorisant la densité et la survie des moustiques [81, 82]. Certaines plantes fournissent également des sucres végétaux essentiels aux besoins énergétiques des moustiques [83, 84], particulièrement pour les mâles adultes pour lesquels il s'agit de la seule source nutritive [85]. Étudiée à partir de l'indice de végétation par différence normalisée (NDVI - selon des catégories variant de  $\leq 0.5$  à  $> 0.8$ ) ou l'indice de végétation amélioré (EVI), la végétation a été associée de façon positive à la prévalence du paludisme dans les études transversales (étendue pour une augmentation d'une unité de 0.1 de NDVI : RC = 1.28, IC 95% : 0.67-2.73 à  $RC_{aj}$  (RC ajusté) : 1.56, Bayésienne IC 95% : 1.21–1.99 ; et pour deux écart-types d'EVI :  $RC_{aj}$  = 1.98, Bayésienne IC 95% : 1.48–2.65 [72, 74, 86] cités dans [20]), et de façon négative à la prévalence et l'incidence dans les études écologiques (étendue : RR=0.696, IC95% : 0.599–0.808 à RR=0.80, IC95% : 0.77–0.84 [70, 80] cité dans [3]). Les expositions considérées sont les moyennes bi-hebdomadaires (laguées d'une semaine ou non laguées), mensuelles (laguées de 1 à 3 mois) et annuelles (non laguées). Les études écologiques semblent rapporter plus d'associations négatives alors que les études transversales présentent davantage d'associations positives entre l'incidence/prévalence du paludisme et l'humidité. Il se

pourrait que l'hétérogénéité des résultats soit également reliée à des divergences contextuelles (ex. comportement différent selon les espèces d'*Anophèles*).

### **2.3.5 Autres (vents, utilisation des territoires, point d'eau)**

Selon Baharom et coll., aucune étude ne rapporte d'association entre les propriétés du vent et l'incidence du paludisme, mais des exemples d'associations avec les cas de paludisme [87] et l'abondance des vecteurs [88-90] peuvent pourtant être trouvés dans la littérature. Bien que peu considérés par la communauté scientifique, les vents semblent avoir un impact important sur la dynamique de population des moustiques et par conséquent la transmission du paludisme [88]. Ils sont en effet capables de perturber le mécanisme d'attraction des moustiques pour trouver leur cible à partir du CO<sub>2</sub>, de limiter leur capacité à voler en hauteur et ils augmenteraient également la mortalité des moustiques dans leur phase aquatique via les perturbations (vaguelettes) générées à la surface des sites de reproduction [88, 89, 91].

L'utilisation des territoires a une influence sur les moustiques dans la mesure où les changements de paysages peuvent affecter de manière significative les conditions microclimatiques (ex. la température, l'évapotranspiration, le ruissellement de surface) [92, 93]. Par exemple, les milieux urbains sont moins touchés que les milieux ruraux par le paludisme en raison d'une végétation plus faible, une moindre présence d'habitats larvaires, d'une densité de population plus grande qui réduit le taux de piqûres sur un seul hôte et par conséquent le risque que ce même hôte reçoive une piqûre infectieuse, du type et de la qualité des logements (présence de moustiquaires aux fenêtres, de portes, absence d'interstices) qui limitent l'entrée des moustiques dans les habitations, et enfin un meilleur accès et utilisation des services de soins de santé et mesures préventives contre le paludisme (moustiquaires et insecticides) [94]. La déforestation, les zones marécageuses, humides et/ou à végétation dense favoriseraient aussi la survie et le développement larvaire [95]. La construction de barrage constituerait également un risque d'intensification de la transmission dans certains milieux écologiques en favorisant la création de flaques d'eau à proximité des réservoirs et canaux d'irrigation qui servent de sites de reproduction [96]. Parmi les revues systématiques sur les risques environnementaux, une

seule [62] a évoqué l'utilisation des territoires et a rapporté une association positive entre la densité vectorielle et la proximité aux rizières, qui servent de site de reproduction larvaire.

D'autres facteurs associés à transmission non rapportés dans des revues systématiques comprennent également l'altitude (directement corrélée avec les températures) [97, 98] et la distance avec les points d'eau qui servent de site de reproduction des moustiques [99-102].

## **2.4 Stratégies de lutte anti-vectorielles**

Le paludisme peut être prévenu en réduisant la population de moustiques ou en limitant le contact humain-moustique. À cet effet, l'utilisation de moustiquaires, imprégnées ou non d'insecticide et la pulvérisation d'insecticides intradomiciliaires sont les principales stratégies de santé publique utilisées. Elles auraient permis, avec les traitements médicamenteux, de prévenir 663 millions de cas de paludisme entre 2000 et 2015, dont 69% auraient été évités grâce aux moustiquaires imprégnées d'insecticide et 10% grâce à la pulvérisation intra domiciliaire (PID) [103].

### **2.4.1 Moustiquaires**

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) et plus particulièrement celles longue durée (MILD) sont devenues, depuis deux décennies, la base de la lutte contre le paludisme dans les pays endémiques [104]. Les moustiquaires constituent l'une des barrières privilégiée pour limiter le contact avec les femelles *Anophèles* qui se nourrissent préférentiellement en milieu intérieur dès la tombée de la nuit, avec un pic d'activité maximale entre 01h et 06h du matin [105]. Dans les années 50-60, les moustiquaires étaient traitées au DDT. L'émergence d'une résistance des moustiques à ce composé a conduit à son remplacement pour le traitement des moustiquaires par des insecticides pyréthrinoïdiques présentant une meilleure innocuité, un faible coût et une activité insecticide rapide [106, 107]. Aujourd'hui la résistance aux pyréthrinoïdes est également bien documentée dans les pays africains et nécessite l'utilisation d'une nouvelle combinaison d'insecticides avec du butoxyde de pipéronyle qui a pour effet de restaurer la susceptibilité au pyréthrinoïde en inhibant l'enzyme responsable de la résistance chez le moustique [108].

Contrairement aux MII qui nécessitaient un retraitement tous les 6-8 mois, les MILD ont été développées à la fin des années 90 afin d'être efficaces pendant 3 ans et de résister à environ 20 lavages [104]. Les études en conditions réelles montrent cependant que leur durée de vie est très variable, avec des dommages compromettant leur intégrité observable dès 6 mois après la distribution [109, 110] et une bio-efficacité qui serait inférieure à trois ans [110-112]. Une étude réalisée au Malawi a également montré que l'ancienneté d'une MII (>2 ans) pourrait augmenter le risque d'infection à *P.falciparum* de 50% chez les enfants de moins de 5 ans, comparativement à des moustiquaires plus neuves [113].

Les revues systématiques rapportent un effet protecteur des moustiquaires contre le paludisme [114-119], mais variable selon le type : les non imprégnées étant moins protectrices [114, 115, 117] et celles imprégnées d'insecticides longue durée (MILD) les plus protectrices [118]. Selon les estimations, les MII réduiraient la prévalence du paludisme de 17% à 84% (RR\*<sup>1</sup> = 0.83, IC 95% 0.71–0.98, I<sup>2</sup>=0% [117] ; RR\* = 0.16, IC 95% 0.06–0.44, I<sup>2</sup>=65% [115]) et la mortalité pour toutes causes confondues des enfants de moins de 5 ans de 17-18 % (RR\* = 0.83, IC 95% 0.77–0.89, I<sup>2</sup>=0%; RR\* = 0.82: IC 95% CI = 0.75–0.90, I<sup>2</sup>=0%) [116, 117], ce qui représente environ 5,6 vies sauvées chaque année pour 1 000 enfants protégés par des MII [117]. Des études ont rapporté des effets protecteurs des MII contre la mortalité périnatale et l'insuffisance pondérale au cours des deux premières grossesses dans les zones stables de transmission [116], mais aussi contre les formes sévères de paludisme [117]. Bien que la littérature s'accorde sur la protection conférée par les moustiquaires vis-à-vis du risque de paludisme, les niveaux d'efficacité rapportés varient selon les études et les raisons évoquées dans les revues systématiques sont en lien avec (i) l'intensité de transmission (meilleure efficacité observée dans les zones de transmission élevée) [118]; (ii) la résistance aux insecticides [120]; (iii) le type parasitaire (meilleure protection démontrée des MII contre *P. falciparum* comparativement à *P. vivax*) [117], (iv) l'âge de la population étudiée (différences de comportement ou couverture inadéquate selon les catégories d'âge); (v) le type d'études (plus d'associations négatives avec le risque de paludisme observées

---

<sup>1</sup> L'astérisque (\*) est utilisée pour indiquer les méta-estimés. À noter également que ces types d'estimés sont accompagnés de l'indice d'hétérogénéité I<sup>2</sup> pour les distinguer des estimés non poolés.

dans les études transversales)[118]. En outre, le type de moustiquaire (non imprégnée versus imprégnée ou imprégnée longue durée), les métriques (utilisation versus possession), la nature des données (utilisation auto rapportée ou objectivement mesurée) peuvent également expliquer les divergences observées dans les effets des moustiquaires [118, 121].

### **2.4.2 Pulvérisation résiduelle intérieure**

« La PID est l'application d'un insecticide résiduel de longue durée sur les surfaces de repos des vecteurs potentiels du paludisme tels que les murs intérieurs, les avant-toits et les plafonds de toutes les maisons ou structures (y compris les abris pour animaux domestiques) où ces vecteurs pourraient entrer en contact avec l'insecticide » (traduction libre) [122]. La PID est un outil de lutte contre la transmission du paludisme en agissant rapidement sur la survie et la densité vectorielle, mais nécessite toutefois une couverture élevée (>85% des habitations pulvérisées) pour assurer son efficacité, ainsi que des engagements politiques et des ressources financières, logistiques et humaines durables [122]. Malgré un impact plus substantiel du point de vue de la santé avec plus de cas évités, le rapport coût-efficacité de la PID fait que cette intervention n'est pas toujours privilégiée par rapport aux MILD dans un contexte de contrainte économique [123]. Ceci ne fait toutefois pas consensus et selon certains, la PID serait moins coûteuse que les MILD si on tient compte de la durée de vie des MILD et des coûts associés à la gestion des cas de paludisme non évités par cette intervention [124].

Le calendrier de pulvérisation est essentiel à la réussite de l'intervention et repose sur une application sur deux mois, avant le début de la saison de transmission maximale qui coïncide souvent avec les saisons des pluies, lorsque la densité vectorielle est au plus haut. C'est donc une application ciblée qui est privilégiée, généralement organisée selon deux cycles de pulvérisation par année ou en fonction des patrons de transmission et de l'effet résiduel de l'insecticide utilisé. Dans les zones de transmission faible ou modérée, la PID est utilisée comme intervention primaire pour réduire les pics annuels saisonniers de transmission, tandis que dans les zones de forte transmission, elle est utilisée en appui à l'utilisation des MILD pour réduire plus rapidement la transmission [122].

Pour la PID, les insecticides privilégiés sont des insecticides de contact résiduel, c'est-à-dire qu'ils offrent une toxicité stable pendant plusieurs mois. Il existe quatre principales classes recommandées par l'OMS : les carbamates, les organochlorées, les organophosphorés et les pyréthriinoïdes, dont la rémanence varie entre 2 à 6 mois selon la formulation et le type de surfaces traitées [122].

Les résultats relatifs à l'efficacité de la pulvérisation résiduelle intérieure (PID), pour réduire le fardeau du paludisme, sont beaucoup plus mitigés que ceux des moustiquaires. Les études ayant évalué l'effet de la pulvérisation démontrent une efficacité protectrice de la PID contre le paludisme (prévalence et incidence) [114, 116, 119, 125], dont les meta-estimés varient entre  $RR^* = 0.38$ , IC 95%: 0.31–0.46,  $I^2=99.2\%$ ), et  $RR = 0.55$ , IC 95%: 0.20–1.56,  $H\ index^2=1$  [114, 125]. La comparaison des effets de la PID par rapport aux moustiquaires imprégnées (MII) montre une efficacité équivalente de la PID (MII :  $RR = 0.49$ , IC 95%: 0.32–0.74,  $H\ index=1.85$  vs PID :  $RR = 0.55$ , IC 95%: 0.20–1.56,  $H\ index=1$  [114] ou ratio de risque MII:PID = 1.22, IC 95% : 1.07–1.38 en zone stable de transmission [126]). Les hypothèses évoquées par les auteurs seraient une mauvaise application du produit, une résistance des moustiques aux insecticides, la réfection des murs (plâtrage, peinture) [114] ou encore la durée trop courte des essais randomisés [126]. Les études ayant analysé les bénéfices ajoutés de la PID vis-à-vis des moustiquaires imprégnées (MII ou MILD) montrent également des résultats mitigés. L'évaluation de l'efficacité de l'application d'insecticides de type pyréthriinoïdes dans des communautés utilisant les MII n'a pas été associée à une réduction de l'incidence ( $RTI^* = 1.07$ , IC 95% : 0.80–1.43,  $I^2=0\%$ ), ni de la prévalence ( $RR^* = 1.11$ , IC 95%: 0.86–1.44,  $I^2=6.16\%$ ), tandis qu'un effet protecteur, mais non statistiquement significatif, a été observé avec les insecticides non pyréthriinoïdiques ( $RTI = 0.93$ , IC 95%: 0.46–1.86;  $RR^* = 0.67$ , IC 95%: 0.35–1.28,  $I^2=84.49\%$ ) [127]. Les effets ont été analysés en grande majorité à partir d'essais contrôlés randomisés et d'essais contrôlés randomisés en grappe. Les autres devis couramment utilisés comprennent les essais croisés non randomisés, études cas-témoins, études transversales, études de cohortes, études quasi expérimentales avec un groupe contrôle, études pré/post, séries temporelles interrompues contrôlées et dans différentes

---

<sup>2</sup> L'indice H est basé sur la statistique Q de Cochrane, une mesure de l'hétérogénéité qui est calculée comme la somme pondérée des différences au carré entre les effets des études individuelles et l'effet regroupé entre les études.

régions du monde (Asie, Afrique, Amérique du Sud). La variabilité des effets de la pulvérisation observée entre les études pourrait être expliquée, selon les auteurs des revues, par (i) les niveaux d'endémicité (la PID serait plus efficace dans les milieux où la transmission est élevée); (ii) le programme de pulvérisation, une pulvérisation unique démontre moins d'efficacité comparativement à des applications multiples sur une longue période [125] ; (iii) le devis des études, les études transversales et de cohortes démontreraient une efficacité moindre de la pulvérisation que les essais randomisés contrôlant plus de facteurs [125]; (iv) les ingrédients chimiques utilisés, le type de surface sur lequel ils sont appliqués, conditionnent la vitesse de décomposition et la résistance des moustiques à ces composés [128]; (v) la saisonnalité de la transmission ; (vi) l'utilisation concomitante ou non de moustiquaires ; (vii) la qualité de la pulvérisation [128].

## **2.5 Connaissance sur les interactions entre l'environnement et les interventions**

Nous avons mené une revue systématique et méta-analyse de la littérature publiée jusqu'en mars 2017 pour évaluer quelles étaient les associations entre le paludisme, les facteurs environnementaux et les interventions, lorsqu'analysés dans le même modèle statistique [20]. Les interventions visées englobaient un large éventail de mesures liées à la lutte contre le paludisme, incluant la lutte anti-vectorielle (par exemple, les moustiquaires, la pulvérisation, le contrôle des larves), les traitements médicamenteux antipaludéens, l'accessibilité aux services de santé, les pratiques et connaissances en matière de santé, les agents de santé communautaires, l'éducation et promotion de la santé, les politiques de santé et surveillance. Nous avons mis en évidence que seules 11 études parmi 2 248 articles potentiellement pertinents, soit 0.5% de la littérature, avaient considéré conjointement les effets des interventions et de l'environnement dans le même modèle statistique [20]. Par ailleurs, aucune des études retenues n'avait évalué de possibles interactions entre l'environnement et les interventions.

Dans une mise à jour de cette recherche de littérature, nous avons recensé 645 articles publiés depuis 2016 jusqu'en septembre 2022, seul un article [129] avait évalué les potentiels effets



d'interaction entre environnement-interventions. Ssempiira et col. 2018 se sont spécifiquement intéressés à l'influence de certaines interventions (traitements combinés à base d'artémisinine (ACT) et les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII)) selon différents niveaux de variables climatiques (précipitations, NDVI et température journalière à la surface (LSTD)). Les estimés de ces interactions sont présentés dans le tableau 2. D'après les interactions statistiquement significatives observées entre ACT/MII et NDVI/LSTD, les auteurs concluent à une influence variable des interventions selon les conditions climatiques [129].

**Tableau 2.** – Estimés des interactions entre environnement et interventions issus de l'article de Ssempiira et col. 2018 [129]

Prédicteurs	Enfants < 5 ans RTI (95%BCI)	Individus de 5 ans et plus RTI (95%BCI)
Précipitations (mm) ( $\leq 77.0$ ) * MII	1	1
(77.1–126.0) * MII	1.04 (0.67, 1.60)	1.19 (0.78, 1.79)
(126.1–354) * MII	0.79 (0.50, 1.26)	0.82 (0.52, 1.28)
NDVI ( $\leq 0.55$ ) * MII	1	1
(0.56–0.66) * MII	1.60 (1.03, 2.46)	1.84 (1.21, 2.80)
(0.67–0.81) * MII	3.20 (1.88, 5.43)	3.08 (1.85, 5.13)
LSTD ( $^{\circ}\text{C}$ ) ( $\leq 26.5$ ) * MII	1	1
(26.6–29.3) * MII	1.47 (1.05, 2.31)	1.82 (1.18, 2.82)
(29.4–44.6) * MII	1.70 (1.03, 2.80)	2.46 (1.52, 3.97)
Précipitations (mm) ( $\leq 77.0$ ) * ACTs	1	1
(77.1–126.0) * ACTs	1.00 (0.76, 1.30)	1.10 (0.85, 1.42)
(126.1–354) * ACTs	1.11 (0.82, 1.49)	1.26 (0.95, 1.67)
NDVI ( $\leq 0.55$ ) * ACTs	1	1
(0.56–0.66) * ACTs	1.12 (1.07, 1.48)	1.05 (1.01, 1.37)
(0.67–0.81) * ACTs	1.26 (1.13, 1.72)	1.18 (1.06, 1.59)
LSTD ( $^{\circ}\text{C}$ ) ( $\leq 26.5$ ) * ACTs	1	1
(26.6–29.3) * ACTs	1.18 (1.05, 1.55)	1.37 (1.06, 1.77)
(29.4–44.6) * ACTs	0.91 (0.68, 0.97)	1.24 (0.92, 1.66)

Dans le reste de la littérature, nous avons également recensé deux études [130, 131] qui se sont intéressées à la modification de l'association entre paludisme et environnement à la suite de la mise en place d'interventions. Chaves et coll. [130] ont évalué le changement d'ampleur de l'influence des températures sur l'incidence du paludisme après la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide. Leur méthodologie s'est basée sur l'identification d'un point de rupture (breakpoint) dans la série chronologique des taux d'incidence pour *P. falciparum* and *P. vivax*, puis l'analyse de l'influence des températures autour de ce point de rupture à l'aide de modèles autorégressifs saisonniers (SAR). Leurs résultats ont montré qu'avant le point de rupture, chaque degré d'augmentation de température augmentait le taux d'incidence de *P. falciparum* de 1.43 cas/1 000 personnes à risque contre 0.72 cas/1 000 après le point de rupture. Pour *P. vivax*, c'est une réduction de 80% de l'influence des températures qui a été observée avec une perte de significativité du coefficient après le point de rupture.

Carasso et coll. [131] ont utilisé des modèles additifs généralisés pour estimer les variations mensuelles des coefficients des associations entre les cas de paludisme et les variables météorologiques (précipitations, températures minimales et évapotranspiration), avant, pendant et après l'implantation d'un programme d'interventions. Ce programme, PAMAFRO, incluait une gamme diverse d'interventions auprès des professionnels de santé (amélioration du diagnostic, formation, suivi, amélioration d'équipements en laboratoire) et de la communauté (promotion de la santé, distribution de MILD, élimination des sites de pontes). Les résultats ont montré une modification de l'effet « dose-réponse » de chacune des variables météorologiques pendant et après le programme, avec notamment une aggravation de leur influence suite à l'arrêt du programme par rapport à la période pré-interventions.

Chaves et col. ont donc mis en évidence une réduction de l'influence des températures sur le paludisme suite à la distribution du MILD. Tandis que Carasso et col. ont démontré une modification des associations entre le paludisme et certaines variables environnementales en lien avec l'implantation d'un programme large d'interventions, qui ne permet toutefois pas de distinguer les effets de chaque composante interventionnelle. Les effets d'interaction des MILD avec d'autres composantes environnementales que les températures restent à élucider et aucune étude n'a encore évalué l'influence de la PID sur la relation paludisme-environnement.

## 2.6 Effet des changements climatiques

### 2.6.1 Instabilité climatique

Les changements climatiques sont associés à l'émission de gaz à effet de serre (GES) dans l'atmosphère tels que le dioxyde de carbone, le méthane et l'oxyde nitreux, qui accentuent l'effet de serre naturel [132]. La modification de la concentration des GES de ces dernières décennies liée entre autres à l'expansion industrielle, la déforestation et l'usage de combustibles fossiles a entraîné une augmentation du piégeage du rayonnement solaire dans l'atmosphère et une augmentation globale de la température mondiale [133]. Au cours du 20<sup>e</sup> siècle, la température de surface moyenne a augmenté de 0,6°C au niveau mondial [134] et selon les prévisions du Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat, la température globale pourrait croître de 2,2°C à 3.5°C d'ici 2100 [135]. Outre l'augmentation de température, ce sont des perturbations climatiques plus larges qui sont observées avec des événements climatiques extrêmes (tempêtes, inondations, vagues de chaleur, etc.) [136] et des changements dans les régimes des précipitations et de l'évapotranspiration qui altèrent le rythme des saisons sèches et humides [137, 138].

L'ensemble de ces dérèglements peuvent se répercuter sur l'environnement des vecteurs, modifiant possiblement leur distribution spatiale et temporelle [11, 139]. Comme évoqué précédemment, certaines gammes de températures, mais aussi l'élévation de l'humidité et des précipitations peuvent contribuer au développement plus rapide du parasite (et donc de la transmission) et à étendre les zones géographiques favorables aux vecteurs à haute altitude [87]. Les variations climatiques interannuelles engendrées par les cycles El Niño/oscillation australe (ENSO), dont la fréquence, l'amplitude et la périodicité montrent des perturbations en lien avec les changements climatiques [140], sont évoquées comme étant responsables de la modification de la distribution et de l'intensité de la transmission, ainsi que de la saisonnalité du paludisme [61]. Une réémergence récente du paludisme, associée à des anomalies climatiques supposées liées au réchauffement du climat, a été observée dans plusieurs régions du monde : Pakistan, Sri Lanka, Colombie, Venezuela, Guyane, Pérou [140] et plus récemment dans les hautes terres d'Afrique de l'Est [141] et en Chine [142]. À l'opposé, plusieurs régions ont connu

une réduction de la prévalence et de l'incidence du paludisme en raison des sécheresses qui influencent négativement l'activité des moustiques via la perte de leurs sites de reproduction [143].

### **2.6.2 Méthode de projection du risque futur**

Les méthodologies d'estimation de l'influence des changements climatiques sur la distribution future des maladies sont multiples, car il n'existe pas d'approche « gold standard », mais les étapes du processus sont toutefois similaires. Elles consistent dans un premier temps à examiner les associations entre le climat, l'environnement et le paludisme. Pour décrire ces relations, une diversité de modèles est employée : des modèles de niche écologique, mathématiques, hydrologiques et statistiques. Tous ces modèles peuvent être regroupés en deux grandes catégories : les modèles biologiques et les modèles empiriques [144, 145].

Les modèles biologiques englobent deux sous-types qui sont mécanistiques et corrélatifs. Les modèles mécanistiques se fondent sur la dynamique de transmission chez et entre hôtes, vecteurs et parasites. Ces modèles sont donc basés sur l'étude de l'influence des facteurs climatiques (températures, précipitations, autres) sur des indicateurs et processus biologiques [146, 147]. Parmi eux, on distingue les modèles mathématiques, largement utilisés pour prédire la survenue d'épidémies de maladies infectieuses [147]. La méthodologie repose sur un système d'équations différentielles décrivant chaque compartiment et stade infectieux des vecteurs et des hôtes (sensibles, exposés, infectieux et récupérés pour les modèles SEIR, ou sensibles, infectieux et récupérés pour les modèles SIR) en fonction de leur relation avec les facteurs climatiques [145]. Ces modèles se basent sur différentes métriques pour modéliser la transmission, tel que le taux de reproduction de base  $R_0$ , caractérisant les tendances d'une maladie (épidémie si  $R_0 > 1$  ou extinction si  $R_0 < 1$ ) [148], ou encore le ratio de parasite qui correspond à une mesure de prévalence parasitaire et est utilisé comme mesure générale de l'intensité de la transmission du paludisme [149]. Le taux d'inoculation entomologique (EIR, nombre de piqûres infectieuses reçues par personne et par unité de temps) est également couramment utilisé et caractérise la durée de la saison de transmission [149]. En termes de méthodologie, la première étape nécessite la calibration du modèle à partir de données passées

de la charge de paludisme observée dans le temps et l'espace. Des projections sont ensuite établies à partir de scénarios climatiques et démographiques pour estimer la population future à risque de paludisme [145].

Les modèles corrélatifs quant à eux, sont des modèles de niches écologiques visant à prédire la distribution géographique des moustiques [145]. La méthodologie de ces modèles consiste dans un premier temps à collecter des données sur l'emplacement des vecteurs (présence/absence), pour ensuite définir une cartographie des conditions environnementales qui leur sont favorables à partir de modèles de régressions multivariés, dans lesquels différentes combinaisons possibles de valeurs des paramètres environnementaux sont testées. Le modèle établi est ensuite utilisé avec des paramètres météorologiques associés à des scénarios d'émissions futures pour projeter la distribution future des vecteurs [145]. Contrairement aux modèles mécanistiques, les modèles de niches écologiques ne requièrent pas de connaissances détaillées de l'interaction complexe entre l'environnement, les vecteurs, les hôtes et les agents pathogènes [145].

Pour ce qui est des modèles empiriques, ils reposent sur des approches statistiques qui analysent de façon quantitative le lien entre les facteurs de risque et la prévalence ou l'incidence du paludisme, déterminée par le nombre de cas ou le nombre de personnes infectées dans une région sur une période donnée [146, 147]. Ces modèles associent souvent des mesures météorologiques et des données de paludisme contemporaines pour établir des relations qui seront appliquées au climat futur pour projeter la distribution ultérieure du paludisme [144].

Les principales critiques des modèles biologiques mécanistiques portent sur une paramétrisation incomplète des phénomènes biologiques [144, 150], une considération incomplète des précipitations, mais également la non prise en compte de certains paramètres tels que les indicateurs socio-économiques et de vulnérabilité, d'utilisation des terres, les mouvements des populations et les mesures de contrôle [145]. À noter également que la relation établie entre les facteurs météorologiques et les paramètres épidémiologiques est dérivée d'expériences en laboratoire et, moins fréquemment, de terrain [145]. Pour les modèles corrélatifs, le manque de données de qualité quant à l'absence ou la présence des vecteurs est souvent une limite majeure. À noter également que ces modèles ne fournissent qu'une idée de la capacité d'une espèce à

survivre à un endroit donné, sans pour autant que cela puisse se traduire en probabilité d'occurrence de la maladie [145]. Quant aux modèles statistiques, ils supposent souvent que les relations entre le climat et le paludisme resteront inchangées dans le futur et ne décrivent souvent pas toute la complexité de la transmission du paludisme [144, 150].

Dans la littérature, deux revues systématiques ont examiné les approches méthodologiques utilisées pour projeter le risque futur du paludisme avec les changements climatiques [144, 145]. L'une, s'appuyant exclusivement sur les modèles biologiques [145], a montré que les projections du paludisme se basaient davantage sur des modèles mécanistiques que sur des modèles de niches écologiques.

Les résultats de la seconde revue [144] ont montré que la majorité des projections avait été établie à partir de modèles mathématiques (14 études sur 20) et seule une étude avait considéré les mesures de contrôles combinées à la force des systèmes de santé et les niveaux d'endémicité contemporains, pour établir des scénarios d'adaptation et de vulnérabilité afin de projeter la population future à risque [22]. Dans le reste de la littérature, il existe une étude de projection basée sur l'influence de la température et sur le taux de reproduction de base  $R_0$ . Elle a également considéré des scénarios d'influence des interventions antivectorielles sur quatre paramètres biologiques des moustiques (taux de piqûres de moustiques, compétence vectorielle, taux de mortalité des moustiques adultes et probabilité que les œufs de moustiques survivent pour devenir des adultes) [21].

Les grandes organisations comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Centre de contrôle et de prévention des maladies (CDC, Center for disease control and prevention) utilisent certaines de ces approches pour évaluer le risque futur des maladies à l'échelle globale, en lien avec les changements climatiques. La méthodologie de l'OMS, dénommée « Évaluation du risque de changement climatique », repose sur un modèle empirico-statistique de régression logistique additive généralisée, pour prédire la présence ou l'absence du paludisme dans différentes régions, en lien avec des facteurs climatiques et socio-économiques. La température moyenne du mois le plus froid, les précipitations moyennes du mois le plus humide ainsi que le produit intérieur brut par habitant sont les prédicteurs utilisés pour estimer la probabilité de

transmission du paludisme à l'échelle régionale, à partir de la prévalence parasitaire chez les enfants de 2 à 10 ans. La population future à risque d'infection palustre est ensuite estimée à partir de projections de population, de développement économique et de scénarios climatiques futurs. Pour modéliser le climat futur, une différence entre les variables climatiques futures projetées pour trois modèles climatiques globaux et les variables climatiques pour une période de référence a été calculée, puis ajoutée au climat de référence observé pour représenter le climat futur [151]. La mortalité future associée aux infections palustres est ensuite calculée de façon simplifiée en multipliant les estimations nationales actuelles de la mortalité par paludisme, par le ratio national de la population à risque projeté [151]. Pour ce qui est du Centre de contrôle des maladies (CDC), leur cadre se fonde sur l'approche « fonction de dommage » qui intègre le changement projeté de l'exposition (climat futur), le ratio d'incidence de base de la maladie, le coefficient du risque relatif estimé par le biais de modèles statistiques de séries chronologiques de résolution temporelle journalière ou mensuelle, et des projections de caractéristiques populationnelles (ex. croissance démographique ou vieillissement) [152].

Les approches de l'OMS et du CDC, comme le reste de la littérature sur les prédictions du paludisme, considèrent très peu de variables explicatives dans leurs modèles, se concentrant majoritairement sur les températures et précipitations. Des indicateurs socio-économiques, le PIB, les voyages et activités commerciales, l'utilisation des territoires ou la densité de population ont parfois été considérés [144], mais rarement les interventions de lutte vectorielles, ce qui constitue une lacune importante compte tenu de leur influence notable dans les progrès réalisés dans la lutte contre le paludisme.

### **2.6.3 Tendances futures : résultats des projections**

Les effets possibles et leur ampleur dans le futur pourraient varier suivant les régions. Les modélisations prédisent une augmentation du risque de paludisme en Chine dans un futur proche (2030) ([153] cité dans [154]) et à plus longue échéance (2050, 2100) ([155] cité dans [61]). Ceci s'expliquerait par l'augmentation de la portée géographique des vecteurs locaux dans les régions qui ne sont actuellement peu ou pas favorables et de la densité de population qui favoriserait la transmission. Une saisonnalité de transmission plus précoce sera observée en

Corée, avec un déplacement du mois d'août, actuellement au mois d'avril, d'ici 2100 [61]. En raison des hausses de températures prédites, les régions du nord de l'Europe pourraient voir apparaître des moustiques *Anophèles*, tandis que la saisonnalité de la transmission s'étendra jusqu'à 6 mois par an dans le sud et le sud-est de l'Europe entre 2051-2080 [154, 156]. Bien que les prédictions prévoient un climat adapté à la transmission du paludisme à *Plasmodium vivax* dans plusieurs régions du Royaume-Uni dès 2030, le risque de transmission locale future est considéré comme faible en raison des faibles taux de piqûres de vecteurs sur une population majoritairement exempte de paludisme [156]. À l'opposé, les conditions climatiques (en particulier les températures) deviendront inadéquates pour les vecteurs *Anophèles* aux Philippines, qui connaissent actuellement une transmission annuelle, et dont la saison de transmission et l'aire de répartition géographique seront réduites en 2100 [156]. Dans les hautes terres tropicales d'Afrique de l'Est, une augmentation du risque de transmission du paludisme est attendue en raison de l'augmentation des températures projetées et de l'absence d'immunité des populations qui n'étaient jusqu'à présent pas exposées à la maladie [144, 145]. À l'inverse, les plaines plus chaudes et sèches d'Afrique de l'Ouest pourraient voir diminuer la transmission [144, 145]. L'étude de Van Lieshout [22], ayant considéré des scénarios de capacité d'adaptation, a estimé que la population à risque devrait augmenter en Afrique de l'Est et du Sud, d'environ 21 à 67 millions d'ici 2080.

Finalement, c'est un déplacement variable de l'aire de répartition géographique des vecteurs qui est mis en évidence. Les auteurs de revues [144, 145] soulignent que la pluralité des résultats est liée aux régions considérées et à la diversité des méthodes, celles-ci incluant une grande variété de modélisations, de scénarios d'émissions et de modèles climatiques. À cet égard, Yu et al. ont mis en évidence, dans leur revue systématique sur la projection du paludisme avec les changements climatiques, que la plupart des modèles climatiques utilisés étaient de types globaux [144]. La résolution spatiale de ces modèles, de l'ordre de quelques centaines de kilomètres, est trop grossière pour capturer adéquatement les effets locaux des variables environnementales et décrivent par exemple très mal les phénomènes de précipitations en Afrique de l'Ouest [144]. La littérature suggère que des recherches à une échelle régionale et



locale avec des modèles climatiques régionaux soient davantage entreprises afin de bonifier les projections du risque en lien avec les changements climatiques [144].

Une autre voie d'amélioration suggérée est de prendre aussi en considération d'autres éléments que les facteurs météorologiques, tels que les mesures de contrôle vectorielles, les infrastructures sociales ou encore les changements d'utilisation des territoires, lesquels pourraient faire varier les associations entre les facteurs météorologiques et le paludisme [154, 157].

## **2.7 Conclusion du chapitre et lacunes dans la littérature**

En résumé, le paludisme est une maladie vectorielle dont la transmission est extrêmement complexe et multifactorielle. Beaucoup de recherches ont été menées sur les effets des facteurs climatiques et environnementaux. Cependant, leur relation avec le paludisme est plus souvent considérée de façon linéaire bien que des connaissances établissent des effets non linéaires de certaines variables (températures, précipitations). Ces associations entre le paludisme et l'environnement sont par ailleurs établies sans pour autant considérer les effets des interventions antivectorielles et inversement. Les études sont ainsi généralement pensées en silo, analysant d'une part les facteurs de risques environnementaux et d'autre part les facteurs interventionnels, par conséquent l'analyse de leur interrelation reste pauvre. L'étude des possibles interactions entre l'environnement et les interventions antivectorielles est particulièrement pertinente dans un contexte de changements climatiques influençant la distribution du paludisme de façon régionale. Les interventions jouent un rôle primordial dans la réduction du fardeau de la maladie et leurs effets pourraient moduler l'influence des changements climatiques futurs, à l'instar de la réduction du paludisme survenue en Europe durant la seconde moitié du 19<sup>e</sup> siècle [14]. Toutefois, les projections du risque de paludisme établies jusqu'à présent se concentrent principalement sur les effets environnementaux, en omettant d'importants facteurs protecteurs, comme les interventions de contrôle vectoriel, qui pourraient par ailleurs influencer les effets de l'environnement. En outre, la majorité des projections se basait, jusqu'à récemment, sur des modèles climatiques globaux dont la résolution spatiale ne permet pas de décrire de façon fine les effets régionaux des variables

environnementales. On notera cependant que les publications les plus récentes tendent à utiliser les modèles climatiques régionaux pour la projection des impacts des changements climatiques.

Ainsi, cette thèse a pour ambition d'examiner les associations historiques entre environnement, interventions antivectorielles et paludisme, en considérant les effets non linéaires des variables environnementales, ainsi que les interactions possibles entre ces dernières et les interventions. Le risque futur de paludisme a ensuite été estimé avec des projections climatiques provenant de modèles climatiques régionaux, en considérant les effets des interventions et leur interaction avec l'environnement.

## **Chapitre 3 – Objectifs de la thèse**

### **3.1 Objectif général**

L'objectif général de la thèse est d'estimer le risque de paludisme sous l'effet des changements climatiques en considérant le climat (actuel et futur), l'environnement et les interventions antivectorielles.

### **3.2 Objectifs spécifiques**

De façon spécifique, il s'agira :

- 1- D'étudier les associations entre l'environnement (c.-à-d. précipitation, température, humidité, végétation), les interventions et le risque de paludisme au sein :
  - a. D'une population d'enfants de six mois à 10 ans, de trois sous comtés en Ouganda entre 2011 et 2017 ;
  - b. De la population générale de six districts d'Ouganda entre 2010 et 2018.
- 2- D'estimer le risque de paludisme en 2050 en Ouganda selon différents scénarios de changements climatiques

## Chapitre 4 – Méthodes

Ce chapitre donne un aperçu des méthodes utilisées pour répondre aux objectifs de recherche de la thèse. Nous présentons une description des populations, des données environnementales, interventionnelles et climatiques futures, puis nous décrivons les analyses statistiques réalisées dans les chapitres 5 et 6. Les manuscrits fournissent des détails méthodologiques supplémentaires.

### 4.1 Population

**O1a** : Les données de paludisme utilisées dans le chapitre 5 correspondent à des données secondaires issues d'une étude de cohorte prospective dynamique d'enfants de trois sous-comtés en Ouganda [158]. Les sous-comtés concernés sont Walukuba, dans le district de Jinja, Kihihi, dans le district de Kanungu, et Nagongera, dans le district de Tororo, et ont été choisis pour représenter divers contextes de transmission du paludisme. Walukuba est une zone périurbaine de transmission relativement faible située près du lac Victoria, dans le Centre-Sud du pays. Kihihi est une zone rurale à intensité de transmission modérée qui borde un parc national, dans le sud-ouest du pays. Nagongera est une zone rurale à forte intensité de transmission située dans le sud-est du pays, près de la frontière avec le Kenya. Les enfants âgés de 6 mois à 10 ans, issus de 331 ménages sélectionnés de manière aléatoire à partir d'un recensement de dénombrement de tous les ménages du sous-comté, ont été enrôlés entre le 19 août et le 17 septembre 2011 [158]. La cohorte étant dynamique, tous les enfants d'un ménage nouvellement éligible étaient enrôlés, et les participants de 11 ans et plus étaient exclus. Au moment de l'enrôlement, les participants ont effectué une évaluation de santé standard (historique médical, examen physique, prélèvement sanguin) dans une clinique d'étude désignée et ont bénéficié d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide longue durée (MILD). Aucune incitation à participer à l'étude n'a été fournie autre que tous les soins médicaux gratuits dans des cliniques d'étude désignées et le remboursement pour les frais de déplacement vers ces cliniques. Les participants ont été invités à effectuer des visites médicales de routine tous les 3 mois, puis tous les 30 jours à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2011. Les parents / tuteurs étaient encouragés à amener leurs

enfants à la clinique chaque fois qu'ils étaient malades, en dehors des visites médicales de routines planifiées. Les enfants qui présentaient une fièvre documentée (température tympanique  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) ou des antécédents de fièvre au cours des 24 heures précédentes se voyaient prélever du sang par piqûre au doigt pour un frottis sanguin épais. Si le frottis était positif, un diagnostic de paludisme était établi [158].

Les données de paludisme utilisées dans le chapitre 5 pour l'objectif 1a correspondent au diagnostic (positif ou négatif) de paludisme. Les données ont été extraites du référentiel ClinEpiDB, disponible à <https://clinepidb.org/ce/app/>, et couvrent la période juillet 2011 à juillet 2017.

**O1b** : Les données de paludisme utilisées dans le chapitre 5 sont des données secondaires issues de l'Uganda Malaria Surveillance Project (UMSP), un programme de surveillance passive de la charge de paludisme. Ce programme né d'une collaboration entre chercheurs ougandais, du ministère de la Santé ougandais et de l'Université de Californie à San Francisco, avait initialement été créé pour surveiller la pharmaco résistance [159]. À partir de 2006, le programme s'est élargi pour intégrer une surveillance du paludisme dans les établissements de santé [159]. L'objectif était de remédier aux biais dans les données de routine de santé publique, jusqu'alors basées sur des diagnostics cliniques du paludisme sans confirmation en laboratoire. La surveillance du paludisme par l'UMPS a été implantée entre juillet 2006 et août 2008 dans six sites spécifiques du pays, reflétant la diversité d'intensité de transmission du paludisme. Ces sites, appelés Centres de référence du paludisme (CRP), correspondent à des établissements de santé publique de niveau III/IV dotés de laboratoires fonctionnels, et font partie d'un réseau plus large de CRP de plus de 70 sites répartis à travers le pays. Chaque CRP capture des données au niveau individuel pour tous les patients se présentant au service ambulatoire. Tous les individus présentant des symptômes de paludisme (c.-à-d. fièvre) subissent un test de confirmation en laboratoire. Cette confirmation est généralement complétée par une microscopie, bien que des tests de diagnostics rapides soient utilisés occasionnellement selon leur disponibilité.

Les données de paludisme utilisées dans le chapitre 5 pour l'objectif 1b, sont des données agrégées du nombre de cas de paludisme hebdomadaire couvrant la période de janvier 2010 à décembre 2018. Elles ont été obtenues de l'UMSP.

## **4.2 Données environnementales**

Les données relatives aux températures moyennes, minimales et maximales, les précipitations, l'humidité et la végétation ont été obtenues à partir de données de télédétection. La télédétection a pour avantage d'offrir une couverture potentiellement mondiale et un meilleur accès aux zones non couvertes par des observations conventionnelles, ou comportant un nombre limité de stations météorologiques (zones éparses de données), ce qui est le cas en Ouganda.

Une description des données environnementales extraites pour établir les associations passées entre le risque de paludisme et l'environnement est présentée dans le Tableau 1. Ce dernier inclut les sources de données, la période de couverture, leur résolution spatiale et temporelle.

Pour les analyses du chapitre 5, les données quotidiennes de températures et d'humidité des trois sous-comtés ont été moyennées sur 20, 30, 60, 90 et 120 jours précédents chaque visite de chaque enfant, tandis que pour les précipitations, le cumul des pluies sur ces mêmes périodes a été considéré.

Pour les analyses du chapitre 6, les données quotidiennes de températures et d'humidité au niveau des six districts ont été moyennées sur un à quatre mois avant chaque semaine de comptage du paludisme dans les établissements de santé. Les précipitations cumulées pour les mêmes périodes ont été créées.

**Tableau 1.** – Description des données environnementales utilisées pour les objectifs 1a et 1b

Variables	Descripteurs	Unité	Période	Source	Résolution spatiale	Résolution temporelle
Températures	Température moyenne près de la surface de la terre	°C	Cohorte : juillet 2011 à juillet 2017  UMSP : janvier 2010 à décembre 2018	European Centre for Medium-Range Weather Forecasts (ECMWF) atmospheric reanalyses (ERA5)	0.5°	Quotidienne
	Température maximale près de la surface					
	Température minimale près de la surface					
Précipitations	Précipitations	mm		Africa Rainfall Climatology Version 2 (ARC2)	0.1°	
Humidité	Humidité spécifique	kg.kg-1		ERA5	0.5°	
Végétation	Indice de végétation améliorée			MODIS	0.005°	Produits d'imagerie EVI collectés : - 1er au 16 janvier : saison sèche - 10 au 26 juin : saison des pluies

### **4.3 Projections climatiques**

Dans le chapitre 6, ce sont au total 14 simulations climatiques futures établies à partir de différents modèles climatiques régionaux (MCR) pour l'Ouganda qui ont été utilisées (voir Tableau 2). Ces simulations sont issues du CORDEX pour la région Afrique qui fournit des données quotidiennes à une résolution spatiale de 0.44° (environ 50 km).

Pour nos analyses, ce sont les distributions moyennées sur 4 mois des températures minimales, maximales, d'humidité et les précipitations cumulées pour la période 2036-2065 qui ont été utilisées, selon les scénarios d'émission RCP4.5 et RCP 8.5. Ces derniers représentent les scénarios les plus plausibles au regard des émissions actuelles et correspondent à un scénario de stabilisation moyen (RCP4.5) et un scénario d'émissions très élevées (RCP8.5). Les changements projetés se rapportent à la période de référence de 1975-2004. Ces données ont été fournies par le Centre d'Étude et Simulation du Climat à l'Échelle Régionale (ESCER) de l'Université du Québec à Montréal.



**Tableau 2.** – Description des simulations de climat futur utilisées pour l’objectif 2

Modèle	No	Pilote	RCP	Variables	Résolution spatiale	Résolution temporelle	Période
CCLM-4-8-17	1	CNRM-CERFACS- CNRM-CM5	4.5 et 8.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Précipitations</li> <li>• Température minimale</li> <li>• Température maximale</li> <li>• Humidité spécifique</li> </ul>	0.44°	Quotidienne	2035-2064
	2	ICHEC-EC_EARTH					
HIRHAM5-v2	3	ICHEC-EC-EARTH					
RCA4-v1	4	CCCma-CanESM2					
	5	CNRM-CERFACS- CNRM-CM5					
	6	CSIRO-QCCCE- CSIRO-Mk3-6-0					
	7	ICHEC-EC-EARTH					
	8	IPSL-IPSL-CM5A-MR					
	9	MIROC-MIROC5					
	10	MOHC-HadGEM2-ES					
	11	MPI-M-MPI-ESM-LR					
	12	NCC-NorESM1-M					
	13	NOAA-GFDL-GFDL- ESM2M					
RACMO22T	14	ICHEC-EC-EARTH					

## 4.4 Données interventionnelles

Le ministère de la Santé ougandais a lancé en 1995 un programme national de lutte contre le paludisme (Malaria control program, MCP) pour diriger et guider la mise en œuvre quotidienne de la stratégie nationale de lutte contre le paludisme. L'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide et la pulvérisation intradomiciliaire (PID) sont les deux approches principales de la lutte contre les vecteurs du paludisme en Ouganda [160]. Une première campagne de distribution gratuite et universelle de MILD a été lancée en 2013-14, visant la provision d'une MILD pour 2 habitants pour au moins 90 % des ménages [161]. Elle a été suivie d'une deuxième campagne universelle en 2017/2018, qui a abouti à la distribution de 26,5 millions de moustiquaires, atteignant une couverture de 95 % [162]. Pour ce qui est de la PID, l'Ouganda mène des campagnes sporadiques et de petites envergures depuis les années 60 [160]. En 2006, le pays a élargi la couverture de distribution aux zones à fort potentiel épidémique [160]. La PID est aujourd'hui utilisée en complément des MILD, selon une approche de gestion intégrée des vecteurs.

**O1a** : Lors du recrutement des individus de la cohorte, chaque participant et leurs parents / tuteurs recevaient une moustiquaire imprégnée d'insecticide longue durée (MILD) [158]. Au cours des visites de routine et de cliniques (visites non planifiées) l'adhésion autorapportée aux MILD a été enregistrée (l'enfant a-t-il dormi sous une MILD la veille) [158]. Notons que la période de suivi de la cohorte (2011-2017) entoure une période d'expansion majeure des interventions de lutte contre le paludisme en Ouganda, durant laquelle la première distribution universelle de MILD a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> et 30 novembre 2013 dans chacun des trois sites (Walukuba, Nagongera, Kihhihi). L'utilisation des MILD n'a cependant pas été considérée dans l'O1a, car le taux d'utilisation autodéclarée était supérieur à 99% dans chaque sous-comté.

Les interventions considérées dans cet objectif se limitent à la PID réalisée à Nagongera, selon quatre séries de pulvérisations exécutées entre décembre 2014 et juin 2016 [163]. La durée de protection conférée par la PID a été définie à partir des résultats d'une autre étude réalisée sur cette cohorte [164] soit 24, 21, 32 et 44 semaines pour les séries 1 à 4 respectivement. Une variable de type facteur a ainsi été créée pour décrire les différentes phases de la PID : pas de

pulvérisation (phase de référence), phase 1 (date de début de la série 1 + 24 semaines), phase 2 (date de début de la série 2 + 21 semaines), phase 3 (date de début de la série 3 + 32 semaines), phase 4 (date du début de la série 4 + 44 semaines) et phase 5 (période post phase 4).

**O1b** : Chacun des six districts analysés (Mubende, Tororo, Jinja, Kwanja (anciennement Apac), Kanungu, and Rukiga (anciennement Kabale)) a reçu des MILD entre novembre 2013 et mai 2014, puis entre février et novembre 2017. Une période de deux ans suivant le mois de distribution des MILD a été considérée pour évaluer leur effet.

Kwanja et Tororo sont les seuls districts à avoir reçu respectivement 11 et 6 séries de PID, au cours de la période à l'étude 2010-2018. Nous avons considéré la couverture de la PID à partir du mois suivant la distribution (exemple à partir d'avril si l'application avait débuté en mars) jusqu'à l'efficacité résiduelle de la dernière série de pulvérisation. L'efficacité résiduelle avait été déterminée par une autre étude réalisée avec les données UMSP [165].

Une description des interventions, leur date de distribution et leur période de couverture pour chacun des objectifs est fournie au tableau 3.

**Tableau 3.** – Description des interventions par objectif

Objectif	Intervention	Région	Date de provision de l'intervention	Période considérée pour la couverture de l'intervention
O1a	PID	Nagongera	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Série 1 : décembre 2014</li> <li>• Série 2 : juin 2015</li> <li>• Série 3 : novembre 2015</li> <li>• Série 4 : juin 2016</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Série 1 : décembre 2014 à mai 2015</li> <li>• Série 2 : juin 2015 à octobre 2015</li> <li>• Série 3 : novembre 2015 à mai 2016</li> <li>• Série 4 : juin 2016 à mars 2017</li> </ul>
	MILD	Nagongera, Walukuba, Kihihi	Distribution à l'enrôlement	
O1b	MILD	Aduku Kamwezi Kihihi	Première campagne universelle : novembre 2013	Décembre 2013 à novembre 2015
		Kasambya Nagongera Walukuba	Première campagne universelle : mai 2014	Juin 2014 à mai 2016
		Aduku	Seconde campagne universelle : février 2017	Mars 2017 à décembre 2018
		Nagongera, Walukuba	Seconde campagne universelle : mai 2017	Juin 2017 à décembre 2018
		Kihihi, Kamwezi	Seconde campagne universelle : juin 2017	Juillet 2017 à décembre 2018
		Kasambya	Seconde campagne universelle : novembre 2017	Décembre 2017 à décembre 2018
	PID	Aduku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 séries continues : mars 2010 à septembre 2014</li> <li>• 1 série : mai 2017</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avril 2010 à septembre 2014</li> <li>• Juin 2017 à décembre 2018</li> </ul>
		Nagongera	6 séries continues : décembre 2014 à juillet 2018	Janvier 2015 à décembre 2018

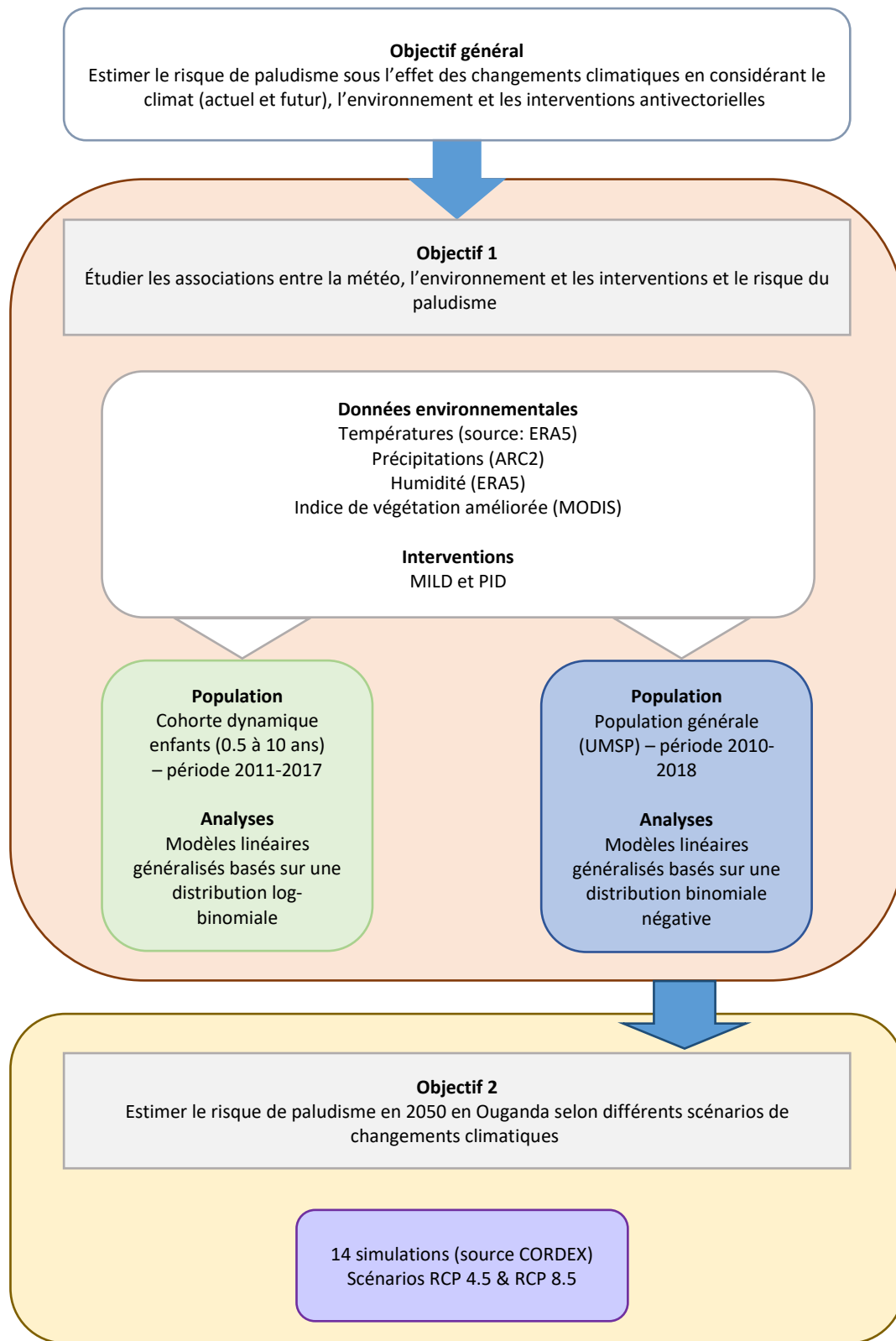
## 4.5 Description succincte des analyses statistiques

**O1a** : Pour analyser les associations entre l'environnement, les interventions de contrôle vectoriel et le risque de positivité au paludisme lors des visites des enfants ougandais, nous avons utilisé des modèles mixtes linéaires généralisés : un par sous-comté et un regroupant les trois sous-comtés. Les modèles sont basés sur une distribution log-binomiale et tiennent compte des mesures répétées par individu et du regroupement par ménage. Des fonctions « splines » sont utilisées pour tenir compte de la non-linéarité des relations entre les variables environnementales et le paludisme. La validité des modèles a été vérifiée à partir des diagnostics résiduels DHARMA pour les modèles hiérarchiques [166].

**O1b** : Pour analyser les associations entre l'environnement, les interventions de contrôle vectoriel et l'incidence du paludisme dans la population générale ougandaise, nous avons utilisé des modèles linéaires généralisés basés sur une distribution binomiale négative. Des modèles ont été établis pour chacun des sites et un combinant les six sites (modèle poolé), avec un effet fixe pour la variable de site. Un modèle poolé avec interactions entre variables environnementales et interventions a également été exploré. Le nombre de visites par site a été utilisé comme « *offset* » des modèles. Des fonctions « *splines* » sont utilisées pour tenir compte de la non-linéarité des relations entre les variables environnementales et le paludisme. La validité des modèles a été vérifiée à partir des diagnostics des résidus incluant l'analyse de déviance résiduelle, de densité résiduelle, des résidus de Pearson et du Q-Q plot.

**O2** : Pour estimer le risque futur de paludisme en Ouganda, nous avons utilisé les associations établies à l'objectif 1b à partir des poolés, avec et sans interactions entre variable environnementales et interventions. Des fonctions « splines » sont utilisées pour tenir compte de la non-linéarité des relations entre l'environnement et le paludisme. Nous avons estimé le nombre de cas hebdomadaire du paludisme pour chacune des simulations climatiques (n=14) pour la période historique (1975-2004) et la période future (2035-2064). Les nombres de cas annuels de paludisme pour chacun des périodes ont ensuite été calculés à partir de la somme des cas hebdomadaires.

Une description schématisée de la thèse est fournie en figure 1.



**Figure 1.** – Schéma synthèse de la thèse

## **4.6 Approbation éthique**

Le présent travail doctoral est constitué d'analyses secondaires pour lequel une approbation éthique a été obtenue du Comité d'éthique de la recherche en santé de l'Université de Montréal (Numéro de projet : 2019-843: CERSES-19-113-D).

## **Chapitre 5 – Association entre l’environnement, les interventions et le risque de paludisme**

Ce chapitre aborde le premier objectif spécifique de la thèse qui est d’étudier les associations entre l’environnement (c.-à-d. précipitation, températures, humidité, végétation), les interventions de contrôle vectoriel (PID et MILD) et le risque de paludisme.

Ce chapitre se présente sous la forme de deux articles de recherche, dont le premier analyse les données d’une cohorte d’enfants de trois sous-régions d’Ouganda et le second, les données de surveillance passive de paludisme dans la population générales, issues d’établissement de santé de 6 sous-régions d’Ouganda.



## 5.1 Article 1: The influence of the environment and indoor spraying on malaria risk in a cohort of children in Uganda<sup>3</sup>

**Statut de la publication** : Le manuscrit a été publié dans Scientific Reports en avril 2021. Il est en libre accès et peut être cité comme suit :

Sadoine, M. L., Smargiassi, A., Liu, Y., Gachon, P., Dueymes, G., Dorsey, G., ... & Zinszer, K. (2022). The influence of the environment and indoor residual spraying on malaria risk in a cohort of children in Uganda. *Scientific Reports*, 12(1), 11537

### Auteurs

Margaux L. Sadoine<sup>1</sup>, Audrey Smargiassi<sup>1</sup>, Ying Liu<sup>1</sup>, Philippe Gachon<sup>2</sup>, Guillaume Dueymes<sup>2</sup>, Grant Dorsey<sup>3</sup>, Michel Fournier<sup>4</sup>, Joaniter I Nankabirwa<sup>5,6</sup>, John Rek<sup>5</sup>, and Kate Zinszer<sup>1</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> School of Public Health, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; Public Health Research Center, Université de Montréal

<sup>2</sup> ESCER (Étude et Simulation du Climat à l'Échelle Régionale) centre, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada.

<sup>3</sup> University of California San Francisco, San Francisco, United States.

<sup>4</sup> Montreal Regional Department of Public Health, Québec, Canada.

<sup>5</sup> Infectious Disease Research Collaboration, Kampala, Uganda.

<sup>6</sup> Department of Medicine, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda.

---

<sup>3</sup> Une demande de correction sera envoyée à la revue afin de de corriger les termes « marginal effects » pour « predictive margins »

### 5.1.1 Abstract

Studies have estimated the impact of the environment on malaria incidence although few have explored the differential impact due to malaria control interventions. Therefore, the objective of the study was to evaluate the effect of indoor residual spraying (IRS) on the relationship between malaria and environment (i.e. rainfall, temperatures, humidity, and vegetation) using data from a dynamic cohort of children from three sub-counties in Uganda. Environmental variables were extracted from remote sensing sources and averaged over different time periods. General linear mixed models were constructed for each sub-counties based on a log-binomial distribution. The influence of IRS was analysed by comparing predictive margins of environment in models adjusted and unadjusted for IRS.

Great regional variability in the shape (linear and non-linear), direction, and magnitude of environmental associations with malaria risk were observed between sub-counties. IRS was significantly associated with malaria risk reduction (risk ratios vary from RR=0.03, CI 95% [0.03 - 0.08] to RR=0.35, CI95% [0.28 - 0.42]). Model adjustment for this intervention changed the magnitude and/or direction of environment-malaria associations, suggesting an interaction effect. This study evaluated the potential influence of IRS in the malaria-environment association and highlighted the necessity to control for interventions when they are performed to properly estimate the environmental influence on malaria. Local models are more informative to guide intervention program compared to national models.

### 5.1.2 Introduction

Uganda is one of six countries accounting for half of the global malaria cases, with more than 14 million cases confirmed in 2020 [1]. The disease is endemic in 95% of the country and accounts for a significant portion of the disease burden with 27-34% of outpatient visits and 19-30% of hospitalizations due to malaria [2]. Malaria control in Uganda is oriented in indoor residual spraying (IRS) program targeting epidemic-prone areas since 2006, and nationwide campaigns have been conducted in 2013–2014 and 2017–2018, aiming to achieve universal ITN coverage. By 2018-2019, 83% of households owned at least one insecticide-treated net and 74% of households in districts targeted by indoor residual spraying measures had received the intervention [3]. Following the sustained malaria control efforts, there has been evidence of a significant decrease in malaria burden over the last decade, with a reduction of nearly 1.5 million cases between 2017 and 2018 [4].

While the main determinants of malaria risk are known, there is a large temporal and spatial (intra- and inter-regional) variability in the influence of these factors that requires in-depth analyses at sub-national scales to orient interventions. Indeed, patterns of association between malaria and weather rely on geographic and climatic context [5], as the effectiveness of vector control interventions [6, 7]. A few studies have demonstrated that adherence to certain interventions depends on environmental conditions, for example, high temperatures negatively influence the use of long-lasting insecticidal nets (LLINs)[8, 9], while increase rainfall positively influence net use through perceived malaria risk associated to mosquito abundance [10]. Additionally, it is possible that control interventions may impact the influence of the environment on malaria, which has been highlighted in only two studies [11, 12]. Chaves and al. [11] showed a reduction of between 30 to 80% of the average effect of temperatures on malaria prevalence for *P.falciparum* and *P.vivax* following a mass distribution campaign of insecticide-treated mosquito nets, while Carrasco-Escobar and al. [12] showed a time-varying change in slope in the dose-response association between environmental factors and malaria prevalence after community interventions.

The analysis of the effect of interaction between environment and interventions, as well as their joint effect on malaria, are therefore, often not considered in the literature [13].

The majority of studies that have analyzed meteorological factors and malaria risk averaged the environmental and/or meteorological measures over a one week or one month period, with or without lags. Lags or delays are typically investigated up to 12 weeks for weekly data and up to 12 months for monthly data and most studies showed a lag period of between 7 to 12 weeks for temperature and 8 to 12 weeks for precipitation [14]. However, the use of weekly or monthly lagged environmental covariates does not allow for the timeframe necessary to account for the cumulative effects of environmental covariates [15]. Malaria symptom onset is a result of several processes including the developmental period of the mosquito and parasite within the mosquito, and the incubation period of parasites within the human body. Averaging climatic factors over several months may be necessary to account for these biological mechanisms and has been used to analyse mosquito density [16-18], but rarely for symptomatic cases of malaria [19, 20].

An often important and overlooked aspect of environmental and meteorological measures and malaria risk is non-linearity. There are optimal and sub-optimal temperature, precipitation, and humidity thresholds for the development of mosquitoes and parasites [21, 22]. Not considering the non-linear trend of malaria risk factor can result in biased estimates of association, leading to inaccurate projections [5].

Therefore, in this study, the joint effects of IRS and different environmental factors averaged over different time periods were examined in a cohort of Ugandan children. The nonlinear relationships between environmental factors and malaria incidence were explored and comparisons between the average periods of 20 days to 120 days and the weekly and bi-weekly averages lagged up to 16 weeks were made. A comparison between the results of a pooled model and regional models was also conducted.

### **5.1.3 Methods**

#### **5.1.3.1 Study site and population**

This study is based on data collected from a prospective cohort of children from three sub-counties in Uganda, that were chosen to represent various transmission settings. Walukuba is a peri-urban area in South Central Uganda with a low malaria transmission intensity; Kihhihi is a

predominantly rural area in southwestern Uganda with moderate malaria transmission; and Nagongera is a predominantly rural area in southeastern Uganda with very high transmission intensity [23]. Transmission in all these areas is perennial, with two annual peaks following the rainy seasons (March to May and August to October).

Details on participants selection have been described elsewhere [23]. Briefly, all eligible children aged 0.5–10 y and their primary caregiver were enrolled in August-September 2011 from 300 households (100 per site) randomly selected from enumeration surveys conducted in the three sub-counties. Recruitment was dynamic such that all newly eligible children were enrolled during follow-up. Children from 31 randomly selected additional households were enrolled between August and October 2013 to replace households in which all study participants had been withdrawn and were followed using the same procedures described above.

Written informed consent was provided by parents/guardians. At enrolment, study participants were given a long-lasting insecticide net (LLIN) and underwent a standardized evaluation including a history, physical examination, and collection of blood for hemoglobin. Cohort participants received no incentives to participate other than receiving all medical care free of charge at designated study clinics open every day and were reimbursed for clinic travel expenses. Participants were invited for routine visits to the study clinic every 3 months, with the frequency of routine visits increasing to every 30 days from December 2014. Parents or guardians were encouraged to bring their children to the clinic any time they were ill and participants who required inpatient care were referred to the local district hospital. At each of these visits, blood was obtained by pricking the finger for a thick blood smear. Episodes of malaria were diagnosed by the detection of asexual parasites via microscopy with the presence of fever within the past 24 h or an elevated temperature ( $\geq 38.0$  °C tympanic). Study participants were withdrawn from the study for (a) permanent move out of the sub-county, (b) inability to be located for >4 months, (c) withdrawal of informed consent, (d) inability to comply with the study schedule and procedures, or (e) reaching 11 y of age. Flow diagram of participants included in the analyses can be found in ClinEpiDB repository at [https://clinepidb.org/ce/app/record/dataset/DS\\_0ad509829e](https://clinepidb.org/ce/app/record/dataset/DS_0ad509829e).

### **5.1.3.2 Malaria control interventions**

Every study participant was provided a LLIN at enrolment. LLIN use was captured during each clinic visit and defined as whether the participant reported sleeping under an LLIN the previous night.

Indoor residual spraying (IRS) program has been carried out in high-transmission areas since 2006. Concerning our study sites, Walukuba sub-county did not receive IRS and Kihhi sub-county received a single round of IRS using the pyrethroid lambda-cyhalothrin in February–March 2007, over 4 years before the launch of the cohort, which was therefore not considered in our analysis. IRS was introduced for the first time in Nagongera sub-county in December 2014. Four rounds of spraying were delivered during the study period: December 2014 - February 2015 (phase 1), June - July 2015 (phase 2), November - December 2015 (phase 3) and June - July 2016 (phase 4). The first three rounds were administered using the carbamate bendiocarb, and the last one using the organophosphate Actellic CS. As determined by a previous study [24] significant resurgences of incidence began at week 24 for IRS 1, week 32 for IRS 3, and week 44 for IRS 4, but none was detected after round 2. This information was used in this current study to create a factor type variable, using the start date of each spraying round as the starting point of each phase: no spraying, phase 1 (from IRS round 1 starting date to 24 weeks after), phase 2 (from IRS round 2 to IRS round 3), phase 3 (from IRS round 3 to 32 weeks after), phase 4 (from IRS round 4 to 44 weeks after), phase 5 (beyond the changepoint of round 4). The “no spraying” phase was defined as the reference for statistical analysis.

### **5.1.3.3 Environmental data**

Environmental variables were extracted from remote sensing sources. Daily precipitation (mm/day) for Uganda during 1989-2020 at 0.1° spatial resolution were obtained from The Africa Rainfall Climatology Version 2 (ARC2) [25]. Daily maximum and minimum temperature datasets at 0.25° x 0.25° spatial resolution from years 1979-2018 and the hourly near-surface specific humidity dataset for Uganda during 1979-2018 at 0.5° x 0.5° spatial resolution were obtained from reanalysis product—the European Centre for Medium-Range Weather Forecasts (ECMWF) Reanalysis 5 (ERA5). These datasets were produced by applying the WATCH Forcing Data methodology to the surface meteorological variables from the ERA5 reanalysis, and correspond

to bias-corrected reconstruction of near-surface data downgraded at a resolution of around 0.5° [26]. The gridded hourly datasets were further aggregated into daily averages.

The 16-day Enhanced Vegetation Index (EVI) dataset with a spatial resolution of 0.05 x 0.05° for Uganda was extracted from the Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer vegetation indices products (MOD13A1)[27]. This dataset was available from the U.S. Geological Survey (USGS: <https://modis.gsfc.nasa.gov/data/>). The EVI imagery products collected between January 1 to January 16 and June 10 to June 26 of each year from 2010 to and 2020 were downloaded to represent the vegetation coverage for the dry and rainy seasons, respectively.

Daily weather variables data were produced for the three sub-counties of interest by averaging data from parishes within the sub-counties; there were 3, 14 and 7 parishes in Walukuba, Kihhi, and Nagongera, respectively. Daily temperatures (mean, minimum and maximum) and humidity were then averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days prior to each clinic visit of each individual. Cumulative rainfall (mm) for the same time periods were created. Two other averaging periods for these variables were also produced for 7 and 14 days and lagged by one week up to 16 weeks, to perform sensitivity analyzes by comparing lags to averaging periods.

#### **5.1.3.4 Statistical analysis**

The first step of analysing the association between environmental covariates, IRS, and the risk of malaria positivity during multiple visits of children consisted in investigating the shape of the relationship between meteorological variables averaged for each period and malaria risk through bivariate analysis. Non-linear relationships were subsequently considered in multivariable models using natural cubic splines. Spearman correlation analysis was conducted to examine correlation between weather variables. Mean temperatures presented relatively high correlations with maximum temperatures (> 0.7) and minimum temperatures (> 0.5). It was therefore chosen to only consider maximum and minimum temperatures in the subsequent analyzes.

Generalized linear mixed models (GLMMs) were created to analyze the risk of malaria in the three sub-counties combined (pooled model) and in each sub-county separately. The models were based on a log-binomial distribution and accounted for repeated measures and clustering by household with random effects. Multivariable models included the environmental variables

(maximum and minimum temperatures, rainfall, humidity, and EVI) with the same averaging period or lag for each of the environmental variables for a specific model, vector control interventions (IRS – no spraying, phase 1 to 5), age at visit, sex, housing type (traditional vs modern – traditional houses are characterized by thatched roofs, mud walls and open eaves while, modern houses have metal roofs, brick or concrete walls and closed eaves), household wealth index (poorer, middle, less poor – the wealth index was developed in a previous study [28] based on principal component analysis of various households assets of this population), and the number of persons living in the house. The number of meat meals per week was also included as a previous study in this cohort showed that protein-energy malnutrition was associated with a higher incidence of clinical malaria [29]. In the pooled model, sub-counties were included as fixed effect given the small number of sub-counties and the absence of regional predictors. Variables included in GLMMs are also described in Supplementary Table S1.

Environmental variables (except EVI) were scaled from 0 to 1, where 0 corresponds to the minimum observed value and 1 to the maximum. This standardization was done to obtain comparable estimates of the coefficients and to avoid convergence problems. Therefore, coefficients represent the risk ratios of malaria for a given change in meteorological variable from its minimum to its maximum value. In model outputs only coefficients for linear predictors were presented. The percent change in malaria risk between the 25<sup>th</sup> and the 50<sup>th</sup> percentile, and between the 50<sup>th</sup> and the 100<sup>th</sup> percentile were presented for non-linear predictors.

Model selection was based on the Akaike Information Criterion (AIC)[30], by considering the smallest AIC to identify the best models, as well as the difference ( $\Delta i$ ) between the AICs of each of the models and the minimum AIC found for the set of models compared. Values of  $\Delta i$  higher than 7 indicate models that have poor fit relative to the best model, whereas values less than 2 indicate models that are equivalent to the minimum AIC model [31].

Model fit assessment was based on DHARMA residual diagnostics for hierarchical models. A comparison between the pooled models controlling (with IRS) and not controlling (without IRS) for residual spraying was also conducted to evaluate the influence of IRS on the malaria-environment relationship. To this end, the change in the predictive margins at the mean of the



environmental variables was analyzed and the percentage difference between the maximum risk for a given environmental variable in the model without IRS and the maximum risk of this variable in the model with IRS was calculated. The same comparison was made for Nagongera models with and without IRS. The analyses were performed using R Studio version 3.6.3 (<https://www.r-project.org/>). Predictive margins at the mean were produced with the *effect* package [32] which allowed predictor effect plots based on 50 points covering the observed range of values of the focal predictor (i.e. a given environmental variable), while the other predictors are kept constant at their mean value [33]. The *mgcv* package [34] was used to analyze nonlinear relationships.

Ethical approval for the cohort study was granted by the Makerere University School of Medicine Research and Ethics Committee, the Uganda National Council for Science and Technology (UNCST), the London School of Hygiene & Tropical Medicine Ethics Committee, the Durham University School of Biological and Biomedical Sciences Ethics Committee, the University of California, San Francisco Committee on Human Research and The University of Pennsylvania. Written informed consent to participate in the study was obtained from all study participants (or their designate). The cohort study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki, UNCST National Guidelines for Research involving Humans as Research Participants, National and International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human as participants, the Belmont Report, and the European Convention on Human Rights and Biomedicine. The present study used secondary data from the cohort study, obtained ethical approval from the School of Public Health of the Université de Montréal Ethics Committee, and complies with to the Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans.

## **5.1.4 Results**

### **5.1.4.1 Descriptive results**

A total of 1,090 children from 331 total households were followed between July 2011 and July 2017 (Table 1). The mean duration of follow-up was 3.3 years, with an average of 35 total visits and 5 malaria episodes per child. The proportion of malaria episodes represented 17% of the total visits. Households had an average of 6.55 individuals and 540 participants (49.5%) were female.

Nagongera experienced more precipitation with an average of 86 mm of cumulative precipitation over 20 days and up to 519 mm over 120 days, compared to 73 mm and 436 mm over 20 days and 120 days respectively in Kihhi; 77.5 mm and 458 mm over 20 days and 120 days respectively in Walukuba (Supplementary Table S2). Walukuba had higher minimum temperatures (20-day average: 19.5°C, range: 17.9°C-21.7°C), while maximum temperatures were higher in Nagongera (20-day average: 29° C, range: 26.7°C -33.9°C) (Supplementary Table S2).

For LLINs, self reported use was >99% in every sub-county during follow up for all three sites (Supplementary Fig. S1). LLIN use was therefore not considered in the models as there was no variation in the response. The proportions of households sprayed in Nagongera were 96.9%, 95.6%, 96.8% proportion of households sprayed respectively (data not available for the phase 4).

#### **5.1.4.2 Bivariate analysis**

Analysis of the bivariate relationships between malaria and meteorological variables for the clustered sub-counties showed nonlinear relationships for cumulative precipitation and humidity averaged between 20 to 120 days. Nonlinear trends were also observed for maximum temperatures, most apparent at a 120-days average (Supplementary Fig. S2). Analysis by subcounty showed greater variations between subcounties and between different averaging periods for the same subcounty (Figures S3-S5).

#### **5.1.4.3 Multivariable analysis for pooled and sub-counties models**

Pooled models with meteorological variables averaged over 1 or 2 weeks, lag up to 16 weeks, showed higher AIC than pooled models with unlagged environmental variables averaged between 20 and 120 days (Supplementary Tables S3-S5). The lowest AIC for lagged environmental variables was obtained at 13 weeks for a 7-days average and 16 weeks for a 14-days average. However, among all pooled multivariate models (lagged and unlagged environmental variables), the smallest AIC was obtained for the meteorological variables unlagged, averaged over a 90-days period for the pooled model. For models at each subcounty, the smallest AIC was obtained for the meteorological variables averaged over a 120-days period for Walukuba, over a 90-days period for Nagongera, and over a 20-days period for Kihhi (Supplementary Table S3).

Comparing the predictive margins of environmental variables on malaria at each subcounty, large variations in the direction and shape of the relationships were observed between regions (Figure 1). Linear trends were observed for all environmental variables in Walukuba, for rainfall, humidity and EVI in Kihhi, for maximum and minimum temperatures and EVI in Nagongera. Coefficients of environmental variables with linear trends are presented in Table 2-5. Malaria risks significantly increased with the increase in rainfall in Walukuba (RR = 13.59, 95% CI [4.25 – 43.50]) with the increase in EVI (RR = 12.80, 95% CI [4.71 – 34.81]) and humidity in Kihhi (RR = 5.36, 95% CI [3.31 – 8.67]) (Table 2-4). An increase in minimum temperatures and rainfall were significantly associated with risk reduction in Walukuba and Kihhi, respectively (RR = 0.13, 95% CI [0.02 – 0.67]; RR = 0.08, 95% CI [0.05 – 0.12]).

Non-linear relationships were observed for precipitation and humidity in Nagongera (Figure 1). Percentage change in risk between percentiles for nonlinear variable are presented in Table 6. As an example, an increase from 246 mm to 355 mm in cumulative rainfall over 90 days resulted in a 48.1% increase in malaria risk, and a 57% decrease in risk between 457.5 mm and 737 mm (Table 6). Minimum and maximum temperatures at Kihhi also exhibited nonlinear trends (Figure 1 and Table 6). The magnitudes of environmental influences were higher in Kihhi compared to other sub-counties and lowest in Walukuba (Figure 1).

Comparison of the predictive margins of meteorological variables for the pooled model with and without IRS showed a reduction in the magnitude of the effect of all variables when considering IRS, with a greater reduction for humidity (-37.2%) and EVI (-29.6%) (Figure 2 and Supplementary Table S6). The influence of minimum temperature changed direction in the model controlling for IRS, compared to the model without IRS. The same comparison was done for Nagongera (the only sub-county to have received IRS during the study period) and results showed a change in the direction of the influence of minimum temperatures and vegetation on malaria (Figure 3). In Nagongera model not controlling for IRS, minimum temperatures significantly decreased the risk of malaria (RR = 0.01, 95% CI [0.01 – 0.02]) and EVI significantly increased the risk of malaria (RR = 15.99, 95% CI [7.10 – 36.01]). When controlling for IRS, these associations were in opposite directions (increased risk associated with an increase in minimum temperature and decreased risk associated with an increase in EVI) and they also lost their statistical significance (Figure 3 and

Table 2). The maximum effect of humidity, rainfall, and maximum temperature were reduced by 43.8%, 20.2% and 23.6% respectively, when controlling for IRS (Supplementary Table S6).

Regarding interventions in Nagongera, each round of spraying was significantly associated with risk reduction (risk ratios vary from RR=0.03, CI 95% [0.03 - 0.08] to RR=0.35, CI 95% [0.28 - 0.42]), with the biggest reduction observed during the third round of spraying (Table 2). Phase 5 was marked by a slight increase in risk (Table 2).

Results of the models' diagnosis are presented in Supplementary figure S10 to S13. Diagnosis showed no evidence of overdispersion in the residuals of the pooled and individual sub-county models.

### **5.1.5 Discussion**

The results demonstrated that there is important regional variability in the shape (linear and non-linear), direction, and magnitude of environmental associations with malaria risk in Uganda. The results have also shown that in the context of a stable and perennial transmission setting, IRS was effective in reducing malaria risk and adjusting models for IRS modifies the magnitude of environmental effects.

Malaria transmission is characterized by complex and sometimes non-linear relationships with its determinants. The development and survival of mosquitoes depend on optimal thresholds of temperatures and precipitation [35, 36], which has been shown both experimentally and epidemiologically, and underscores the importance of considering these thresholds. Historically, studies have tended to overlook this aspect, although there has been an increase in the use of distributed lag non-linear models (DLNMs)[37]. Exploring non-linear associations between the environment and malaria can reveal important information about malaria epidemiology and ultimately, aid in planning and optimizing control measures. For example, IRS has been demonstrated to be more effective if conducted early in the transmission cycle and during high transmission years [7], which could suggest that the effectiveness of interventions may depend on the level of intensity of environmental variables. Specifically, high humidity levels have been shown to play a major role in the long-term residual effectiveness of indoor spraying [38]. Other

studies have demonstrated that temperatures variations can affect both mosquito physiology [39, 40] and the toxicity of chemicals used for malaria control (i.e. IRS, ITNs and LLINs) [41, 42].

The variations in environmental associations with malaria are often observed between regions, due to differing contexts as well as methodological differences between studies [5, 14, 43]. The results of the present study have shown that the time periods for considering the influence of environmental variables vary by region, such as the magnitude and the direction of environmental effects.

The need for local models has been demonstrated by other studies [44-46]. Risk factors not only differ between regions but also at a smaller scale, on relatively short distances [46]. Local conditions are the main drivers of malaria transmission [47] and include, among others, vector population characteristics, biophysical environment, and seasonality [44]. High-resolution analysis of local variations of malaria risk in endemic and epidemic regions may be more informative to guide control programs.

Lagged environmental variables did not necessarily provide better statistical models in terms of model fit compared to averaging periods. This may suggest that long averaging periods could be suitable to capture both the different stages of the transmission cycle and the environmental mechanisms that influence the different stages. For example, the influence of precipitation may need to be analyzed over long periods given the time required for water to accumulate in breeding sites and its influence that can persist for up to several weeks [14]. Some studies have investigated the effect of longer lag lengths to analyze exposure effects over time [43] and found up to 20-28 weeks lag of the association between malaria and precipitation [14]. In our analysis, long averaging periods for environmental effects were identified for Walukuba and Nagongera (120 days and 90 days, respectively). Other studies [20, 48] in Uganda have reported significant associations for long periods such as precipitation averaged over 4 months, as well as surface temperatures averaged over 2-months with variable temporal associations according to transmission setting.

Findings from this study also have shown the effectiveness of IRS, which has been supported by several other studies [24, 49-54], and recent work by our group demonstrated the critical role of

continuous spraying in achieving global malaria targets [55]. Interestingly, when comparing pooled models not controlling and controlling for IRS, the influence of all environmental variables on malaria risk were attenuated in the latter. For the Nagongera model with IRS, the influence of minimum temperature and EVI were in the opposite direction to those of the Nagongera model without IRS, while the other variables (rainfall, humidity, maximum temperatures) were attenuated. The difference in estimates between models with and without IRS indicates a certain level of residual confounding, and the association between environment and malaria would be inaccurate or overestimated if IRS was not properly captured. It could also suggest an interaction effect between environment and interventions. This would imply that the influence of the environment on malaria risk could be modulated by the IRS and/or that the influence of the IRS varies according to the intensity of the environmental variables. Disregarding the interaction of two variables would lead to an incomplete conclusion of their influence, as it would be solely based on their main effects. Therefore, the results of our study should be interpreted with caution.

This study has several limitations. First, the influence of weather was studied using the same period for averaging each meteorological variable in each model. This type of assumption limits the consideration of the different biological mechanisms as the time between the onset of the disease and the weather varies according to the type of meteorological variable [56]. For example, longer times periods can be expected for precipitation than for temperatures due to the time required for rainwater to accumulate and supply breeding sites [57]. Fixed lags also limit the plausibility of associations at the population level and may lead to inconsistent results between study sites [58]. Analysing the patterns of associations individually between environmental variables and malaria would be an improvement to correct for potential biases. Secondly, the independent impact of LLINs could not be estimated, as all participants reported sleeping under a mosquito net throughout the study period. Self-report measurement of net use is often biased in favour of greater use than actual use and a very recent study from this cohort showed that non-adherence was high among both children (<5 years) and school-aged children (5–17 years) when adherence was assessed at the home rather than at the clinic [9]. This implies that the variation in use was not properly captured and that LLIN may represent an important residual

confounder [59, 60]. Having data on LLIN hung inside houses could be used as a proxy of LLIN usage, but they are rarely available due to the difficulty of collecting such information. Finally, although the data are from various transmission settings, they are limited to three regions and a young population, which limits the generalizability of the results. Using data from several regions would provide a better picture of the characteristics that distinguish the regions or make them comparable.

### **5.1.6 Conclusion**

Significant progress has been made in the fight against malaria and improved knowledge of the determinants of the infection and their dynamics have been key to malaria control progress. This study is one of the few to have considered the joint effects of vector interventions and multiple environmental factors, as well as the potential influence of IRS on the malaria-environment relationship. Results showed a great variability in the environment-malaria association according to various transmission settings. Indoor residual spraying was effective in reducing the burden of malaria in high transmission intensity areas and model adjustment for this intervention changed the magnitude or direction of environmental associations with malaria. Therefore, when interventions against malaria have been conducted, it is important to appropriately consider it in statistical analyses to avoid incorrect estimates of the environmental influence. Further research should explore the possibility of using averaging periods with distinct pattern for each environmental variables instead of lags and consider building local models versus national models.

### **5.1.7 Conflicts of Interest**

The authors declare they have nothing to disclose.

### **5.1.8 Funding**

Funding for the cohort studies was provided by the National Institutes of Health as part of the International Centers of Excellence in Malaria Research (ICEMR) program (U19AI089674). JIN is supported by the Fogarty International Center (Emerging Global Leader Award grant number K43TW010365).

### 5.1.9 Author contributions

G.D. conceived the cohort study. J.I.N. and J.R. supported data collection. P.G. and G.D. provided remote sensing data. Y.L. treated remote sensing data. M.L.S. analyzed data with support by M.F. and Y.L. M.L.S. drafted the manuscript. A.S., K.Z., P.G., M.F., G.D., J.I.N. and J.R. revised and have made important comments to the manuscript. All authors read and approved the final manuscript

### 5.1.10 Data availability

Cohort data are available in ClinEpiDB repository at [https://clinepidb.org/ce/app/record/dataset/DS\\_0ad509829e](https://clinepidb.org/ce/app/record/dataset/DS_0ad509829e). Environmental data were accessed through MODIS (<https://modis.gsfc.nasa.gov/data/>) and Copernicus (<https://climate.copernicus.eu/>).

### 5.1.11 References

1. World Health Organization. World malaria report 2021. 2021.
2. USAID. President's Malaria Initiative FY 2019 - Uganda Malaria Operational Plan. 2019.
3. Uganda National Malaria Control Division (NMCD), Uganda Bureau of Statistics (UBOS), and ICF. Malaria Indicator Survey 2018-2019. Kampala, Uganda, and Rockville, Maryland, USA: NMCD, UBOS, and ICF: 2020.
4. World health organization. World Malaria report 2019. 2019.
5. Lafferty KD. The ecology of climate change and infectious diseases. *Ecology*. 2009;90(4):888-900.
6. Nyasa RB, Zofou D, Kimbi HK, Kum KM, Ngu RC, Titanji VP. The current status of malaria epidemiology in Bolifamba, atypical Cameroonian rainforest zone: an assessment of intervention strategies and seasonal variations. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1-12.
7. Worrall E, Connor S, Thomson M. A model to simulate the impact of timing, coverage and transmission intensity on the effectiveness of indoor residual spraying (IRS) for malaria control. *Tropical Medicine & International Health*. 2007;12(1):75-88.
8. Aberese-Ako M, Magnussen P, Ampofo GD, Tagbor H. Health system, socio-cultural, economic, environmental and individual factors influencing bed net use in the prevention of malaria in pregnancy in two Ghanaian regions. *Malaria journal*. 2019;18(1):1-13.



9. Rek J, Musiime A, Zedi M, Otto G, Kyagamba P, Asiimwe Rwatooro J, et al. Non-adherence to long-lasting insecticide treated bednet use following successful malaria control in Tororo, Uganda. *PLoS one*. 2020;15(12):e0243303.
10. Koenker H, Taylor C, Burgert-Brucker CR, Thwing J, Fish T, Kilian A. Quantifying seasonal variation in insecticide-treated net use among those with access. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2019;101(2):371.
11. Chaves LF, Kaneko A, Taleo G, Pascual M, Wilson ML. Malaria transmission pattern resilience to climatic variability is mediated by insecticide-treated nets. *Malaria Journal*. 2008;7(1):1-14.
12. Carrasco-Escobar G, Qquellon J, Villa D, Cava R, Llanos-Cuentas A, Benmarhnia T. Time-Varying Effects of Meteorological Variables on Malaria Epidemiology in the Context of Interrupted Control Efforts in the Amazon Rainforest, 2000–2017. *Frontiers in medicine*. 2021:1649.
13. Sadoine ML, Smargiassi A, Ridde V, Tusting LS, Zinszer KJMj. The associations between malaria, interventions, and the environment: a systematic review and meta-analysis. 2018;17(1):73.
14. Wang P, Zhang X, Hashizume M, Goggins WB, Luo C. A systematic review on lagged associations in climate–health studies. *International Journal of Epidemiology*. 2021.
15. Okiring J, Routledge I, Esptein A, Namuganga JF, Kanya EV, Obeng-Amoako GO, et al. Associations between environmental covariates and malaria incidence in high transmission settings of Uganda: A distributed non-linear lagged ecological analysis. 2021.
16. Adde A, Roux E, Mangeas M, Dessay N, Nacher M, Dusfour I, et al. Dynamical mapping of *Anopheles darlingi* densities in a residual malaria transmission area of French Guiana by using remote sensing and meteorological data. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164685.
17. Rumisha SF, Smith T, Abdulla S, Masanja H, Vounatsou P. Modelling heterogeneity in malaria transmission using large sparse spatio-temporal entomological data. *Global health action*. 2014;7(1):22682.
18. Sogoba N, Vounatsou P, Bagayoko M, Doumbia S, Dolo G, Gosoni L, et al. The spatial distribution of *Anopheles gambiae sensu stricto* and *An. arabiensis* (Diptera: Culicidae) in Mali. *Geospatial Health*. 2007;1(2):213-22.

19. Amratia P, Psychas P, Abuaku B, Ahorlu C, Millar J, Oppong S, et al. Characterizing local-scale heterogeneity of malaria risk: a case study in Bunkpurugu-Yunyoo district in northern Ghana. *Malaria journal*. 2019;18(1):1-14.
20. Ssempiira J, Kissa J, Nambuusi B, Mukooyo E, Opigo J, Makumbi F, et al. Interactions between climatic changes and intervention effects on malaria spatio-temporal dynamics in Uganda. *Parasite Epidemiology and Control*. 2018;3(3).
21. Craig MH, Snow R, le Sueur D. A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Parasitology today*. 1999;15(3):105-11.
22. Dale P, Sipe N, Anto S, Hutajulu B, Ndoen E, Papayungan M, et al. Malaria in Indonesia: a summary of recent research into its environmental relationships. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health*. 2005;36(1):1-13.
23. Kanya MR, Arinaitwe E, Wanzira H, Katureebe A, Barusya C, Kigozi SP, et al. Malaria transmission, infection, and disease at three sites with varied transmission intensity in Uganda: implications for malaria control. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015;92(5):903.
24. Zinszer K, Charland K, Vahey S, Jahagirdar D, Rek JC, Arinaitwe E, et al. The impact of multiple rounds of indoor residual spraying on malaria incidence and hemoglobin levels in a high-transmission setting. *The Journal of infectious diseases*. 2020;221(2):304-12.
25. Novella NS, Thiaw WM. African rainfall climatology version 2 for famine early warning systems. *Journal of Applied meteorology and Climatology*. 2013;52(3):588-606.
26. Cucchi M, Weedon GP, Amici A, Bellouin N, Lange S, Müller Schmied H, et al. WFDE5: bias-adjusted ERA5 reanalysis data for impact studies. *Earth System Science Data*. 2020;12(3):2097-120.
27. Didan K. MOD13A1 MODIS/Terra vegetation Indices Monthly L3 Global 1km SIN Grid V005 2015. NASA EOSDIS Land Processes DAAC.
28. Tusting LS, Rek JC, Arinaitwe E, Staedke SG, Kanya MR, Bottomley C, et al. Measuring socioeconomic inequalities in relation to malaria risk: a comparison of metrics in rural Uganda. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2016;94(3):650.

29. Arinaitwe E, Gasasira A, Verret W, Homsy J, Wanzira H, Kakuru A, et al. The association between malnutrition and the incidence of malaria among young HIV-infected and-uninfected Ugandan children: a prospective study. *Malaria journal*. 2012;11(1):90.
30. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*. 1974;19(6):716-23.
31. Burnham KP. Model selection and multimodel inference. A practical information-theoretic approach. 1998.
32. Fox J, Weisberg S. Visualizing fit and lack of fit in complex regression models with predictor effect plots and partial residuals. *Journal of Statistical Software*. 2018;87(1):1-27.
33. Fox J, Weisberg S. Predictor effects graphics gallery. 2018.
34. Wood SN. Stable and efficient multiple smoothing parameter estimation for generalized additive models. *Journal of the American Statistical Association*. 2004;99(467):673-86.
35. National Research Council. Under the weather: climate, ecosystems, and infectious disease: National Academies Press; 2001.
36. Paaijmans KP, Wandago MO, Githeko AK, Takken W. Unexpected high losses of *Anopheles gambiae* larvae due to rainfall. *PLoS one*. 2007;2(11):e1146.
37. Gasparrini A. Distributed lag linear and non-linear models in R: the package dlnm. *Journal of statistical software*. 2011;43(8):1.
38. Hadaway A, Barlow F. The residual action of two organophosphorus compounds and a carbamate on dried muds. *Bulletin of the World Health Organization*. 1963;28(1):69.
39. Balmert NJ, Rund SS, Ghazi JP, Zhou P, Duffield GE. Time-of-day specific changes in metabolic detoxification and insecticide resistance in the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Journal of Insect Physiology*. 2014;64:30-9.
40. Murdock C, Paaijmans KP, Bell AS, King JG, Hillyer JF, Read AF, et al. Complex effects of temperature on mosquito immune function. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012;279(1741):3357-66.
41. Glunt KD, Blanford JI, Paaijmans KP. Chemicals, climate, and control: increasing the effectiveness of malaria vector control tools by considering relevant temperatures. *PLoS pathogens*. 2013;9(10):e1003602.

42. Glunt KD, Paaijmans KP, Read AF, Thomas MB. Environmental temperatures significantly change the impact of insecticides measured using WHOPEs protocols. *Malaria journal*. 2014;13(1):1-11.
43. Imai C, Hashizume M. Systematic review on methodology: time series regression analysis for environmental factors and infectious diseases. *Tropical medicine and health*. 2014.
44. Cottrell G, Kouwaye B, Pierrat C, Le Port A, Bouraïma A, Fonton N, et al. Modeling the influence of local environmental factors on malaria transmission in Benin and its implications for cohort study. *PLoS one*. 2012;7(1):e28812.
45. Hagenlocher M, Castro MC. Mapping malaria risk and vulnerability in the United Republic of Tanzania: a spatial explicit model. *Population health metrics*. 2015;13(1):1-14.
46. Clark TD, Greenhouse B, Njama-Meya D, Nzarubara B, Maiteki-Sebuguzi C, Staedke SG, et al. Factors determining the heterogeneity of malaria incidence in children in Kampala, Uganda. *The Journal of infectious diseases*. 2008;198(3):393-400.
47. Yé Y, Hoshen M, Kyobutungi C, Louis VR, Sauerborn R. Local scale prediction of *Plasmodium falciparum* malaria transmission in an endemic region using temperature and rainfall. *Global health action*. 2009;2(1):1923.
48. Kigozi R, Zinszer K, Mpimbaza A, Sserwanga A, Kigozi SP, Kanya M. Assessing temporal associations between environmental factors and malaria morbidity at varying transmission settings in Uganda. *Malaria journal*. 2016;15(1):1-6.
49. Kanya MR, Kakuru A, Muhindo M, Arinaitwe E, Nankabirwa JI, Rek J, et al. The impact of control interventions on malaria burden in young children in a historically high-transmission district of Uganda: a pooled analysis of cohort studies from 2007 to 2018. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;103(2):785.
50. Katureebe A, Zinszer K, Arinaitwe E, Rek J, Kakande E, Charland K, et al. Measures of malaria burden after long-lasting insecticidal net distribution and indoor residual spraying at three sites in Uganda: a prospective observational study. *PLoS medicine*. 2016;13(11):e1002167.
51. Mawejje HD, Kilama M, Kigozi SP, Musiime AK, Kanya M, Lines J, et al. Impact of seasonality and malaria control interventions on *Anopheles* density and species composition from three areas of Uganda with differing malaria endemicity. *Malaria journal*. 2021;20(1):1-13.

52. Sherrard-Smith E, Griffin JT, Winskill P, Corbel V, Pennetier C, Djénontin A, et al. Systematic review of indoor residual spray efficacy and effectiveness against *Plasmodium falciparum* in Africa. *Nature communications*. 2018;9(1):1-13.
53. Abong'o B, Gimnig JE, Torr SJ, Longman B, Omoke D, Muchoki M, et al. Impact of indoor residual spraying with pirimiphos-methyl (Actellic 300CS) on entomological indicators of transmission and malaria case burden in Migori County, western Kenya. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-14.
54. Coleman S, Yihdego Y, Sherrard-Smith E, Thomas CS, Dengela D, Oxborough RM, et al. Partial indoor residual spraying with pirimiphos-methyl as an effective and cost-saving measure for the control of *Anopheles gambiae* sl in northern Ghana. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-16.
55. Namuganga JF, Epstein A, Nankabirwa JI, Mpimbaza A, Kiggundu M, Sserwanga A, et al. The impact of stopping and starting indoor residual spraying on malaria burden in Uganda. *Nature communications*. 2021;12(1):1-9.
56. Teklehaimanot HD, Lipsitch M, Teklehaimanot A, Schwartz J. Weather-based prediction of *Plasmodium falciparum* malaria in epidemic-prone regions of Ethiopia I. Patterns of lagged weather effects reflect biological mechanisms. *Malaria journal*. 2004;3(1):1-11.
57. Loevinsohn ME. Climatic warming and increased malaria incidence in Rwanda. *The Lancet*. 1994;343(8899):714-8.
58. Zhao X, Chen F, Feng Z, Li X, Zhou X-H. The temporal lagged association between meteorological factors and malaria in 30 counties in south-west China: a multilevel distributed lag non-linear analysis. *Malaria journal*. 2014;13(1):1-12.
59. Choi HW, Breman JG, Teutsch SM, Liu S, Hightower AW, Sexton JD. The effectiveness of insecticide-impregnated bed nets in reducing cases of malaria infection: a meta-analysis of published results. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1995;52(5):377-82.
60. Kesteman T, Randrianarivelosia M, Rogier C. The protective effectiveness of control interventions for malaria prevention: a systematic review of the literature. *F1000Research*. 2017;6.

## 5.1.12 Tables and figures

**Tableau 1.** – Characteristics of study participants and households

	Kihihi (N=377)	Nagongera (N=375)	Walukuba (N=338)	Total (N=1090)
<b>Sex</b>				
Female	199 (52.8%)	174 (46.4%)	167 (49.4%)	540 (49.5%)
Male	178 (47.2%)	201 (53.6%)	171 (50.6%)	550 (50.5%)
<b>Age at enrollment</b>				
Mean ± SD	4.54 ± 2.81	4.16 ± 2.74	3.97 ± 2.65	4.23 ± 2.74
Min - Max	0.500 - 9.87	0.500 - 9.98	0.480 - 9.96	0.480 - 9.98
<b>Household wealth index</b>				
Poorest	122 (32.4%)	176 (46.9%)	95.0 (28.1%)	393 (36.1%)
Middle	128 (34.0%)	124 (33.1%)	87.0 (25.7%)	339 (31.1%)
Least poor	127 (33.7%)	75.0 (20.0%)	156 (46.2%)	358 (32.8%)
<b>Household size</b>				
Mean ± SD	6.51 ± 2.29	6.95 ± 3.44	6.15 ± 2.96	6.55 ± 2.95
Min - Max	2.00 - 12.0	2.00 - 23.0	2.00 - 17.0	2.00 - 23.0
<b>Dwelling type</b>				
Modern	95.0 (25.2%)	64.0 (17.1%)	158 (46.7%)	317 (29.1%)
Traditional	282 (74.8%)	311 (82.9%)	180 (53.3%)	773 (70.9%)
<b>Number of visits during follow-up</b>				
Mean ± SD	31.0 ± 17.2	48.2 ± 29.4	24.8 ± 14.8	35.0 ± 23.8
Min - Max	2.00 - 83.0	3.00 - 130	2.00 - 67.0	2.00 - 130
<b>Number of malaria episodes</b>				
Mean ± SD	6.44 ± 7.64	7.82 ± 7.50	0.837 ± 1.49	5.18 ± 7.00
Min - Max	0 - 43.0	0 - 35.0	0 - 14.0	0 - 43.0
<b>Follow-up duration (year)</b>				
Mean ± SD	3.38 ± 1.46	3.73 ± 1.75	2.78 ± 1.57	3.31 ± 1.65
Min - Max	0.0384 - 4.86	0.142 - 5.86	0.104 - 4.88	0.0384 - 5.86

**Tableau 2.** – Summary of GLMM models for Nagongera

<i>Predictors</i>	<b>Nagongera (without IRS)</b>			<b>Nagongera (with IRS)</b>		
	<i>Risk ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>	<i>Risk ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>
Intercept	0.01	0.00 – 0.02	<b>&lt;0.001</b>	0.08	0.04 – 0.18	<b>&lt;0.001</b>
Sex [Male]	1.18	1.04 – 1.35	<b>0.011</b>	1.16	1.01 – 1.32	<b>0.031</b>
Age at visit (years)	0.93	0.91 – 0.95	<b>&lt;0.001</b>	0.96	0.94 – 0.99	<b>0.001</b>
Dwelling type [Traditional]	1.10	0.87 – 1.39	0.431	1.11	0.88 – 1.41	0.374
Meal with meat per week	0.98	0.93 – 1.02	0.308	0.98	0.93 – 1.03	0.433
Household wealth index [Middle]	1.24	0.96 – 1.59	0.099	1.22	0.94 – 1.57	0.132
Household wealth index [Poorest]	1.16	0.91 – 1.48	0.236	1.16	0.90 – 1.48	0.251
Number of persons living in house	1.02	0.99 – 1.05	0.128	1.02	0.99 – 1.05	0.141
Enhance vegetation index	15.99	7.10 – 36.01	<b>&lt;0.001</b>	0.66	0.25 – 1.72	0.395
Minimum temperatures (90 days) (°C)*	0.01	0.01 – 0.02	<b>&lt;0.001</b>	1.03	0.49 – 2.19	0.936
Maximum temperatures (90 days) (°C)*	1.31	0.81 – 2.12	0.275	1.12	0.61 – 2.03	0.721
IRS [Phase 1]				0.35	0.28 – 0.42	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 2]				0.19	0.15 – 0.24	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 3]				0.05	0.03 – 0.08	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 4]				0.09	0.06 – 0.12	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 5]				0.21	0.15 – 0.30	<b>&lt;0.001</b>
<b>Random Effects</b>						
$\sigma^2$	3.29			3.29		
$\tau_{00}$	0.14	Participants		0.15	Participants	
	0.06	Households		0.06	Households	
ICC	0.04	Participants		0.04	Participants	
	0.01	Households		0.01	Households	
N	375	Participants		375	Participants	
	107	Households		107	Households	
Observations	18071			18071		
Marginal R <sup>2</sup> / Conditional R <sup>2</sup>	0.236 / 0.281			0.333 / 0.374		

\*Risk ratio of malaria when the meteorological linear variable changes from its minimum to its maximum value

**Tableau 3.** – Summary of GLMM model for Walukuba

<i>Predictors</i>	<b>Walukuba</b>		
	<i>Risk ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>
Intercept	0.01	0.00 – 0.06	<b>&lt;0.001</b>
Sex [Male]	1.01	0.73 – 1.40	0.929
Age at visit (years)	0.98	0.92 – 1.04	0.515
Dwelling type [Traditional]	0.91	0.51 – 1.65	0.769
Meal with meat per week	1.03	0.90 – 1.18	0.658
Household wealth index [Middle]	1.18	0.62 – 2.26	0.618
Household wealth index [Poorest]	1.91	0.93 – 3.95	0.079
Number of persons living in house	0.95	0.87 – 1.04	0.247
Enhance vegetation index	2.89	0.01 – 667.58	0.702
Minimum temperatures (120 days) (°C)*	0.13	0.02 – 0.67	<b>0.015</b>
Maximum temperatures (120 days) (°C)*	2.25	0.45 – 11.32	0.327
Cumulative rainfall (120 days) (mm)*	13.59	4.25 – 43.50	<b>&lt;0.001</b>
Humidity (120 days) (kg.kg <sup>-1</sup> )*	2.53	0.72 – 8.93	0.149
<b>Random Effects</b>			
$\sigma^2$	3.29		
$\tau_{00}$ Participants	0.18		
$\tau_{00}$ Households	0.84		
ICC Participants	0.05		
ICC Households	0.20		
N Participants	338		
N Households	117		
Observations	8355		
Marginal R <sup>2</sup> / Conditional R <sup>2</sup>	0.069 / 0.289		

\*Risk ratio of malaria when the meteorological linear variable changes from its minimum to its maximum value



**Tableau 4.** – Summary of GLMM model for Kihihi

<i>Predictors</i>	<b>Kihihi</b>		
	<i>Risk ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>
Intercept	0.03	0.01 – 0.07	<b>&lt;0.001</b>
Sex [Male]	1.13	0.96 – 1.32	0.157
Age at visit (years)	1.01	0.98 – 1.03	0.655
Dwelling type [Traditional]	1.61	1.09 – 2.38	<b>0.018</b>
Meal with meat per week	0.84	0.71 – 1.00	0.053
Household wealth index [Middle]	1.73	1.17 – 2.56	<b>0.006</b>
Household wealth index [Poorest]	1.88	1.23 – 2.87	<b>0.004</b>
Number of persons living in house	1.07	1.00 – 1.15	0.054
Enhance vegetation index	12.80	4.71 – 34.81	<b>&lt;0.001</b>
Cumulative rainfall (20 days) (mm)*	0.08	0.05 – 0.12	<b>&lt;0.001</b>
Humidity (20 days) (kg.kg <sup>-1</sup> )*	5.36	3.31 – 8.67	<b>&lt;0.001</b>
<b>Random Effects</b>			
$\sigma^2$	3.29		
$\tau_{00}$ Participants	0.19		
$\tau_{00}$ Households	0.47		
ICC Participants	0.05		
ICC Households	0.12		
N Participants	377		
N Households	107		
Observations	11667		
Marginal R <sup>2</sup> / Conditional R <sup>2</sup>	0.120 / 0.267		

\*Risk ratio of malaria when the meteorological linear variable changes from its minimum to its maximum value

**Tableau 5.** – Summary of pooled GLMM model with and without IRS

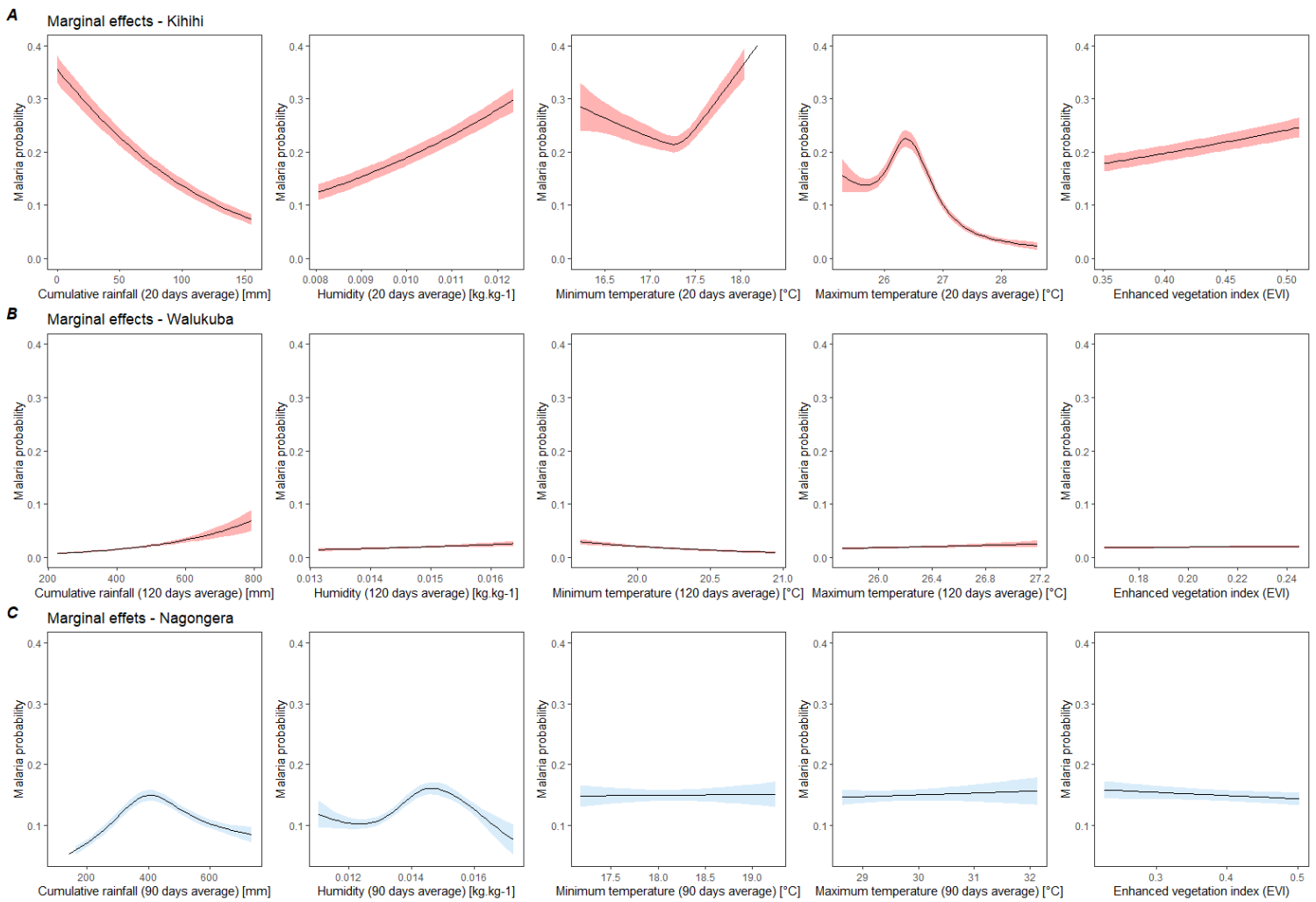
<i>Predictors</i>	<b>Global model (without IRS)</b>			<b>Global model (with IRS)</b>		
	<i>Risk ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>	<i>Risk ratios</i>	<i>CI (95%)</i>	<i>P-Value</i>
Intercept	0.02	0.01 – 0.03	<b>&lt;0.001</b>	0.04	0.02 – 0.07	<b>&lt;0.001</b>
Sex [male]	1.15	1.04 – 1.27	<b>0.007</b>	1.13	1.02 – 1.25	<b>0.020</b>
Age at visit (years)	0.97	0.96 – 0.99	<b>&lt;0.001</b>	0.99	0.97 – 1.01	0.194
Dwelling type [Traditional]	1.28	1.03 – 1.60	<b>0.026</b>	1.28	1.02 – 1.59	<b>0.029</b>
Meal with meat per week	0.96	0.90 – 1.01	0.134	0.96	0.90 – 1.01	0.135
Household wealth index [Middle]	1.46	1.16 – 1.84	<b>0.001</b>	1.42	1.13 – 1.80	<b>0.003</b>
Household wealth index [Poorest]	1.53	1.19 – 1.96	<b>0.001</b>	1.53	1.19 – 1.97	<b>0.001</b>
Number of persons living in house	1.02	0.99 – 1.06	0.223	1.02	0.99 – 1.06	0.252
Enhance vegetation index	15.76	8.68 – 28.61	<b>&lt;0.001</b>	3.26	1.69 – 6.31	<b>&lt;0.001</b>
Minimum temperatures (90 days) (°C)*	0.08	0.06 – 0.12	<b>&lt;0.001</b>	2.38	1.51 – 3.76	<b>&lt;0.001</b>
Maximum temperatures (90 days) (°C)*	0.32	0.22 – 0.46	<b>&lt;0.001</b>	0.28	0.18 – 0.42	<b>&lt;0.001</b>
Subcounty [Nagongera]	1.10	0.86 – 1.40	0.459	1.72	1.34 – 2.21	<b>&lt;0.001</b>
Subcounty [Walukuba]	0.34	0.25 – 0.47	<b>&lt;0.001</b>	0.11	0.08 – 0.15	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 1]				0.45	0.38 – 0.55	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 2]				0.17	0.13 – 0.21	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 3]				0.03	0.02 – 0.05	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 4]				0.08	0.06 – 0.11	<b>&lt;0.001</b>
IRS [Phase 5]				0.26	0.19 – 0.34	<b>&lt;0.001</b>
<b>Random Effects</b>						
$\sigma^2$	3.29			3.29		
$\tau_{00}$	0.18	Participants		0.18	Participants	
	0.37	Households		0.37	Households	
ICC	0.05			0.05	Participants	
	0.10			0.10	Households	
N	1090	Participants		1090	Participants	
	331	Households		331	Households	
Observations	38093			38093		
Marginal R <sup>2</sup> / Conditional R <sup>2</sup>	0.230 / 0.340			0.282 / 0.385		

\*Risk ratio of malaria when the meteorological linear variable changes from its minimum to its maximum value

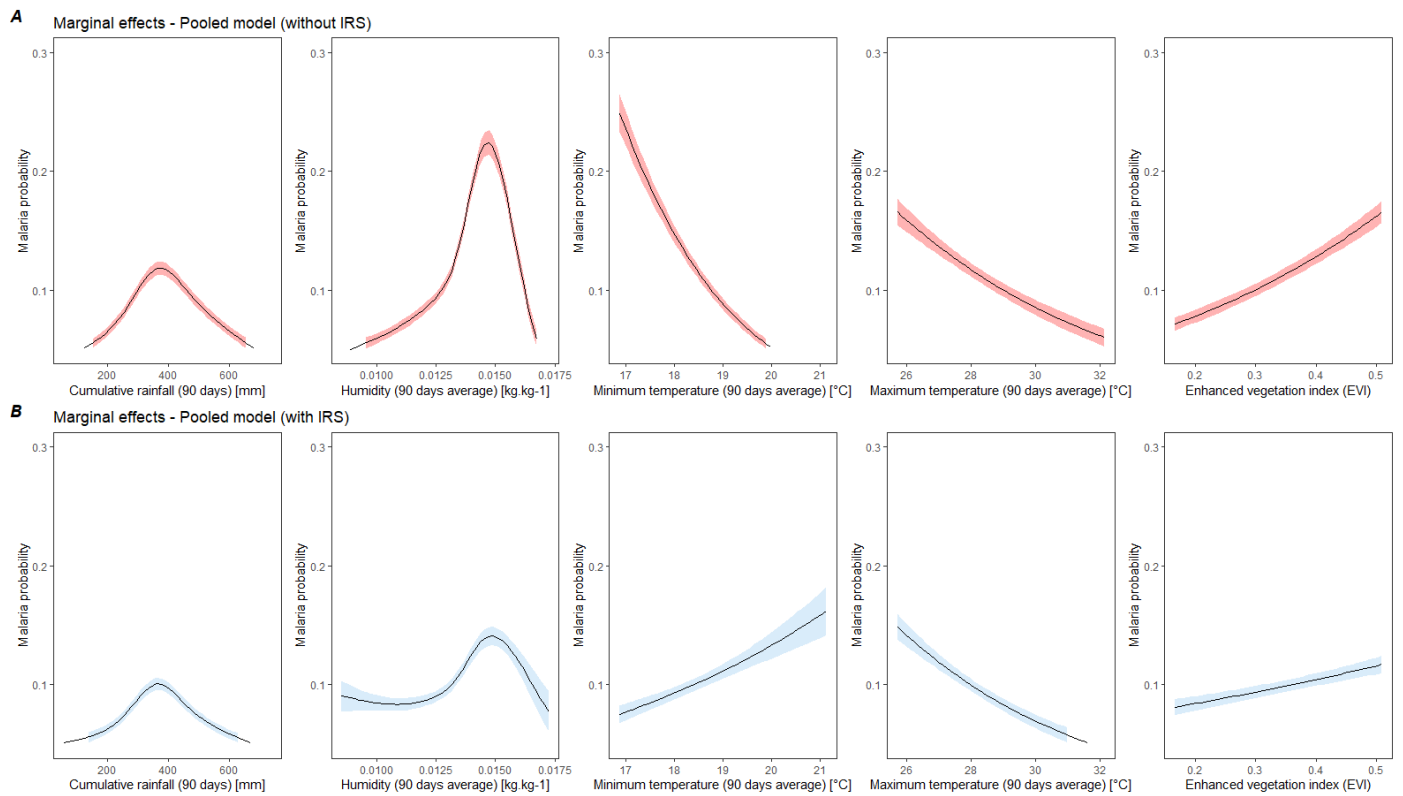
**Tableau 6.** – Percentage change in risk between the 25<sup>th</sup> and the 50<sup>th</sup>, the 50<sup>th</sup> and the 100<sup>th</sup> percentile for nonlinear predictors

	Q1*	Q2*	Q4*	Risk at Q1	Risk at Q2	Risk at Q4	Difference in risk between Q1 and Q2 (%)	difference in risk between Q2 and Q4 (%)
<b>Pooled model (without IRS)</b>								
Cumulative rainfall	246.1	355.2	737.0	0.079	0.117	0.043	48.1	-63.2
Humidity	0.0122	0.0132	0.0172	0.087	0.121	0.031	39.1	-74.4
<b>Pooled model (with IRS)</b>								
Cumulative rainfall	246.1	355.2	737.0	0.072	0.100	0.045	38.9	-55.0
Humidity	0.0122	0.0132	0.0172	0.087	0.102	0.077	17.2	-24.5
<b>Nagongera model (without IRS)</b>								
Cumulative rainfall	246.1	355.23	737.0	0.101	0.180	0.078	78.2	-56.7
Humidity	0.0122	0.0132	0.0172	0.144	0.194	0.021	34.7	-89.2
<b>Nagongera model (with IRS)</b>								
Cumulative rainfall	246.1	355.23	737.0	0.099	0.149	0.084	50.5	-43.6
Humidity	0.0122	0.0132	0.0172	0.112	0.153	0.076	36.6	-50.3
<b>Kihihi model</b>								
Minimum temperature	17.2	17.3	18.4	0.219	0.215	0.447	-1.8	107.9
Maximum temperature	25.9	26.3	28.6	0.158	0.222	0.024	40.5	-89.2

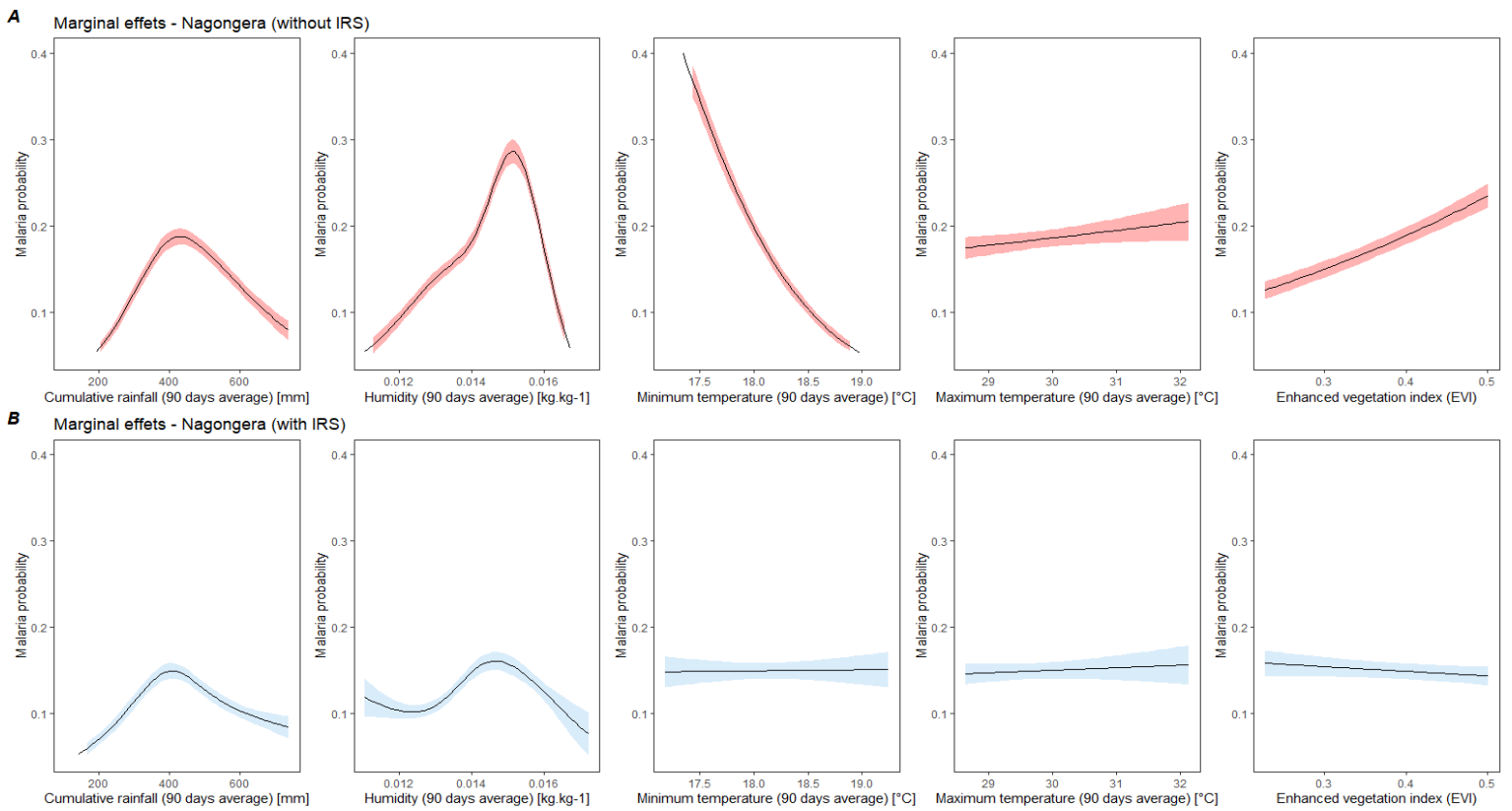
\* Units are °C for temperatures, kg.kg<sup>-1</sup> for humidity and mm for rainfall



**Figure 1.** – Predictive margins of environmental variables on malaria risk from GLMM models for each subcounty: Kihhi (A), Walukuba (B) and Nagongera (C); Models are adjusted for maximum and minimum temperatures, rainfall, humidity, EVI, age at visit, sex, housing type, household wealth index, number of persons living in the house, number of meat meal in all three models and Nagongera model is additionally adjusted for IRS. Models in red are not adjusted for intervention (IRS); models in blue are adjusted for IRS.



**Figure 2.** – Predictive margins of environmental variables on malaria risk from global GLMM model not controlling for IRS (A) and controlling for IRS (B); Models without interventions include maximum and minimum temperature, rainfall, humidity, EVI, age at visit, sex, housing type, household wealth index, number of persons living in the house, number of meat meal. Models with intervention additionally include the spraying variable.



**Figure 3.** – Predictive margins of environmental variables on malaria risk from Nagongera model not controlling for IRS (A) and controlling for IRS (B); Models without interventions include maximum and minimum temperature, rainfall, humidity, EVI, age at visit, sex, housing type, household wealth index, number of persons living in the house, number of meat meal. Models with intervention additionally include the spraying variable.

### 5.1.13 Supplementary material

**Table S1.** – Description of GLMM model variables

<b>Variable</b>	<b>Type</b>	<b>Description</b>
Sex	Factor	Female, male
Age at visit	Numeric	Age at each visit clinic
Housing type	Factor	Modern, traditional
Household wealth index	Factor	poorer, middle, less poor
Number of persons living in the house	Numeric	Number of persons living in a household
Meat meals per week	Numeric	Number of meat meals per week
Rainfall	Numeric	Cumulative rainfall averaged over 7 to 120 days (mm)
Minimum temperatures	Numeric	Minimum temperatures averaged over 7 to 120 days (°C)
Maximum temperatures	Numeric	Maximum temperatures averaged over 7 to 120 days (°C)
Humidity	Numeric	Specific humidity averaged over 7 to 120 days (kg kg <sup>-1</sup> )
Enhanced vegetation index	Numeric	Enhanced vegetation index
Indoor residual spraying	Factor	no spraying, phase 1, phase 2, phase3, phase 4, phase 5
<b>Additional variable for global model</b>		
Subcounty	Factor	Kihihi, Nagongera, Walukuba

**Table S2.** – Distribution of exposure to environmental factors between 2011 - 2017

	Kihihi (N=11667)	Nagongera (N=18071)	Walukuba (N=8355)	Overall (N=38093)
<b>Cumulative rainfall (mm - 20 days)</b>				
Mean ± SD	73.9 ± 43.2	86.0 ± 57.2	77.5 ± 48.1	80.4 ± 51.6
Min - Max	0 - 208	0 - 276	0 - 241	0 - 276
<b>Minimum temperatures (C° - 20 days)</b>				
Mean ± SD	17.9 ± 0.550	18.3 ± 0.674	19.5 ± 0.660	18.5 ± 0.842
Min - Max	16.2 - 19.7	16.3 - 20.5	17.9 - 21.7	16.2 - 21.7
<b>Maximum temperatures (C° - 20 days)</b>				
Mean ± SD	27.2 ± 1.04	29.0 ± 1.60	26.8 ± 1.23	28.0 ± 1.69
Min - Max	25.2 - 30.6	26.7 - 33.9	25.1 - 31.2	25.1 - 33.9
<b>Humidity (kg kg<sup>-1</sup> - 20 days)</b>				
Mean ± SD	0.0120 ± 0.00173	0.0134 ± 0.00200	0.0142 ± 0.00151	0.0132 ± 0.00199
Min - Max	0.00806 - 0.0147	0.00854 - 0.0183	0.0101 - 0.0176	0.00806 - 0.0183
<b>Cumulative rainfall (mm - 30 days)</b>				
Mean ± SD	110 ± 58.8	130 ± 77.9	114 ± 64.2	120 ± 70.2
Min - Max	5.99 - 259	1.40 - 355	2.28 - 353	1.40 - 355
<b>Minimum temperatures (C° - 30 days)</b>				
Mean ± SD	17.9 ± 0.537	18.3 ± 0.643	19.4 ± 0.637	18.5 ± 0.822
Min - Max	16.4 - 19.6	16.3 - 20.4	17.9 - 21.6	16.3 - 21.6
<b>Maximum temperature (C° - 30 days)</b>				
Mean ± SD	27.2 ± 0.939	29.0 ± 1.53	26.8 ± 1.15	28.0 ± 1.63
Min - Max	25.6 - 30.1	27.0 - 33.2	25.4 - 30.7	25.4 - 33.2
<b>Humidity (kg kg<sup>-1</sup> - 30 days)</b>				
Mean ± SD	0.0120 ± 0.00170	0.0134 ± 0.00194	0.0142 ± 0.00149	0.0132 ± 0.00195
Min - Max	0.00816 - 0.0146	0.00880 - 0.0179	0.0103 - 0.0171	0.00816 - 0.0179
<b>Cumulative rainfall (mm - 60 days)</b>				
Mean ± SD	217 ± 98.8	260 ± 129	229 ± 105	240 ± 117
Min - Max	17.5 - 450	10.1 - 596	25.8 - 591	10.1 - 596
<b>Minimum temperatures (C° - 60 days)</b>				
Mean ± SD	17.9 ± 0.498	18.3 ± 0.608	19.4 ± 0.573	18.4 ± 0.797
Min - Max	16.8 - 19.4	16.6 - 20.2	18.2 - 21.4	16.6 - 21.4
<b>Maximum temperatures (C° - 60 days)</b>				
Mean ± SD	27.2 ± 0.776	29.0 ± 1.35	26.8 ± 0.970	27.9 ± 1.49
Min - Max	25.9 - 29.2	27.4 - 32.8	25.5 - 29.5	25.5 - 32.8
<b>Humidity (kg kg<sup>-1</sup> - 60 days)</b>				
Mean ± SD	0.0121 ± 0.00159	0.0134 ± 0.00177	0.0141 ± 0.00140	0.0132 ± 0.00182
Min - Max	0.00832 - 0.0144	0.00961 - 0.0176	0.0106 - 0.0166	0.00832 - 0.0176



	Kihihi (N=11667)	Nagongera (N=18071)	Walukuba (N=8355)	Overall (N=38093)
<b>Cumulative rainfall (C° - 90 days)</b>				
Mean ± SD	328 ± 121	388 ± 159	344 ± 122	360 ± 143
Min - Max	55.3 - 593	79.8 - 737	95.8 - 723	55.3 - 737
<b>Minimum temperatures (C° - 90 days)</b>				
Mean ± SD	17.9 ± 0.470	18.3 ± 0.567	19.4 ± 0.498	18.4 ± 0.766
Min - Max	16.9 - 19.3	17.1 - 20.0	18.5 - 21.1	16.9 - 21.1
<b>Maximum temperatures (C° - 90 days)</b>				
Mean ± SD	27.2 ± 0.650	29.0 ± 1.15	26.8 ± 0.831	27.9 ± 1.37
Min - Max	26.1 - 28.9	27.4 - 32.1	25.7 - 29.2	25.7 - 32.1
<b>Humidity (kg kg<sup>-1</sup> - 90 days)</b>				
Mean ± SD	0.0121 ± 0.00144	0.0134 ± 0.00160	0.0142 ± 0.00123	0.0132 ± 0.00167
Min - Max	0.00852 - 0.0143	0.00987 - 0.0172	0.0111 - 0.0166	0.00852 - 0.0172
<b>Cumulative rainfall (mm - 120 days)</b>				
Mean ± SD	436 ± 118	519 ± 165	458 ± 118	480 ± 147
Min - Max	162 - 797	143 - 858	187 - 825	143 - 858
<b>Minimum temperatures (C° - 120 days)</b>				
Mean ± SD	17.9 ± 0.429	18.3 ± 0.520	19.4 ± 0.449	18.4 ± 0.735
Min - Max	17.0 - 19.2	17.3 - 19.8	18.6 - 20.9	17.0 - 20.9
<b>Maximum temperatures (C° - 120 days)</b>				
Mean ± SD	27.2 ± 0.568	29.0 ± 1.01	26.8 ± 0.741	27.9 ± 1.29
Min - Max	26.1 - 28.4	27.5 - 31.4	25.7 - 28.6	25.7 - 31.4
<b>Humidity (kg kg<sup>-1</sup> - 120 days)</b>				
Mean ± SD	0.0120 ± 0.00125	0.0135 ± 0.00142	0.0142 ± 0.00105	0.0132 ± 0.00153
Min - Max	0.00925 - 0.0143	0.0103 - 0.0168	0.0116 - 0.0166	0.00925, 0.0168

**Table S3.** – Comparative table of AICs between general models and each sub-counties for averaging periods 20, 30, 60, 90 and 120 days

Averaging period	AIC ( <i>Models with cubic spline</i> )	Difference of AIC from the smallest AIC ( $\Delta_i$ )	Nonlinear predictors in the models	AIC (models with only linear predictors)
<b>General model</b>				
20 days	27140	140	Rain, humidity	27254
30 days	27111	111	Rain, humidity	27187
60 days	27013	13	Rain, humidity	27115
90 days	27000	0	Rain, humidity	27187
120 days	27155	155	Rain, humidity, maximum temperature	27254
<b>Walukuba</b>				
20 days	2348	51	∅	
30 days	2342	45	∅	
60 days	2330	33	∅	
90 days	2314	17	∅	
120 days	2297	0	∅	
<b>Nagongera</b>				
20 days	13950	109	Rain, humidity	14871
30 days	13921	80	Rain, humidity	14797
60 days	13846	5	Rain, humidity	14754
90 days	13841	0	Rain, humidity	14785
120 days	13861	20	Rain, humidity	14804
<b>Kihihi</b>				
20 days	10574	0	Min temp, max temp	10799
30 days	10600	26	Min temp, max temp	10768
60 days	10592	18	Rain, max temp	10743
90 days	10614	40	Rain, max temp	10776
120 days	10759	185	Rain, humidity, max temp	10857

**Table S4.** – Comparative table of AICs between general models with cubic splines for an averaging period 7 days, lags up to 16 weeks

Averaging period	Lag	AIC (Models with cubic spline)	Nonlinear predictors in the models	Difference of AIC from the smallest AIC ( $\Delta i$ )
7 days	0	27719	Humidity, maximum temperatures	133
	1	27725	Humidity, maximum temperatures, rain	139
	2	27742	Humidity, maximum temperatures, rain	156
	3	27698	Humidity, rain	112
	4	27774	Humidity, rain	188
	5	27729	Humidity, rain	143
	6	27729	Humidity, rain	143
	7	27725	Humidity, rain	139
	8	27696	Humidity, maximum temperatures, rain	110
	9	27687	Humidity, rain	101
	10	27604	Humidity, maximum temperatures, rain	18
	11	27670	Humidity, maximum temperatures, rain	84
	12	27605	Humidity, maximum temperatures	19
	13	27586	Humidity, maximum temperatures	0
	14	27683	Humidity, maximum temperatures	97
	15	27606	Humidity, maximum temperatures	20
	16	27589	Humidity, maximum temperatures	3

**Table S5.** – Comparative table of AICs between model with cubic spline for averaging period 14 days, lags up to 16 weeks

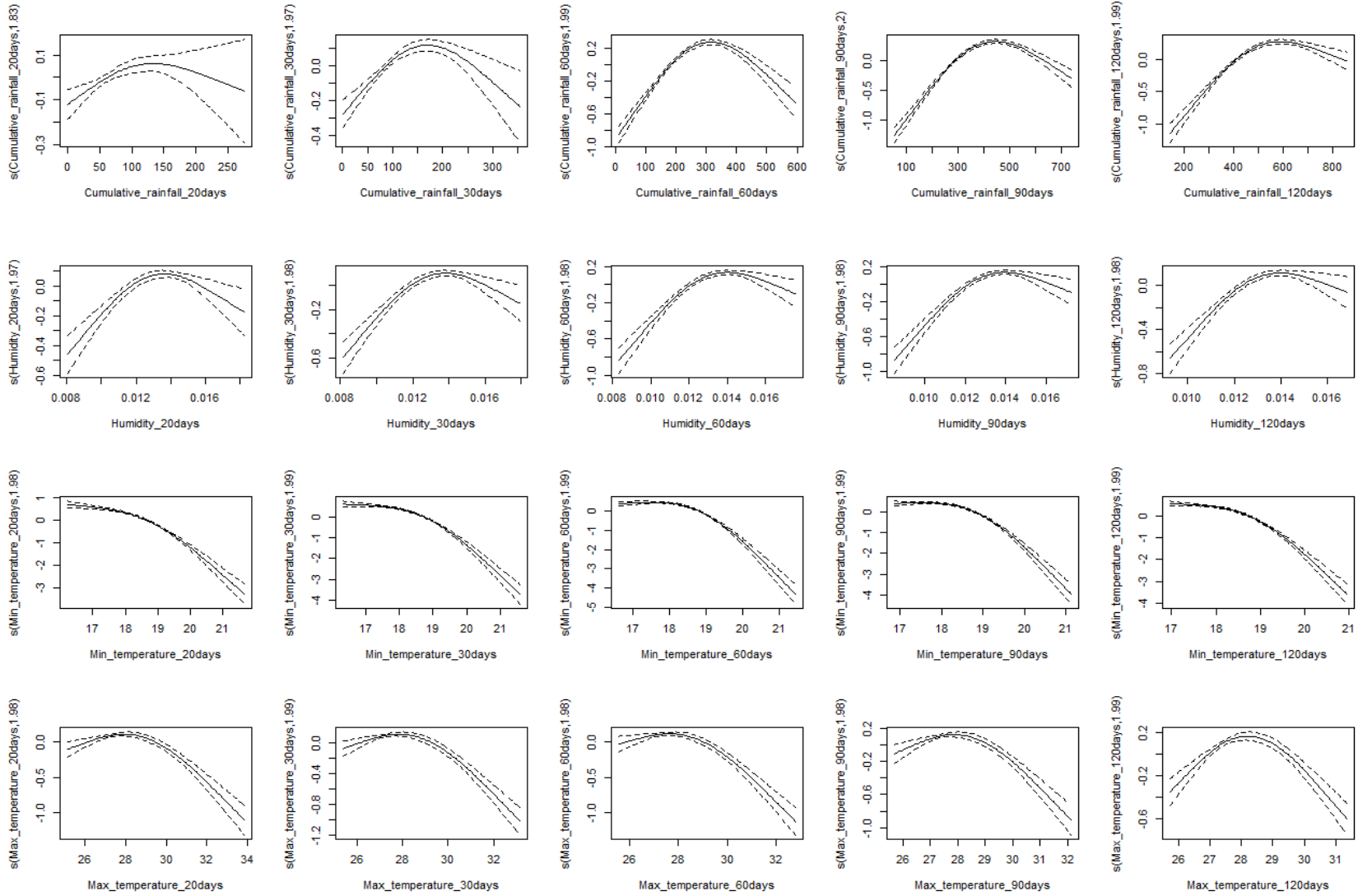
Averaging period	Lag	AIC (Models with cubic spline)	Nonlinear predictors in the models	Difference of AIC from the smallest AIC ( $\Delta i$ )
14 days	0	27622	Humidity, maximum temperatures	104
	1	27717	Humidity, rain	199
	2	27669	Humidity, rain	151
	3	27647	Humidity, rain	129
	4	27682	Humidity, rain	164
	5	27617	Humidity, rain	99
	6	27661	Humidity, rain	143
	7	27642	Humidity, rain	124
	8	27634	Humidity, rain	116
	9	27611	Humidity, rain	93
	10	27533	Humidity, rain, maximum temperatures	15
	11	27616	Humidity, maximum temperatures	98
	12	27563	Humidity, maximum temperatures	45
	13	27526	Humidity, maximum temperatures	8
	14	27591	Humidity, maximum temperatures	73
	15	27544	Humidity, maximum temperatures	26
	16	27518	Humidity, maximum temperatures	0

**Table S6.** – Percentage difference between the maximum risk of malaria in the model not controlling for IRS and the maximum risk in the model controlling for IRS

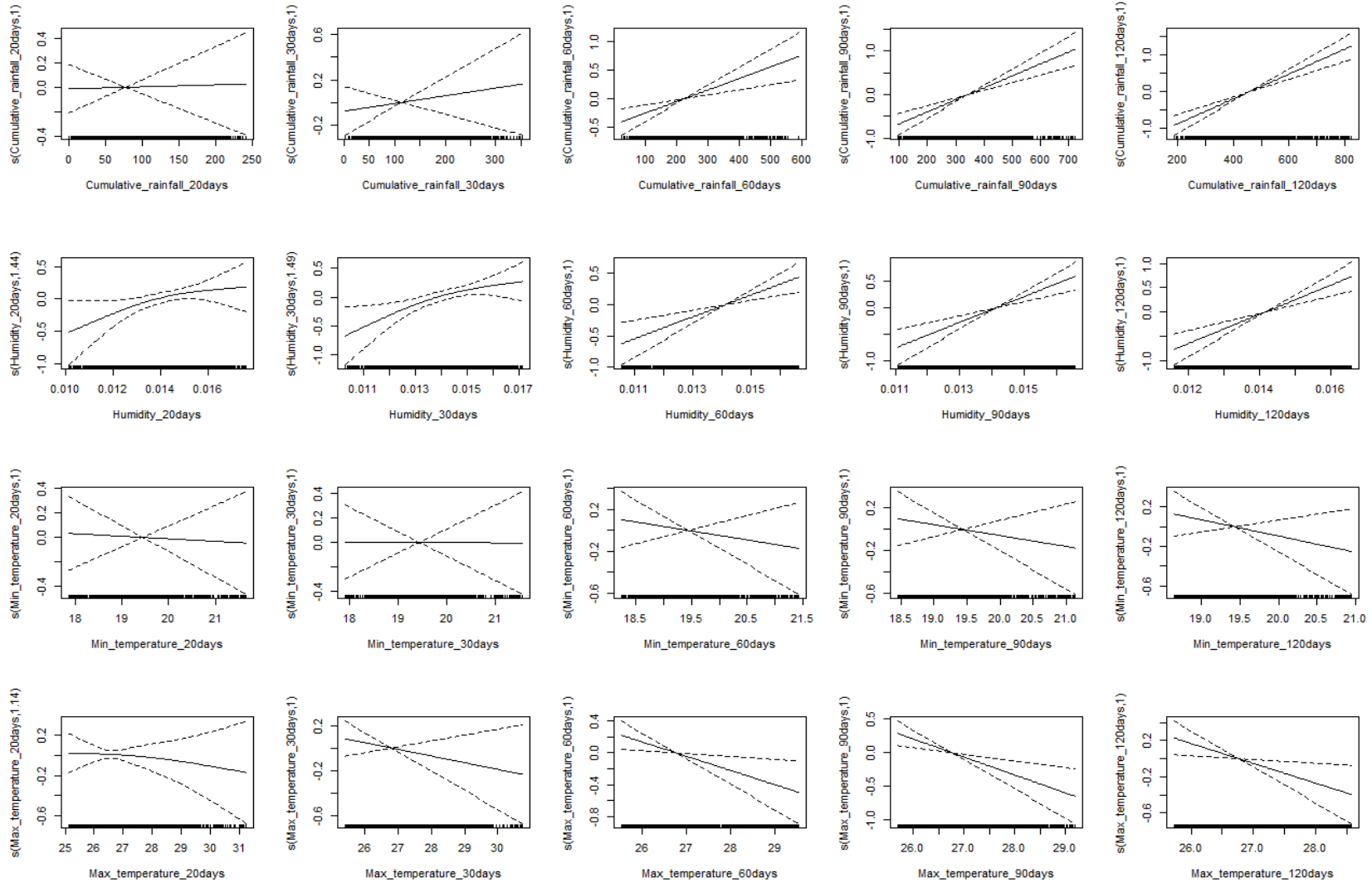
	Global model			Nagongera model		
	Maximum risk (model without IRS)	Maximum risk (model with IRS)	Difference in maximum risk between models without and with IRS (%)	Maximum risk (model without IRS)	Maximum risk (model with IRS)	Difference in maximum risk between models without and with IRS (%)
Cumulative rainfall	0.118	0.100	-15.2	0.188	0.150	-20.2
Minimum temperature	0.249	0.162	-35.0	0.461	0.151	-67.2
Maximum temperature	0.166	0.149	-10.2	0.205	0.157	-23.4
Humidity	0.224	0.141	-37.1	0.286	0.161	-43.7
EVI	0.166	0.117	-29.5	0.236	0.144	-39.0



**Figure S1.** – Proportion of insecticide treated nets (LLIN) use per year and subcounty

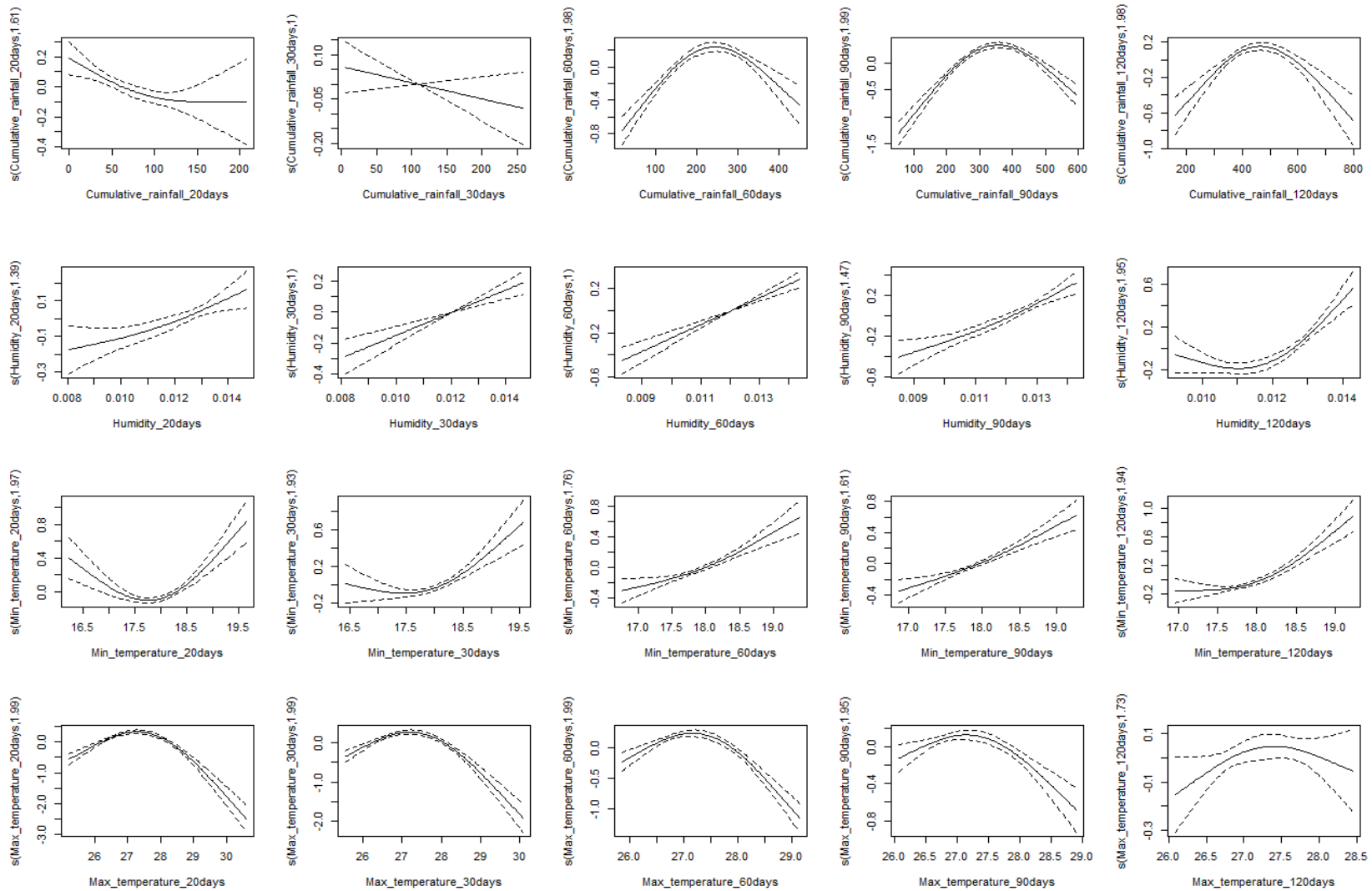


**Figure S2.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for the entire cohort

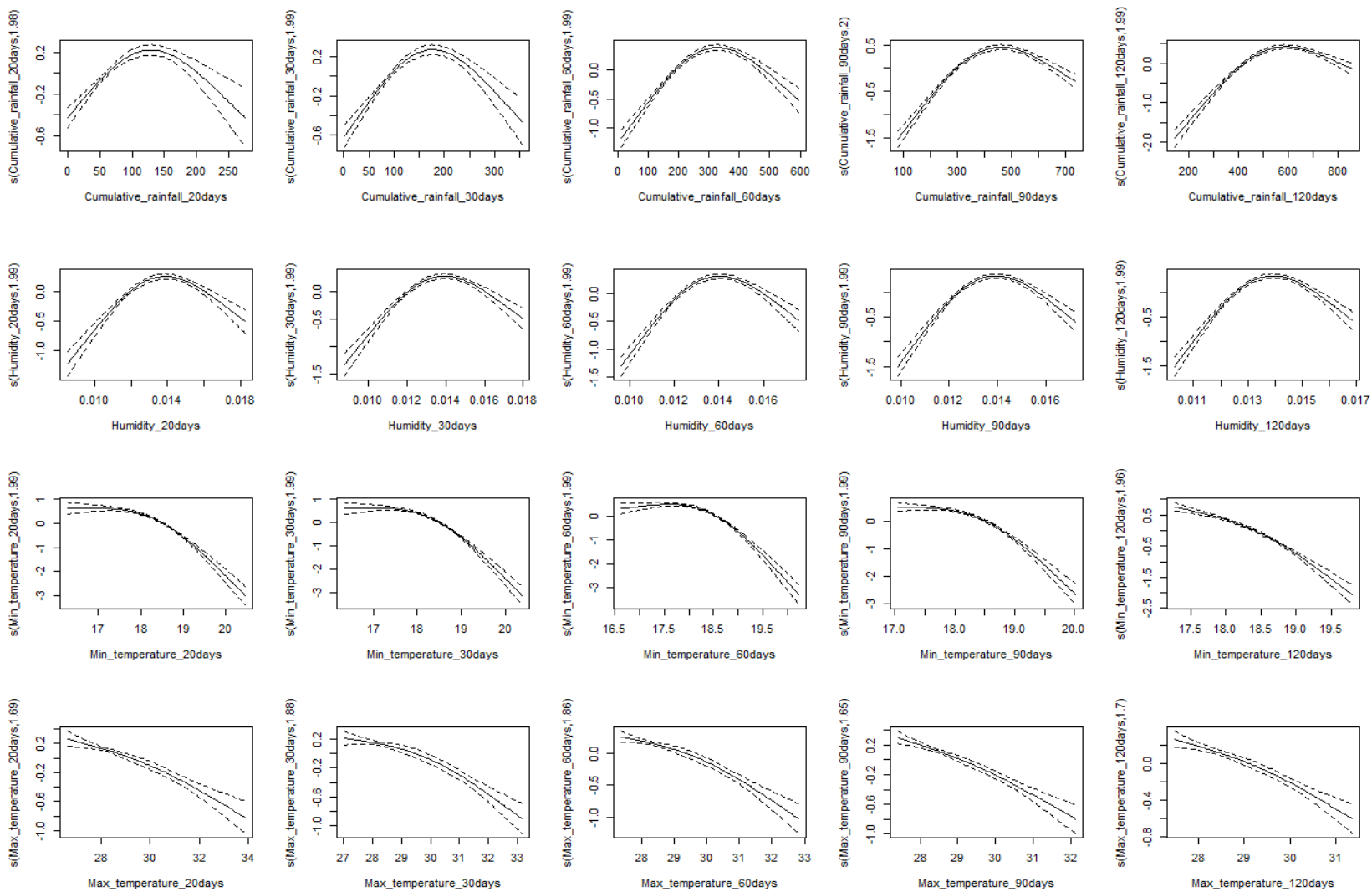


**Figure S3.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for Walukuba

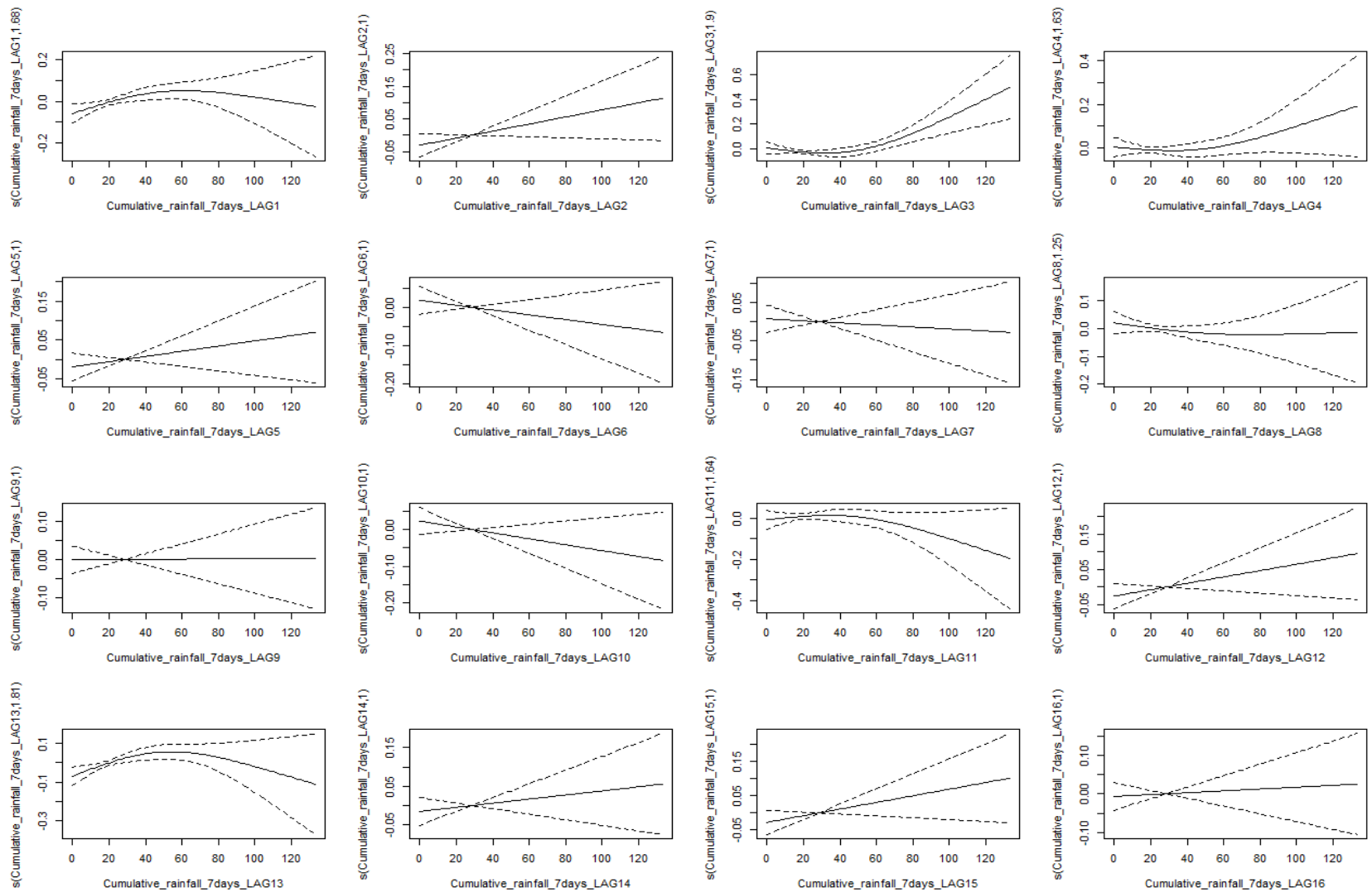




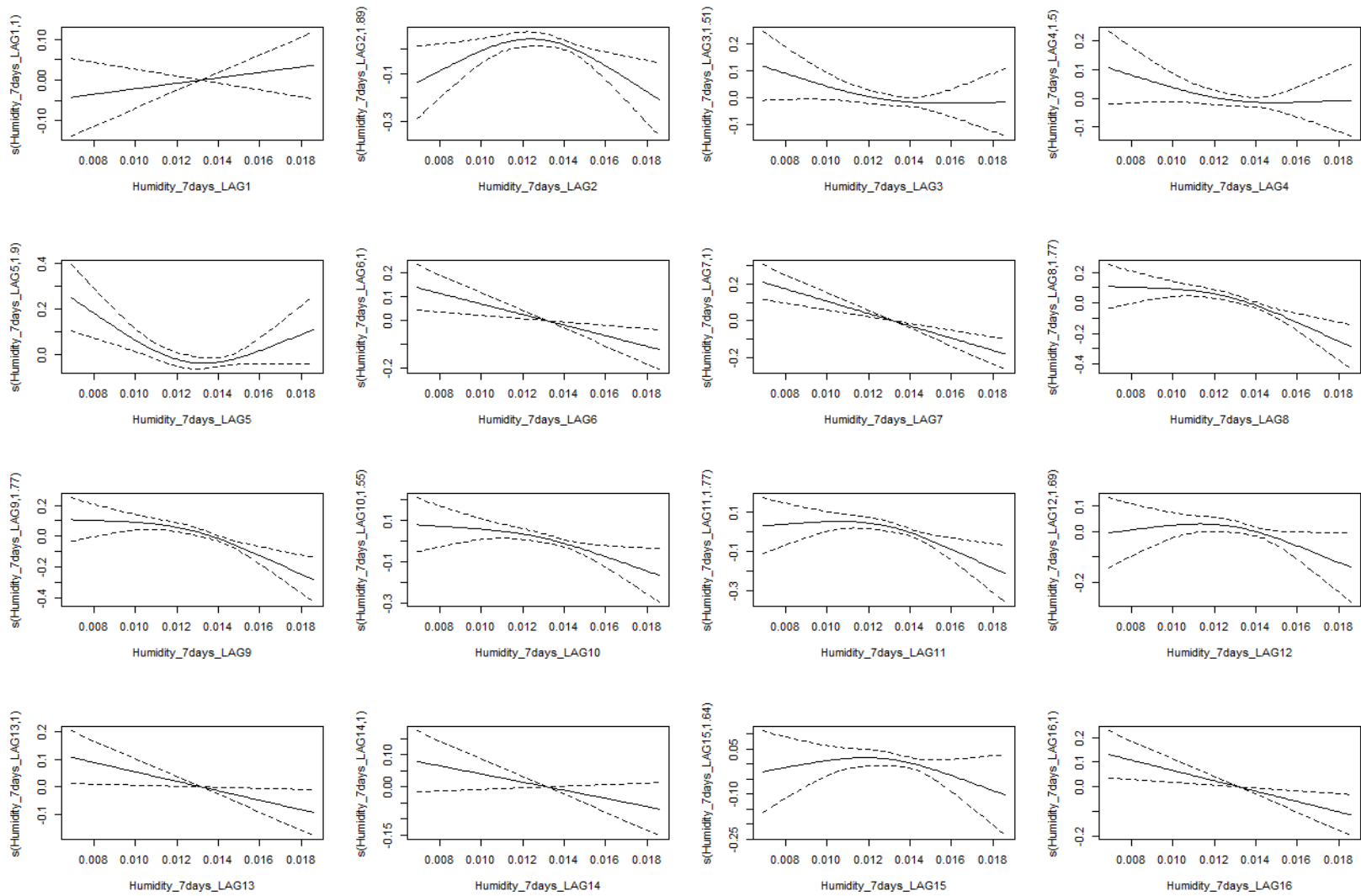
**Figure S4.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for Kihhi



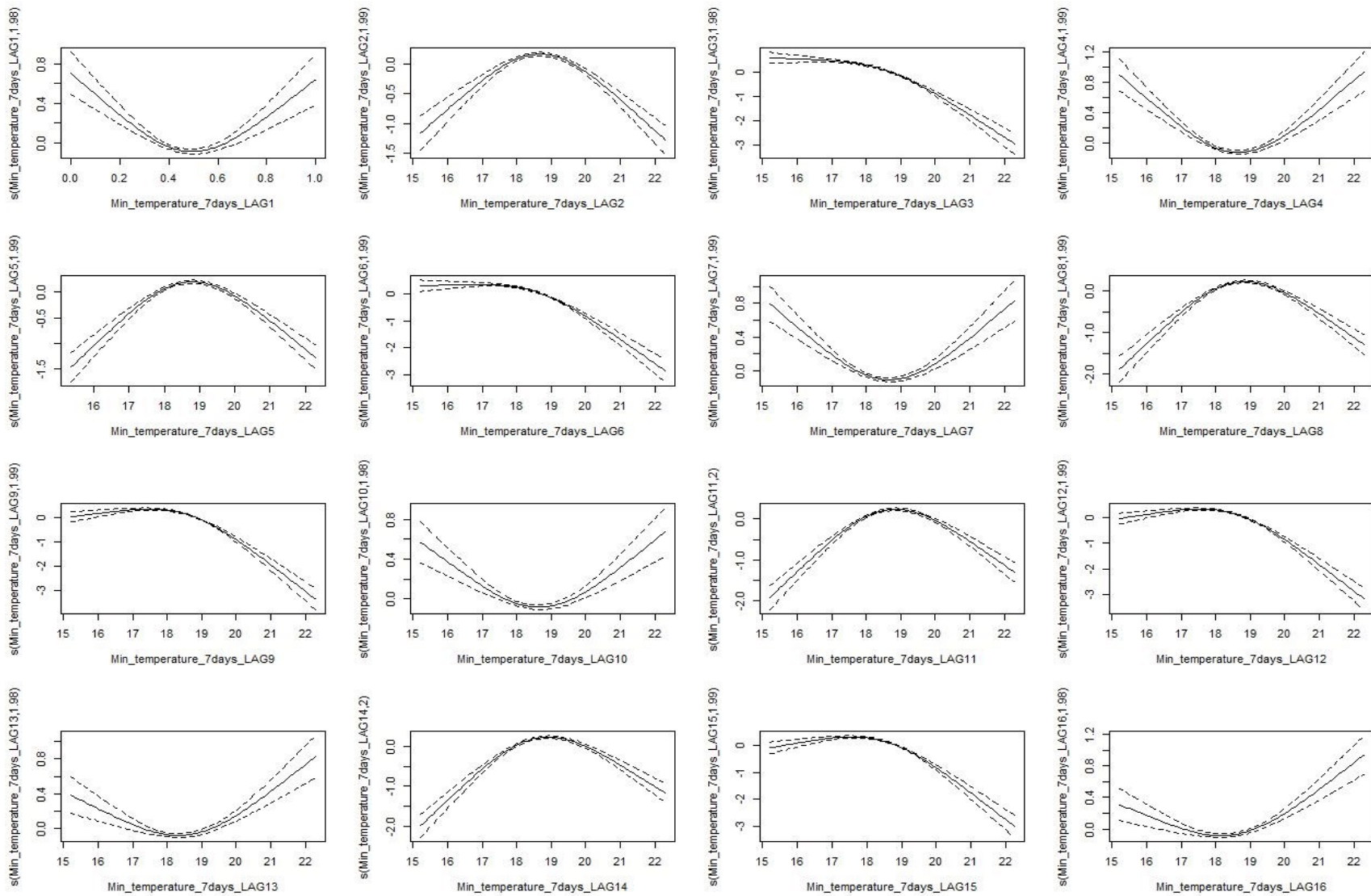
**Figure S5.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall, humidity, minimum temperature, and maximum temperature averaged over 20, 30, 60, 90 and 120 days for Nagongera



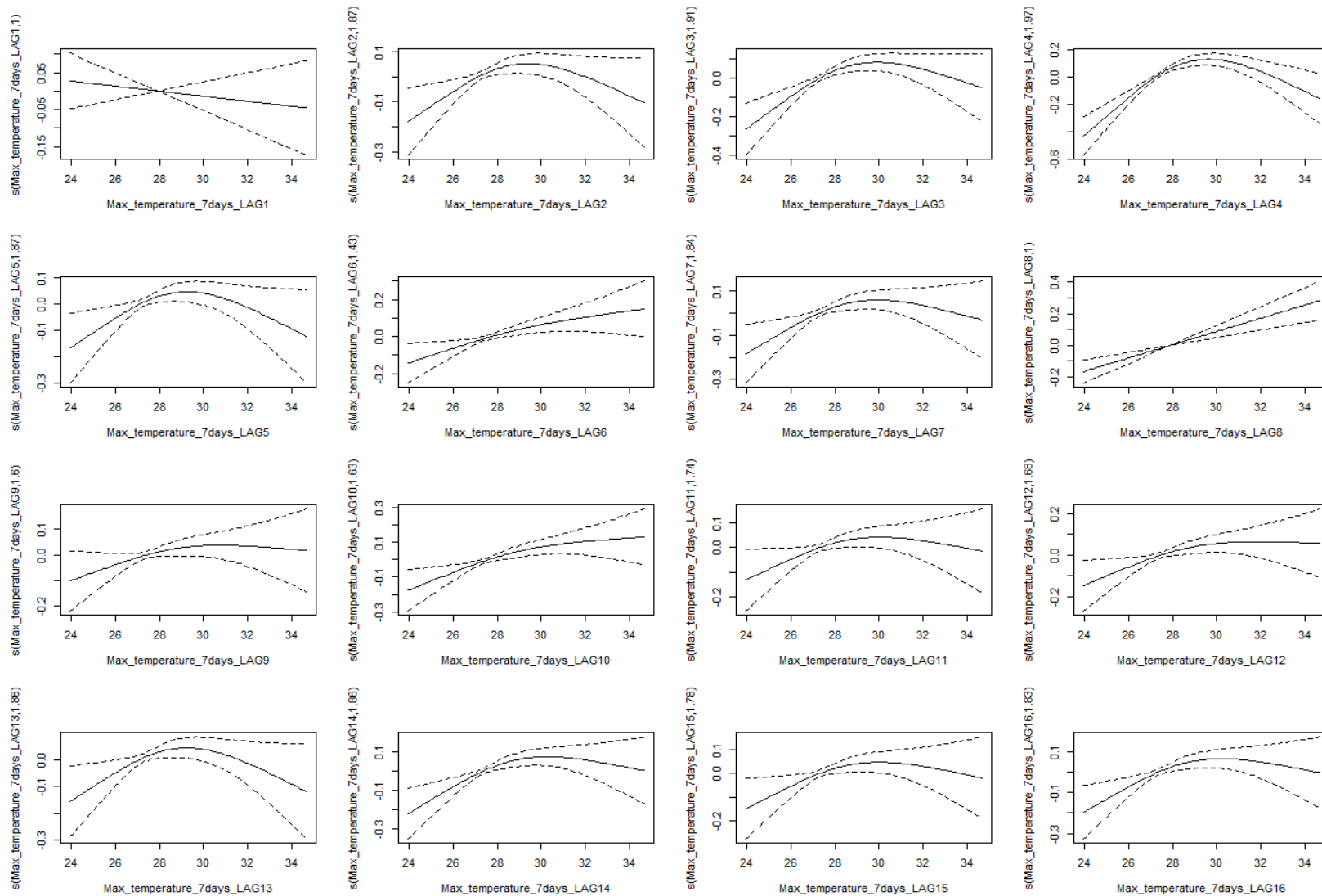
**Figure S6.** – Plots of bivariate analysis between malaria and cumulative rainfall averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort



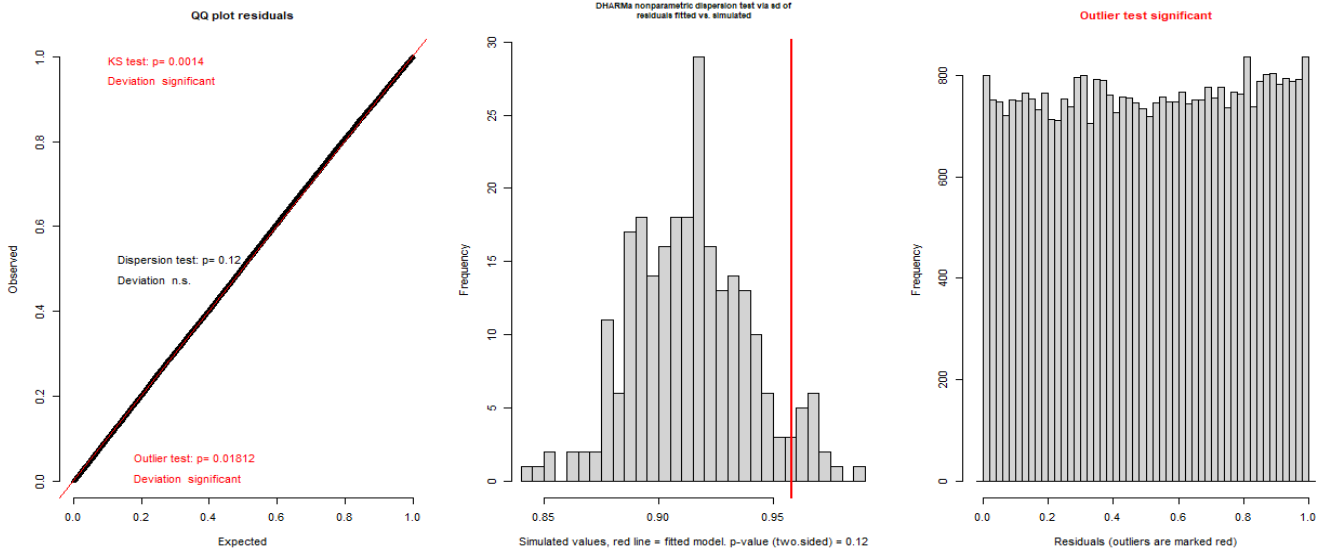
**Figure S7.** – Plots of bivariate analysis between malaria and humidity averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort



**Figure S8.** – Plots of bivariate analysis between malaria and minimum temperature averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort



**Figure S9.** – Plots of bivariate analysis between malaria and maximum temperature averaged over 7 days, lags up to 16 weeks, for the entire cohort



DHARMA residual diagnostics

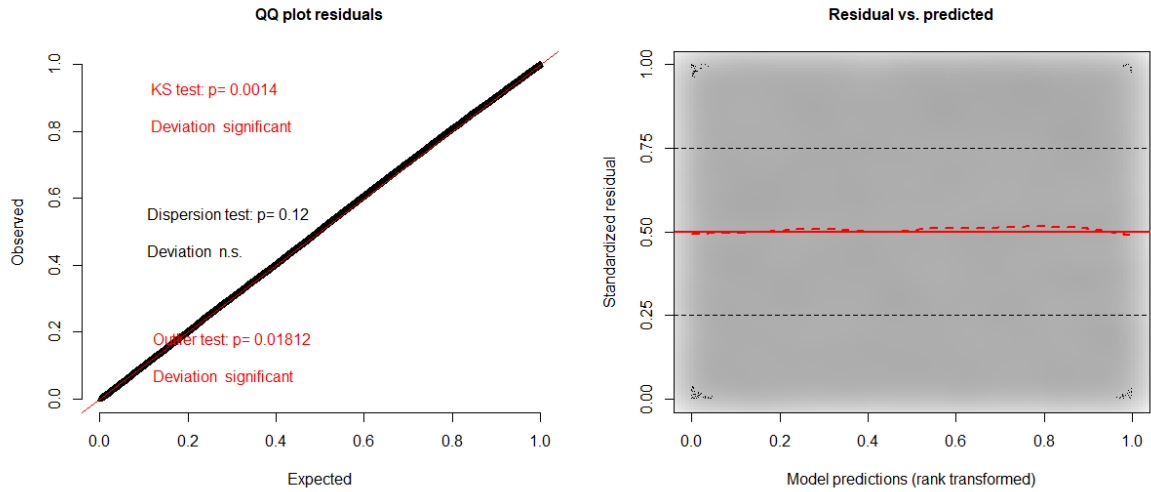
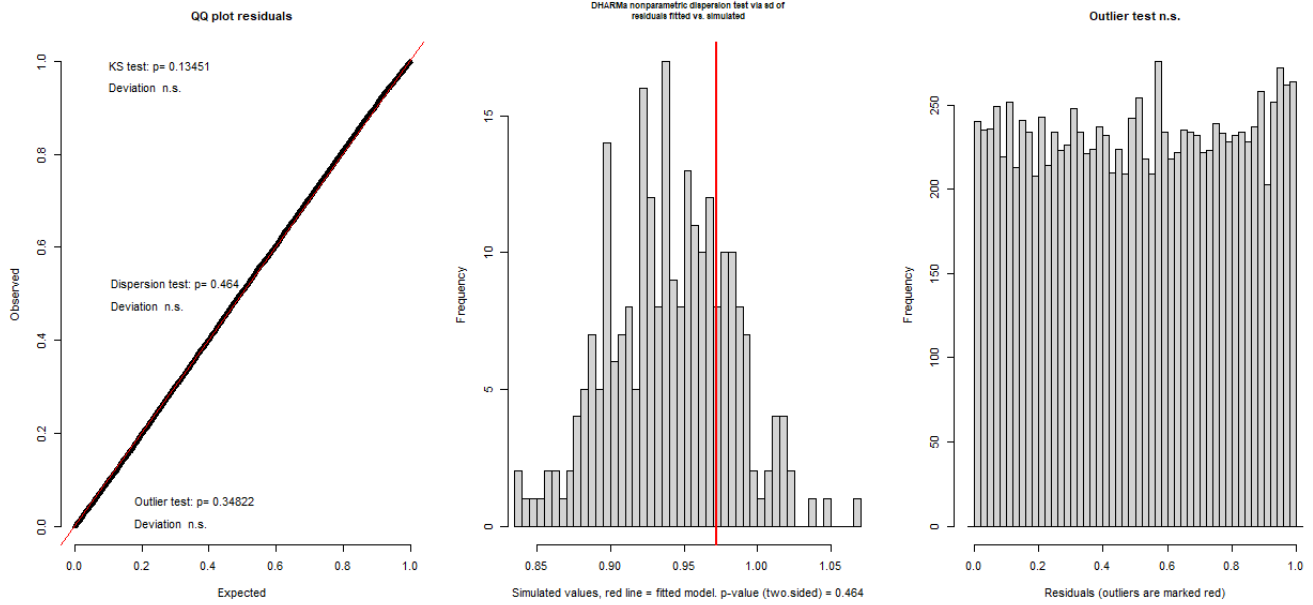


Figure S10. – Global model (with IRS) diagnosis



DHARMA residual diagnostics

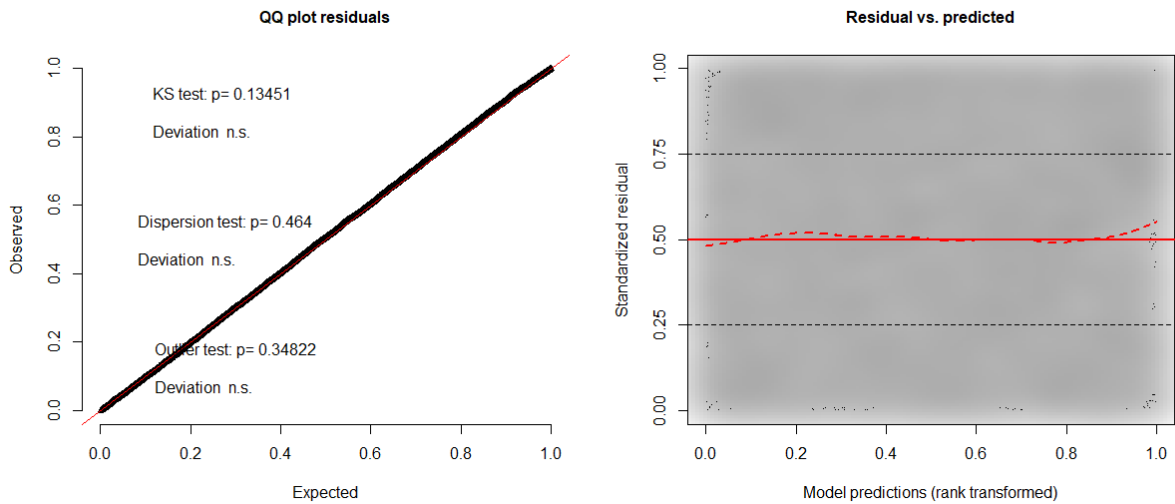
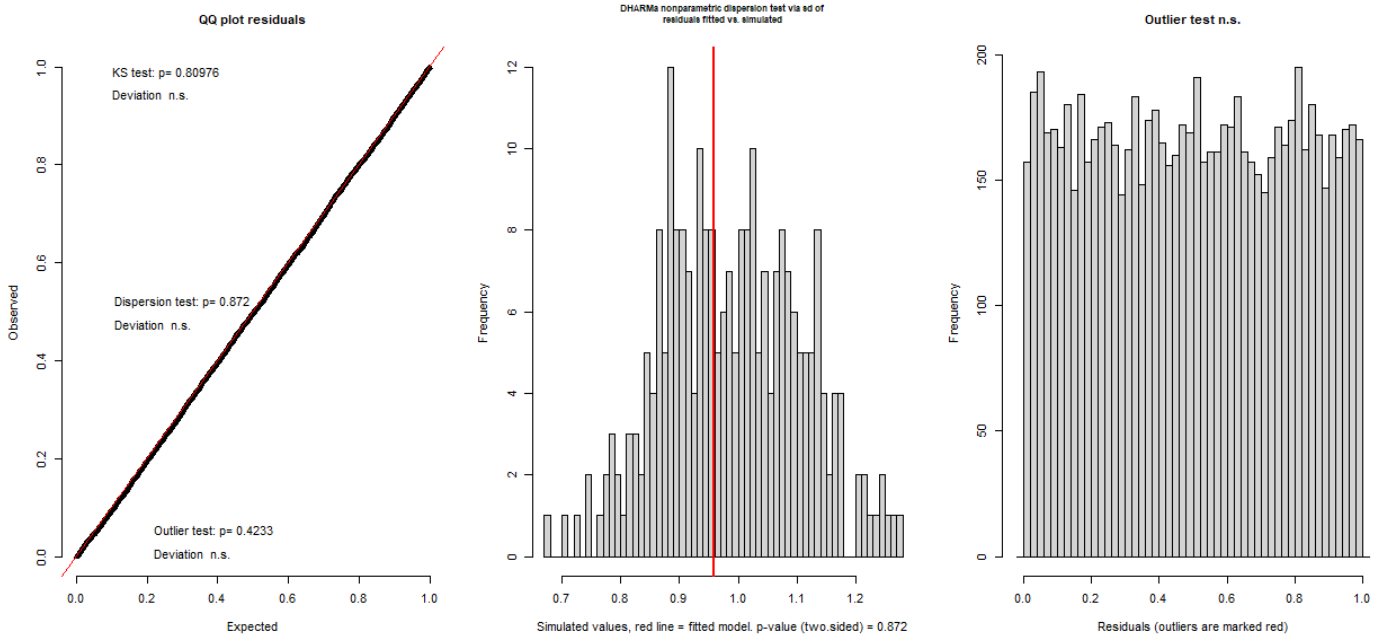


Figure S11. – Kihahi model diagnosis





DHARMA residual diagnostics

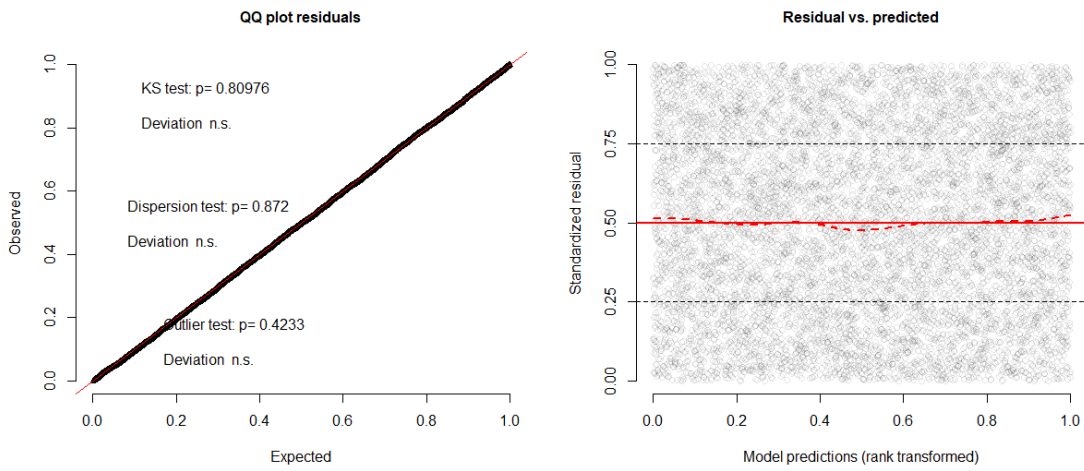
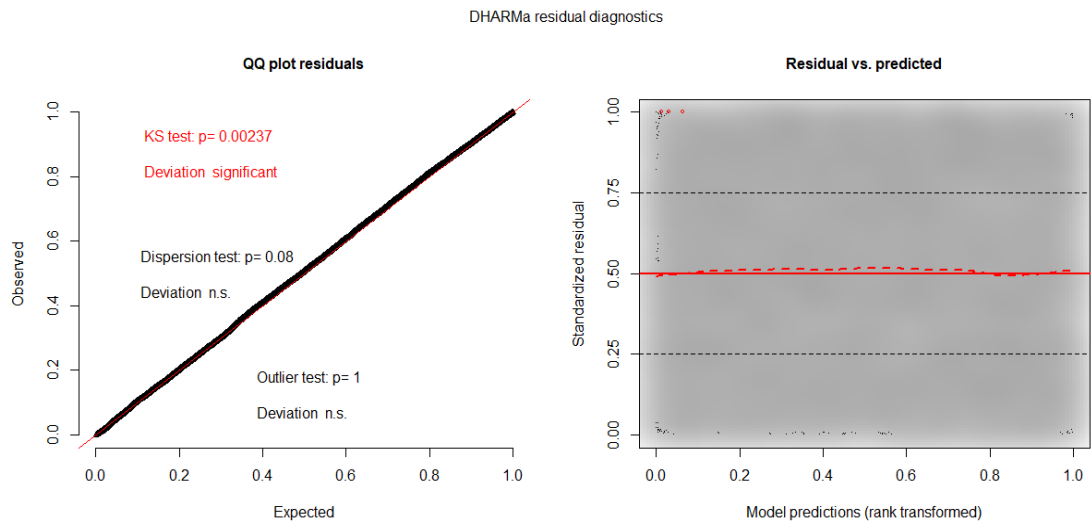
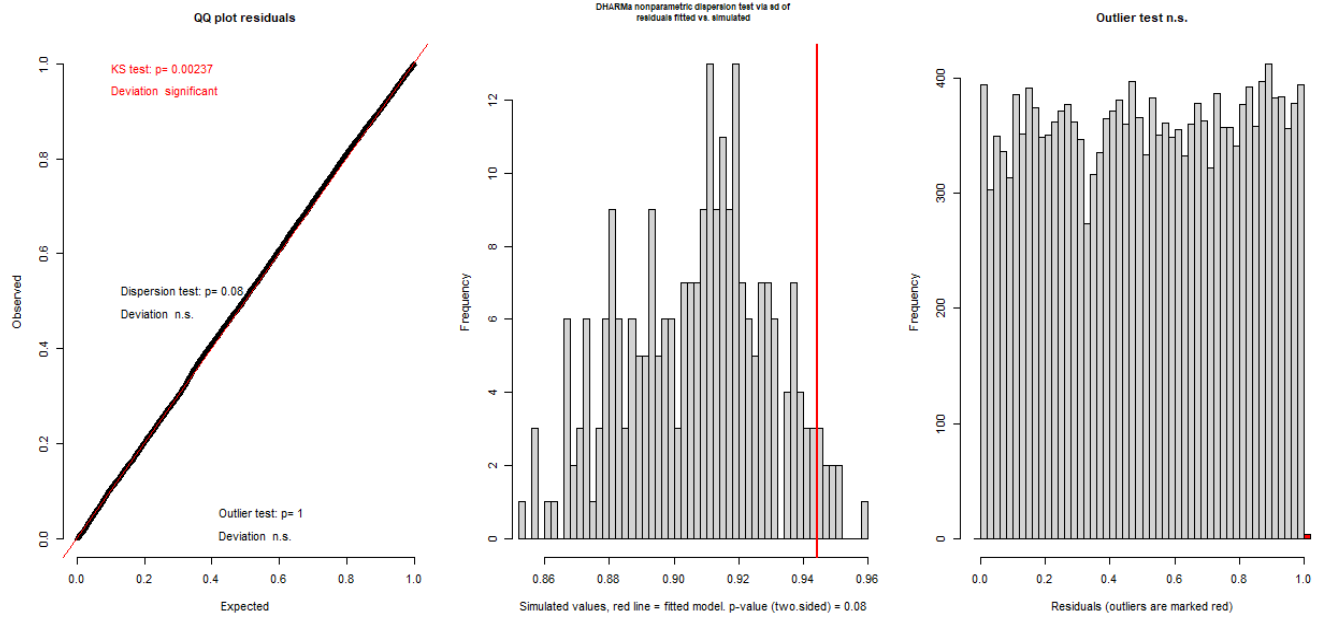


Figure S12. – Walukuba model diagnosis



**Figure S13.** – Nagongera model (with IRS) diagnosis

## 5.2 Article 2: Differential influence of environmental factors on malaria due to vector control interventions in Uganda

**Statut de la publication** : Le manuscrit a été publié dans *International Journal of Environmental Research and Public Health* en novembre 2023. Il est en libre accès et peut être cité comme suit:

Sadoine, M. L., Smargiassi, A., Liu, Y., Gachon, P., Fournier, M., Dueymes, G., ... & Zinszer, K. (2023). Differential Influence of Environmental Factors on Malaria Due to Vector Control Interventions in Uganda. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(22), 7042.

### Auteurs

Margaux L. Sadoine<sup>1,2</sup>, Audrey Smargiassi<sup>1,2</sup>, Ying Liu<sup>1,2</sup>, Philippe Gachon<sup>3</sup>, Michel Fournier<sup>4</sup>, Guillaume Dueymes<sup>3</sup>, Jane Frances Namuganga<sup>5</sup>, Grant Dorsey<sup>6</sup>, Bouchra Nasri<sup>1,2</sup> and Kate Zinszer<sup>1,2</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> School of Public Health, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Center for Public Health Research, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup> ESCER (Étude et Simulation du Climat à l'Échelle Régionale) Centre, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada.

<sup>4</sup> Montreal Regional Department of Public Health, Québec, Canada.

<sup>5</sup> Infectious Diseases Research Collaboration, Kampala, Uganda.

<sup>6</sup> University of California San Francisco, San Francisco, United States.

## **5.2.1 Abstract**

### **Background and aim**

Few studies have explored how vector control interventions may modify associations between environmental factors and malaria.

### **Methods**

The non-linearity of environmental variables was investigated, and negative binomial regression models were used to explore the influence of indoor residual spraying (IRS) and long-lasting insecticidal nets (LLINs) on associations between environmental factors and malaria incident cases for each site as well as pooled across the facilities, with or without considering the interaction between environmental variables and vector control interventions.

### **Results**

An average of 73.3 weekly malaria cases per site (range: 0–597) occurred between 2010 and 2018. From the pooled model, malaria risk related to environmental variables was reduced by about 35% with LLINs and 63% with IRS. Significant interactions were observed between some environmental variables and vector control interventions. There was site-specific variability in the shape of the environment–malaria risk relationship and in the influence of interventions (6 to 72% reduction in cases with LLINs and 43 to 74% with IRS).

### **Conclusion**

The influence of vector control interventions on the malaria–environment relationship need to be considered at a local scale in order to efficiently guide control programs.

### 5.2.2 Introduction

Despite significant progress made over the past 20 years, malaria remains a public health challenge worldwide, having resulted in over 247 million cases and an estimated 619,000 deaths in 2021 [1]. The control and elimination of malaria relies primarily on insecticide-treated nets (ITNs), prompt treatment with artemisinin-based combination therapies, and indoor residual spraying of insecticide (IRS). Accurate and timely surveillance can also constitute an effective tool in disease burden monitoring and intervention evaluation to guide public health policy. In 2006, an enhanced health facility-based malaria surveillance system was established in Uganda to provide high-quality data at sentinel sites, through the electronic collection of laboratory-confirmed cases of malaria. In Uganda, malaria is highly endemic, and more than 12.6 million cases were confirmed in 2021 [1]. It was the first country to introduce the mass distribution of long-lasting insecticidal nets (LLINs), which began in 2013. Since then, similar campaigns have been implemented every 3–4 years, including in 2017–2018 and most recently in 2020–2021 [2]. Uganda is one of the countries with the highest LLIN coverage, with 83% of households reportedly owning at least one LLIN in 2018, compared to 16% in 2006 [3]. Uganda has also used IRS since 2006, which is targeted to selected high-burden areas.

The environment plays a critical role in malaria transmission. Both the development and survival of the mosquito and the parasite rely on a certain threshold of rain-fall, temperature, vegetation, and humidity [4,5]. The link between these factors and malaria has been widely studied, although few studies have analyzed the combined effects of environmental factors and malaria control interventions in statistical modeling [6]. Furthermore, there has not been much work exploring the differential influence of the environment with malaria control interventions, yet this information could inform control programs. Chaves et al. [7] demonstrated a reduced average effect of temperature on *P. falciparum* transmission after an ITN distribution campaign, while Carrasco-Escobar et al. [8] showed a time-varying change in slope in the dose–response effect of evapotranspiration, precipitation, and minimum temperature on malaria incidence during and after community interventions (health workers training, LLIN distribution, and community education), leading to reduced incidence rates of malaria.

The objective of this study was to investigate the influence of vector control interventions (IRS and LLINs) on associations between various environmental factors (rainfall, humidity, temperatures, and enhanced vegetation index) and malaria incident cases, using data from six public health facilities in Uganda.

### **5.2.3 Methods**

#### **5.2.3.1 Study sites**

This study used data from six malaria reference centers (MRCs) that are part of a health facility-based malaria surveillance program—the Uganda Malaria Surveillance Program (UMSP). UMSP began in 2006 in collaboration with the Uganda National Malaria Control Division at six sentinel sites across the country, reflective of the diversity of Uganda’s malaria transmission intensity [9]. These MRCs are high-volume level III/IV public health facilities with functional laboratories and are part of a larger MRC network that was expanded from 2014 to 2020 to include over 70 sites across the country. Each MRC captures individual-level data for all patients presenting to the outpatient department [9]. The captured information includes the following: socio-demographic variables including age and sex; village of residence; history of fever; whether malaria was suspected; whether laboratory testing was performed if malaria was suspected; what type of laboratory test was performed (rapid diagnostic test (RDT) or malaria microscopy); test results; diagnoses given; and treatments prescribed. This information is collected using a standardized register—HMIS 002: Outpatient register [9]. Initially, a data manager at each site was employed on a full-time basis by UMSP to enter data electronically using Epi Info 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA). However, data entry was transitioned to health information assistants employed by the government at each facility.

To ensure that data collection procedures between sites were the same over time, only the original MRCs of the UMSP program were included in our study. These correspond to Aduku health center level IV (HCIV) in Kwania district, Kamwezi HCIV in Rukiga district, Kihihi HCIV in Kanungu district, Kasambya health center level III (HCIII) in Mubende district, Nagongera HCIV in Tororo district, and Walukuba HCIV in Jinja district. The locations of the districts are shown in

Figure 1. Daily data provided by UMSP were converted to a weekly resolution for the period from 2010 to 2018 given the large number of zeros reported by some sites.

### **5.2.3.2 Vector control interventions**

In Uganda, vector control efforts for malaria are focused on use of LLINs and IRS [10]. In 2013–2014, the Ministry of Health launched its first universal LLIN coverage campaign, through which LLINs were provided free of charge and targeting at least one LLIN for every 2 residents to over 90% of households [11]. This was followed by a second universal campaign in 2017/2018, which resulted in 26.5 million nets distributed, achieving a coverage of 95% [10]. The distribution dates for the first campaign were as follows: November 2013 in the districts of Mubende, Tororo, and Jinja; in May 2014 in the districts of Kwanja, Kanungu, and Rukiga. The second mass distribution campaign was conducted in February 2017 in Kwanja district, May 2017 in Tororo and Jinja districts, June 2017 in Kanungu and Rukiga districts, and November 2017 in Mubende district. We considered the period of LLIN coverage to begin on the first of the month following LLIN distribution and 2 years of nets' survival. Net survivorship in African countries ranges between 6 months and 4 years, with 25 to 44% of nets unusable after 24 months and an insecticidal bio-efficacy of less than 3 years [12–16].

Indoor residual spraying (IRS) began in Uganda in the late 1950s and early 1960s with pilot projects for malaria eradication, and since then, only targeted campaigns have been conducted [17]. In 2006, Uganda expanded IRS to districts with high malaria endemicity, starting with a single round in the south-western district of Kanungu. The program was then shifted to ten high-burden districts in the north in 2007–2009. Kwanja and Tororo were among the districts to receive IRS. In Kwanja, one IRS round with the pyrethroid alpha-cypermethrin was implemented in March 2010, followed by nine rounds of the carbamate bendiocarb approximately every 6 months, the last of which was conducted in May 2014. After three years without IRS, one round of IRS with Actellic was implemented in May 2017. Tororo received six rounds of IRS starting in December 2014, which began with three rounds with bendiocarb sprayed approximately every 6 months, followed by three with Actellic sprayed approximately 12 months apart, with the last round included in this analysis conducted in July 2018. We considered IRS coverage from the start date of the month following its implementation up to the effectiveness of the final round. Based on a previous study

[17], the effectiveness of the last bendiocarb spray round in May 2014 was estimated to have lasted 4 months after its application, and that of Actellic to have lasted 23 months. The effectiveness of Actellic was therefore considered up to December 2018. The periods considered for the interventions are shown in Figure 2 and summarized in Supplementary Table S1.

### 5.2.3.3 Environmental data

Data on environmental factors for 2010–2018 were obtained from remote sensing sources. The Africa Rainfall Climatology Version 2 (NOAA NCEP CPC FEWS Africa DAILY ARC2 daily, available from <https://iridl.ldeo.columbia.edu/>, last accessed on 26 May 2020) [18] was used to obtain daily precipitation data (mm/day) for Uganda, at a 0.1°-by-0.1° horizontal resolution. The hourly near-surface air temperature, the hourly maximum and minimum near-surface air temperature, and the hourly near-surface specific humidity dataset for Uganda derived from the ERA5 re-analysis [19] at a 0.1°-by-0.1° horizontal resolution were used. Data were retrieved from the Copernicus Climate Change Service (C3S, available from <https://climate.copernicus.eu/>, last accessed 30 March 2021). The gridded hourly datasets were further aggregated into daily averages.

The 16-day Enhanced Vegetation Index (EVI) dataset with a spatial resolution of 0.005° by 0.005° for Uganda was extracted from the Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer vegetation indices products (MOS13A1 v006) [20]. This dataset was available from the U.S. Geological Survey (USGS: <https://modis.gsfc.nasa.gov/data/>, last accessed 30 March, 2021). The EVI imagery products collected between January 1 and January 10 of each year between 2010 and 2018 were used to represent the vegetation coverage for the dry season, and between June 10 and June 26 for the rainy seasons.

The daily average of meteorological variables (mean, maximum, and minimum temperature, humidity, and precipitation) and EVI for the six districts (i.e., Kwanja, Jinja, Rukiga, Kanungu, Mubende, and Tororo) was produced from the above gridded meteorological and vegetation index products. Daily meteorological variables were then averaged over one to four months before each week of malaria counts at health facilities to consider the lag between the climatic suitability for malaria transmission and malaria onset. Cumulative rainfall (mm) for the same period was calculated.



#### 5.2.3.4 Socio-economic data

Malaria is known to affect more those who are economically disadvantaged and is also a source of poverty [21]. Children from low-income communities have twice the risk of contracting malaria compared with children from high-income communities [22]. Therefore, we controlled associations with malaria for the average monthly household income at the sub-regional level. It corresponded to the sources of income received in cash and in-kind earnings [23]. Data were retrieved from Uganda national household surveys conducted in 2012–2013 and 2016–2017 by the Ugandan Bureau of Statistics [23,24].

#### 5.2.3.5 Statistical analysis

Potential outliers with regard to age were identified in the dataset (many people over 100 years old); therefore, patients over 70 years old (1.42%) and those with missing data on sex (0.03%) were excluded from the analyses. Spearman rank correlation analysis [25] was conducted to examine the correlation within meteorological variables. Mean daily temperature was highly correlated with maximum and minimum daily temperatures ( $>0.8$ ); therefore, only maximum and minimum temperatures were considered in the subsequent analyses.

We used a general linear model (GLM) based on a negative binomial distribution to analyze the influence of interventions on the environment–malaria relationship in a pooled model, combining the six MRCs (model 1); site-specific GLMs were also created. A GLM can be used when the response variable is not distributed normally and consists of non-negative integers [26]. A GLM is made up of a linear predictor that can be written as

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_p + \varepsilon_i$$

where the response  $y_i$ ,  $i = 1, \dots, n$  is modelled by a linear function of explanatory variables, plus an error term. The negative binomial distribution is used to deal with overdispersion in count data [27]. The expected value of the response is given as

$$Y = \exp(y_i)$$

In our study, the dependent variable was the number of weekly confirmed malaria cases, with a malaria case defined as positive malaria diagnostic test results via microscopy or RDT. Models

included the environmental variables (maximum and minimum temperature, rainfall, humidity, and EVI), vector control interventions (yes/no LLINs and IRS), and the average monthly income of households. Sites were included in models as fixed effects. The model's offset was represented by the weekly number of visits to each MRC, as we assumed that the number of malaria diagnoses can vary depending on the number of visits at the clinics and on the transmission seasonality. Therefore, we modelled the number of positive malaria cases among clinic visits.

Prior to fitting the models, the nonlinear relationships between environmental variables and malaria were investigated and considered using natural cubic splines with three knots placed at the 10<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, and 90<sup>th</sup> percentiles. Model selection was based on the Akaike Information Criterion (AIC) [28], and model diagnostics were performed to verify the model's fit, including Pearson and deviance residuals. The presence of residual autocorrelation was assessed through plotting the residuals according to the weeks of observations.

Finally, an additional pooled model was created (model 2) to investigate the influence of interactions between environmental variables and vector control interventions. Relevant interactions were chosen based on the LOWESS plots and the likelihood ratio test. We adopted a liberal approach to selecting interactions, in which the nested model had no interaction and was compared to the main effect model with one term of interaction at a time. A description of the final models used for analysis is presented in Table S2.

The analyses were performed using R program version 3.6.3. Models were run using the `glm.nb` function from the MASS package [29], nonlinear relationships were analyzed with the `mgcv` package [30], and the predictive margins at the mean of environmental variables at each site were produced with the `ggeffects` package [31]. We calculated the total predicted cases for each pool model from the `predict` function of the `car` package [32]. We also calculated the predicted cases for each site-specific model and compared their distribution to those from the pooled model without interaction.

## 5.2.4 Results

### 5.2.4.1 Characteristics of the study sites

A total of 204,252 laboratory-confirmed malaria cases were identified between 2010 and 2018, with an average of 73.3 weekly cases (range: 0–597). Kihihi reported the highest number of weekly cases (92.4 on average), and Kamwezi reported the low-est (47.2 on average) (Table 1). The average weekly number of visits between the sites was 425, and the highest mean was recorded in Walukuba (645 weekly visits, on aver-age). The distribution of environmental variables averaged over 3 months (corre-sponding to the best average period selected for final pooled models) is presented in Table 2. Nagongera experienced the most precipitation, with an average of 363 mm for 3 months, while Kamwezi received the least amount of precipitation (a mean of 189 mm over 3 months). Kamwezi had the lowest temperature (3-month average: 14.5 °C; range: 13.7 °C–15.7 °C), while maximum temperatures were the highest in Aduku (3-month average: 28.7 °C; range: 26.8 °C–32.7 °C). The distributions of environmental factors for other averaging periods are presented in Supplementary Table S3.

### 5.2.4.2 Influence of environmental conditions and intervention in the pooled model without interaction

The comparison between the different exposure periods (1- to 4-month averages) showed that the smallest AIC was obtained for the environmental variables averaged over a 3-month period. The regression coefficients of the final model with environ-mental variables averaged over a 3-month period are presented in Table S4.

Predictive margins at the mean, corresponding to the predicted counts of weekly malaria cases according to each environmental variable when all other covariates were held constant at their mean, are presented in Figure 3 and Supplementary Table S5. The results suggested that malaria risk increases as minimum temperature, humidity, and EVI increase, while the risk decreased as rainfall and maximum temperature in-creased. The predictive margins of environmental variables on malaria risks were re-duced by 35% with LLIN and approximatively 64% with IRS (Supplementary Table S5).

### **5.2.4.3 Influence of environmental conditions and interventions when considering interactions**

LOWESS plots of the relationship between malaria incident cases and each environmental variable, in the presence or absence of vector control intervention, were produced in order to identify potential interactions. The results, presented in Figures S1 and S2, did not clearly show the presence of interactions. Based on the likelihood ratio test, significant interactions were identified between IRS and minimum temperature/humidity/EVI, while all interactions between LLINs and all environmental variables were statistically significant, with the exception of humidity.

To compare the two pooled models (i.e., with and without interaction), the AICs and the total number of predicted cases (sum of the weekly predicted cases over the period 2010–2018) and the predictive margins at the mean at each quantile for each environmental variable were calculated. The predictive margins at the mean are presented in Figure 4 and Table S6.

The addition of interactions in the pooled model led to a large drop in the AIC from 26,986 for model 1 (without interaction) to 26,627 for model 2 (with interaction). Results from the predictive margins' plots suggest that the influence of interventions was not constant across the range of environmental variables. A less significant reduction in the predictive margins of precipitation by LLINs was observed between 200 and 400 mm of rain (–15% of cases at 268 mm of rain versus –60% of malaria cases at 5 mm—Table S6 and Figure 4). The reduction in the predicted cases by IRS in relation to minimum temperatures was greater, between 16 °C and 20 °C of minimum temperature, and beyond 20 °C with the LLINs. LLINs only reduced malaria predicted cases below 27 °C of maximum temperature.

Although our results highlighted interaction effects between environmental variables and the interventions, the number of total predicted cases was relatively similar between the two models: 198,770 cases for model 1 without interaction and 199,211 for model 2 with interactions, compared to 204,252 observed cases.

### **5.2.4.4 Effect of environmental characteristics and intervention at each site**

Models developed separately at each site differed from the pooled model 1. Contrary to the pool models that were developed with environmental variables averaged over 3 months, smaller AICs

were obtained for site-specific models with environmental variables averaged over 4 months for Aduku, Kamwezi, Kasambya, Nagongera and Walukuba, while for Kihihi, the best AIC was for a 2-month average. The predictive margins at the mean for each environmental variable with and without intervention for each MRC are presented in Supplementary Figure S3. LLIN induced a reduction in malaria cases in all regions but Nagongera, ranging from 6 to 72% (Supplementary Tables S7–S12). IRS reduced more malaria cases in Nagongera (–74% predicted cases—Table S11) than in Aduku (–43% predicted cases—Table S7).

The comparison of the weekly malaria predictions distribution at each site from the pooled model without interaction and the site-specific models is presented in Figure S4. The results suggest that the pooled model provides similar predictions of weekly malaria cases as the site-specific models.

### 5.2.5 Discussion

We analyzed health facility-based surveillance data to examine the influence of environmental factors on malaria incident cases in the presence or absence of vector control interventions as well as examining interactions and estimations using pooled and site-specific models. We found that malaria risk was reduced more with IRS compared to LLINs. Certain interaction effects were observed between the interventions and some environmental variables. However, the predictions between the pooled models with and without interactions were relatively similar. Finally, at the site level, the effects of the environment on the risk of malaria were very heterogeneous, and interventions reduced the environmental influence in most regions.

Malaria vector control interventions using chemical insecticides have proven to be highly effective at reducing the disease incidence and mortality [33]. A meta-regression on LLIN use in Asia and Africa demonstrated a decrease in malaria prevalence of 56% (OR = 0.44, 95% CI: 0.41–0.48) [34], while some country-specific studies have showed a lower risk of malaria with LLIN ownership in Benin (IRR = 0.6, 95% CI: 0.37–0.99) [35], and LLIN use in Uganda (aRR = 0.15, 95% CI: 0.11–0.22 to aRR = 0.87, 95% CI: 0.70–1.09) [3]. The benefits of IRS have also been demonstrated, with a reduction in malaria prevalence of 62% (RR = 0.38, 95% CI: 0.31–0.46) [36] and a significant protective effectiveness in several studies conducted in Africa (median 28.5%,

IQR 8.8–47.3%) [37]. Although the effectiveness of these two types of interventions has been demonstrated in several contexts, few have looked at the modification of environmental influence on malaria in the presence of antivectorial interventions. The results of the pooled model 1 confirmed the protective effects of IRS and LLIN on malaria risk, and pooled model 2 highlighted their influence in modifying the effects of environmental determinants on malaria risk.

Malaria transmission is a complex phenomenon, and multiple factors can impact the effectiveness of interventions, such as the type of insecticide and the environmental characteristics in which it is used. Environmental conditions, particularly temperature, have been found to influence the effectiveness of insecticides against *Anopheles* mosquitoes [38-41]. Some insecticides have a potential for toxicity, which increases with increasing temperatures (such as carbamates), or with decreasing temperatures, as is the case for pyrethroids and DDT [39,42]. Therefore, analyzing the possible effects of interactions between environmental factors and control interventions is essential to improve our understanding of this complexity. However, the effect of interventions under variable environmental conditions has been the subject of little work, and to our knowledge, only one other study has examined statistical interactions between interventions and meteorological factors, showing a variable influence of LLINs depending on the level of ambient temperature and normalized difference vegetation index [43].

In our study, the most notable interaction effects were observed between precipitation and LLINs, maximum temperatures and LLINs, and minimum temperatures and IRS. However, the total predicted cases from the model with interaction differ little from the model with no interaction, suggesting that considering interactions at the pooled scale did not have a very significant added value. Nonetheless, given the subnational variability in the effects of environmental factors on malaria and of interventions on malaria's environmental determinants, it may be relevant to analyze finer-scale interactions to improve the understanding of interventions' effectiveness. In our study, it was not possible to analyze the interactions on a finer scale given the number of observations per site.

Importantly, although the pooled models provide a broader understanding of the impacts of the different determinants of malaria and have the advantage of increasing the statistical power, this

is based on an average effect between sites, which omits a more complex reality and variability. The analysis at a finer scale, i.e., on a local scale, demonstrated that there was great variability in the effect size and direction of the environment and in the influence of interventions on malaria risk. The reduction in malaria cases with LLINs was the highest in Kamwezi, relatively low in Kasambya and Aduku, and absent in Nagongera. The lack of LLIN protection at the Nagongera site has been observed in another study [44]. Malaria Indicator Surveys [45,46] showed systematic disparities in the accessibility, possession, and use of nets across Uganda, which could be related to the differences in the magnitude of LLINs' influence on malaria risk observed in our study.

For IRS, our results showed that its effectiveness was greater in Nagongera than in Aduku. This difference could be due to differences in LLIN use [47], in entomological inoculation rates [48], and in insecticide type. Indeed, in Ethiopia, the performance of different insecticides was evaluated, and Bendiocarb-induced mosquito mortality was high during the first three rounds (>90%) and gradually decreased with subsequent rounds. By the sixth round, the mortality rate had reduced to 30% [49]. In our study, Aduku received nine successive rounds of Bendiocarb, while Nagongera only received three rounds before opting for Actellic. Switching the insecticide may have maintained a high level of IRS efficacy in Nagongera compared to Aduku.

Finally, it should be noted that although the shape of the relationships between the environmental variables and malaria cases differ between the subregions, the distributions of weekly predicted cases are similar between the subregional and the pooled models. The value of site-specific models therefore lies in the analysis of the influence of each individual determinant of malaria.

There are several limitations of this study. First, surveillance data were based on passive case detection and therefore only captured cases presenting to the sentinel health facilities. Second, our analyses were not stratified by age and sex, resulting in an imprecise portrait of malaria risk related to gender differences [50,51] and age [52]. Third, we used the number of clinic visits as the models' offset. This implies that (i) we modeled the ratio of visits with malaria-positive diagnosis, which may not be a good proxy for a population-based incidence rate and is highly susceptible to bias according to access to care and diagnostic testing; (ii) we forced the case predictions to be proportional to the number of visits. This can be problematic in a negative

binomial model because if the proportion of positive visits is high, the model can estimate a number of weekly positive visits for malaria that exceeds the total number of weekly visits. Despite these limits, the total number of clinic visits was used as the offset because it provided the most accurate and readily available estimate of the population at risk, given that population-based administration division estimates are outdated and do not necessarily reflect the catchment area of the MRC. Fourth, although we observed no clear temporal trend in the residuals (e.g., no seasonal trend), it is possible that there is a residual temporal dependency in the data (e.g., due to a correlation with cases of previous weeks); failure to consider this is a limitation of the results that could make the confidence intervals narrower, although this is unlikely to bias the estimates of association. Finally, the effects of LLINs were presented for a continuous two-year period from when the nets were distributed, but accessing or owning a net does not equate with its use [53]. Although results have shown a high rate of use of LLINs in the Ugandan population after the first universal distribution in 2013 [11], use may vary depending on the seasons [53] and the condition of the nets. Therefore, our findings regarding LLINs should be interpreted with caution.

### **5.2.6 Conclusion**

The influence of environment and vector control interventions on malaria risk has been widely studied. However, there has been little work on how interventions modify the influence of the environment on malaria risk. Our study provides evidence that LLIN and IRS have the potential to reduce the influence of environmental factors on the risk of malaria. Malaria prevention and control programs should consider the influence of environmental factors in their programs and interventions, given the changing climate context.

### **5.2.7 Funding**

UMSP data were funded by NIH/NIAID (U19AI089674). The current research received no external funding.

### **5.2.8 Institutional Review Board Statement**

This study uses secondary data from health facilities routinely collected on outpatients which were de-identified. Ethical approval was granted from the School of Public Health of the Montreal



University Ethics Committee (CERSES-19-113-D), and this study complies with to the Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans.

### **5.2.9 Informed Consent Statement**

Not applicable

### **5.2.10 Data Availability Statement**

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### **5.2.11 Acknowledgement**

We acknowledge the contribution of Céline Plante for her support in the development of some parts of the R code that were used for the analysis. We also thank Katia Charland for her expertise in exploratory analyzes carried out to developed this research.

### **5.2.12 Conflicts of Interest**

The authors declare no conflicts of interest.

### **5.2.13 Reference**

1. World Health Organization. World Malaria Report 2022; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022.
2. World Health Organization. Achieving and Maintaining Universal Coverage With Long-Lasting Insecticidal Nets for Malaria Con-trol; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2017.
3. Cote, C.M.; Goel, V.; Muhindo, R.; Baguma, E.; Ntaro, M.; Shook-Sa, B.E.; Reyes, R.; Staedke, S.G.; Mulogo, E.M.; Boyce, R.M. Malaria prevalence and long-lasting insecticidal net use in rural western Uganda: Results of a cross-sectional survey con-ducted in an area of highly variable malaria transmission intensity. *Malar. J.* 2021, 20, 304.
4. National Research Council. Under the Weather: Climate, Ecosystems, and Infectious Disease; National Academies Press: Wash-ington, DC, USA, 2001.

5. Paaijmans, K.P.; Wandago, M.O.; Githeko, A.K.; Takken, W. Unexpected high losses of *Anopheles gambiae* larvae due to rainfall. *PLoS ONE* 2007, 2, e1146.
6. Sadoine, M.L.; Smargiassi, A.; Ridde, V.; Tusting, L.S.; Zinszer, K. The associations between malaria, interventions, and the environment: A systematic review and meta-analysis. *Malar. J.* 2018, 17, 73.
7. Chaves, L.F.; Kaneko, A.; Taleo, G.; Pascual, M.; Wilson, M.L. Malaria transmission pattern resilience to climatic variability is mediated by insecticide-treated nets. *Malar. J.* 2008, 7, 100.
8. Carrasco-Escobar, G.; Qquellon, J.; Villa, D.; Cava, R.; Llanos-Cuentas, A.; Benmarhnia, T. Time-Varying Effects of Meteorological Variables on Malaria Epidemiology in the Context of Interrupted Control Efforts in the Amazon Rainforest, 2000–2017. *Front. Med.* 2021, 8, 721515.
9. Sserwanga, A.; Harris, J.C.; Kigozi, R.; Menon, M.; Bukirwa, H.; Gasasira, A.; Kakeeto, S.; Kizito, F.; Quinto, E.; Rubahika, D.; et al. Improved malaria case management through the implementation of a health facility-based sentinel site surveillance system in Uganda. *PLoS ONE* 2011, 6, e16316.
10. Uganda Ministry of Health. National Malaria Annual Report 2017–2018; Dans: National Malaria Control Division, rédacteur; Uganda Ministry of Health: Kampala, Uganda, 2019.
11. Wanzira, H.; Katamba, H.; Rubahika, D. Use of long-lasting insecticide-treated bed nets in a population with universal coverage following a mass distribution campaign in Uganda. *Malar. J.* 2016, 15, 311.
12. Hakizimana, E.; Cyubahiro, B.; Rukundo, A.; Kabayiza, A.; Mutabazi, A.; Beach, R.; Patel, R.; Tongren, J.E.; Karema, C. Monitoring long-lasting insecticidal net (LLIN) durability to validate net serviceable life assumptions, in Rwanda. *Malar. J.* 2014, 13, 344.
13. Massue, D.J.; Moore, S.J.; Mageni, Z.D.; Moore, J.D.; Bradley, J.; Pigeon, O.; Maziba, E.J.; Mandike, R.; Kramer, K.; Kisinza, W.N.; et al. Durability of Olyset campaign nets distributed between 2009 and 2011 in eight districts of Tanzania. *Malar. J.* 2016, 15, 176.
14. Randriamaherijaona, S.; Raharinjatovo, J.; Boyer, S. Durability monitoring of long-lasting insecticidal (mosquito) nets (LLINs) in Madagascar: Physical integrity and insecticidal activity. *Parasites Vectors* 2017, 10, 1–11.

15. Tan, K.R.; Coleman, J.; Smith, B.; Hamainza, B.; Katebe-Sakala, C.; Kean, C.; Kowal, A.; Vanden Eng, J.; Parris, T.K.; Mapp, C.T.; et al. A longitudinal study of the durability of long-lasting insecticidal nets in Zambia. *Malar. J.* 2016, 15, 106.
16. Wills, A.B.; Smith, S.C.; Anshebo, G.Y.; Graves, P.M.; Endeshaw, T.; Shargie, E.B.; Damte, M.; Gebre, T.; Mosher, A.W.; Patterson, A.E.; et al. Physical durability of PermaNet 2.0 long-lasting insecticidal nets over three to 32 months of use in Ethi-opia. *Malar. J.* 2013, 12, 242.
17. Namuganga, J.F.; Epstein, A.; Nankabirwa, J.I.; Mpimbaza, A.; Kiggundu, M.; Sserwanga, A.; Kapisi, J.; Arinaitwe, E.; Go-nahasa, S.; Opigo, J.; et al. The impact of stopping and starting indoor residual spraying on malaria burden in Uganda. *Nat. Commun.* 2021, 12, 2635.
18. Novella, N.S.; Thiaw, W.M. African rainfall climatology version 2 for famine early warning systems. *J. Appl. Meteorol. Clima-tol.* 2013, 52, 588–606.
19. Hersbach, H.; Bell, B.; Berrisford, P.; Hirahara, S.; Horányi, A.; Muñoz-Sabater, J.; Nicolas, J.; Peubey, C.; Radu, R.; Schepers, D.; et al. The ERA5 global reanalysis. *Q. J. R. Meteorol. Soc.* 2020, 146, 1999–2049.
20. Didan, K. MOD13A1 MODIS/Terra Vegetation Indices 16-Day L3 Global 250m SIN Grid V006; NASA eosdis land processes daac.. 2015, 10(730), 415.
21. Teklehaimanot, A.; Mejia, P. Malaria and poverty. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1136, 32–37.
22. Tusting, L.S.; Willey, B.; Lucas, H.; Thompson, J.; Kafy, H.T.; Smith, R.; Lindsay, S.W. Socioeconomic development as an in-tervention against malaria: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013, 382, 963–972.
23. Uganda Bureau of Statistics (UBOS). Uganda National Household Survey 2012/2013; UBOS: Kampala, Uganda, 2012.
24. Ugandan Bureau of Statistics (UBOS). Uganda National Household Survey 2016/2017; UBOS: Kampala, Uganda, 2018.
25. Spearman, C. “General Intelligence” Objectively Determined and Measured. *American Psychological Association.* 1904, 15(2), 225-238.
26. Dobson, A.J.; Barnett, A.G. *An Introduction to Generalized Linear Models*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2018.
27. Everitt, B.S. *The Cambridge Dictionary of Statistics*, 2nd ed.; Cambridge University Press: New York, NY, USA, 2022.

28. Akaike, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Autom. Control* 1974, 19, 716–723.
29. Ripley, B.D. *Modern Applied Statistics with S*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2002.
30. Wood, S.N. Stable and efficient multiple smoothing parameter estimation for generalized additive models. *J. Am. Stat. Assoc.* 2004, 99, 673–686.
31. Lüdecke, D. *ggeffects: Tidy data frames of marginal effects from regression models*. *J. Open Source Softw.* 2018, 3, 772.
32. Fox, J.; Weisberg, S. *An R Companion to Applied Regression*; Sage: Thousand Oaks, CA, USA, 2019.
33. Bhatt, S.; Weiss, D.J.; Cameron, E.; Bisanzio, D.; Mappin, B.; Dalrymple, U.; Battle, K.; Moyes, C.L.; Henry, A.; Eckhoff, P.A.; et al. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature* 2015, 526, 207–211.
34. Yang, G.; Kim, D.; Pham, A.; Paul, C.J. A meta-regression analysis of the effectiveness of mosquito nets for malaria control: The value of long-lasting insecticide nets. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15, 546.
35. Moiroux, N.; Boussari, O.; Djènontin, A.; Damien, G.; Cottrell, G.; Henry, M.C.; Guis, H.; Corbel, V. Dry season determinants of malaria disease and net use in Benin, West Africa. *PLoS ONE* 2012, 7, e30558.
36. Kim, D.; Fedak, K.; Kramer, R. Reduction of malaria prevalence by indoor residual spraying: A meta-regression analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012, 87, 117.
37. Kesteman, T.; Randrianarivojosia, M.; Rogier, C. The protective effectiveness of control interventions for malaria prevention: A systematic review of the literature. *F1000Res.* 2017, 6, 1932.
38. Glunt, K.D.; Blanford, J.I.; Paaijmans, K.P. Chemicals, climate, and control: Increasing the effectiveness of malaria vector control tools by considering relevant temperatures. *PLoS Pathogens.* 2013, 9, e1003602.
39. Glunt, K.D.; Oliver, S.V.; Hunt, R.H.; Paaijmans, K.P. The impact of temperature on insecticide toxicity against the malaria vectors *Anopheles arabiensis* and *Anopheles funestus*. *Malar. J.* 2018, 17, 131.

40. Glunt, K.D.; Paaijmans, K.P.; Read, A.F.; Thomas, M.B. Environmental temperatures significantly change the impact of insecticides measured using WHOPEs protocols. *Malar. J.* 2014, 13, 350.
41. Hodjati, M.; Curtis, C. Effects of permethrin at different temperatures on pyrethroid-resistant and susceptible strains of *Anopheles*. *Med. Vet. Entomol.* 1999, 13, 415–422.
42. Miller, T.A.; Adams, M.E. Mode of Action of Pyrethroids. *Insecticide Mode of Action*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1982; pp. 3–27.
43. Ssempiira, J.; Kissa, J.; Nambuusi, B.; Mukooyo, E.; Opigo, J.; Makumbi, F.; Kasasa, S.; Vounatsou, P. Interactions between climatic changes and intervention effects on malaria spatio-temporal dynamics in Uganda. *Parasite Epidemiol. Control* 2018, 3, e00070.
44. Katureebe, A.; Zinszer, K.; Arinaitwe, E.; Rek, J.; Kakande, E.; Charland, K.; Kigozi, R.; Kilama, M.; Nankabirwa, J.; Yeka, A.; et al. Measures of malaria burden after long-lasting insecticidal net distribution and indoor residual spraying at three sites in Uganda: A prospective observational study. *PLoS Med.* 2016, 13, e1002167.
45. Uganda National Malaria Control Division (NMCD); Uganda Bureau of Statistics (UBOS); ICF. Uganda Malaria Indicator Survey 2018-19; NMCD, UBOS, and ICF: Kampala, Uganda; Rockville, MA, USA, 2020.
46. Uganda Bureau of Statistics (UBOS) and ICF International. Uganda Malaria Indicator Survey 2014-15; UBOS and ICF International: Kampala, Uganda; Rockville, MA, USA, 2015.
47. Sherrard-Smith, E.; Griffin, J.T.; Winskill, P.; Corbel, V.; Pannetier, C.; Djénontin, A.; Moore, S.; Richardson, J.H.; Müller, P.; Edi, C.; et al. Systematic review of indoor residual spray efficacy and effectiveness against *Plasmodium falciparum* in Africa. *Nat. Commun.* 2018, 9, 4982.
48. Pluess, B.; Tanser, F.C.; Lengeler, C.; Sharp, B.L. Indoor residual spraying for preventing malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, 4, CD006657.
49. Nigatu, W.; Eticha, G.; Kinfu, E.; Wuletaw, Y.; Mekuriaw, W.; Hailemariam, A.; Kebede Sisay, T.; Teshome, A.; Abdulletif, B.; Eukubay, A.; et al. Performance evaluation of chemical insecticides used for indoor residual spraying against *Anopheles arabiensis* in Ethiopia. *Ethiop. J. Public Health Nutr.* 2020, 3, 5-16.

50. Quaresima, V.; Agbenyega, T.; Oppong, B.; Awunyo, J.A.D.; Adu Adomah, P.; Enty, E.; Donato, F.; Castelli, F. Are malaria risk factors based on gender? a mixed-methods survey in an urban setting in Ghana. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2021, 6, 161.
51. Ayele, D.G.; Zewotir, T.T.; Mwambi, H.G. Prevalence and risk factors of malaria in Ethiopia. *Malar. J.* 2012, 11, 195.
52. Pullan, R.L.; Bukirwa, H.; Staedke, S.G.; Snow, R.W.; Brooker, S. Plasmodium infection and its risk factors in eastern Uganda. *Malar. J.* 2010, 9, 2.
53. Korenromp, E.L.; Miller, J.; Cibulskis, R.E.; Kabir Cham, M.; Alnwick, D.; Dye, C. Monitoring mosquito net coverage for malaria control in Africa: Possession vs. use by children under 5 years. *Trop. Med. Int. Health* 2003, 8, 693–703.

## 5.2.14 Tables and figures

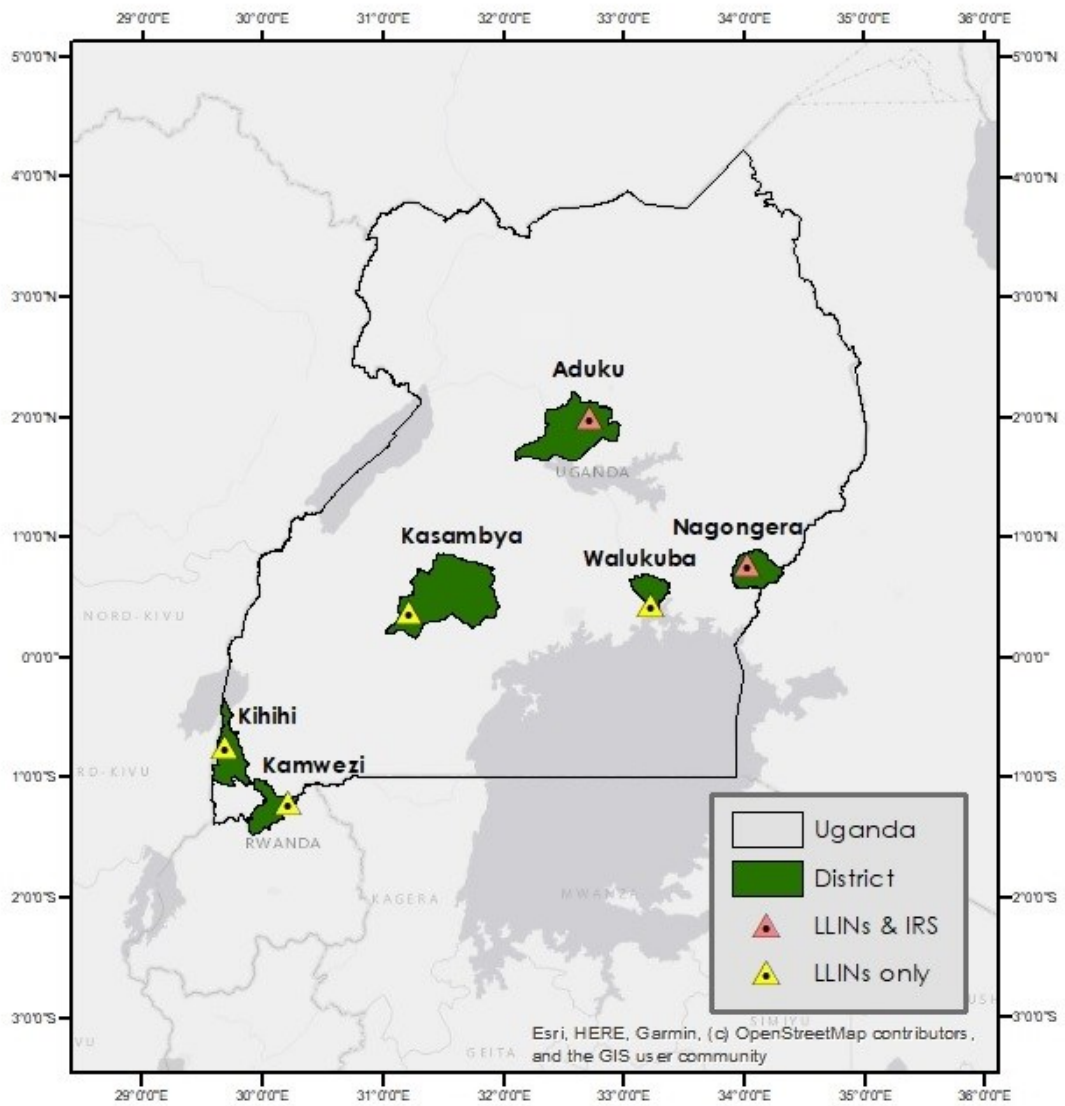
**Tableau 1.** – Distribution of weekly cases and visits, average income for the period 2010 - 2018

	<b>Aduku (n<sub>week</sub>=469)</b>	<b>Kamwezi (n<sub>week</sub> =461)</b>	<b>Kasambya (n<sub>week</sub> =470)</b>	<b>Kihihi (n<sub>week</sub> =469)</b>	<b>Nagongera (n<sub>week</sub> =470)</b>	<b>Walukuba (n<sub>week</sub> =448)</b>	<b>Overall (n<sub>total</sub> =2,787)</b>
<b>Weekly cases of malaria</b>							
Mean (SD)	68.9 (61.4)	47.4 (79.1)	86.0 (59.3)	92.4 (55.4)	64.7 (52.0)	80.3 (58.6)	73.3 (63.3)
Median [Min – Max]	49.0 [1 – 371]	18.0 [0 – 597]	72.0 [0 – 528]	85.0 [1 – 303]	60.0 [0 – 262]	62.0 [4 – 319]	58.0 [0 – 597]
<b>Weekly visit numbers</b>							
Mean (SD)	393 (122)	396 (175)	310 (116)	387 (121)	429 (114)	645 (148)	425 (169)
Median [Min – Max]	381 [86 – 799]	358 [143 – 1240]	299 [12 – 783]	381 [2 – 717]	425 [10 – 813]	653 [151 – 1060]	399 [2 – 1240]
<b>Average income (k – Ugandan shillings)</b>							
Mean (SD)	314 (93.6)	385 (62.7)	420 (50.3)	387 (63.4)	142 (5.75)	205 (11.6)	309 (117)
Median [Min – Max]	359 [139 – 370]	343 [339 – 476]	433 [329 – 463]	343 [339 – 476]	141 [137 – 152]	204 [195 – 222]	343 [137 – 476]

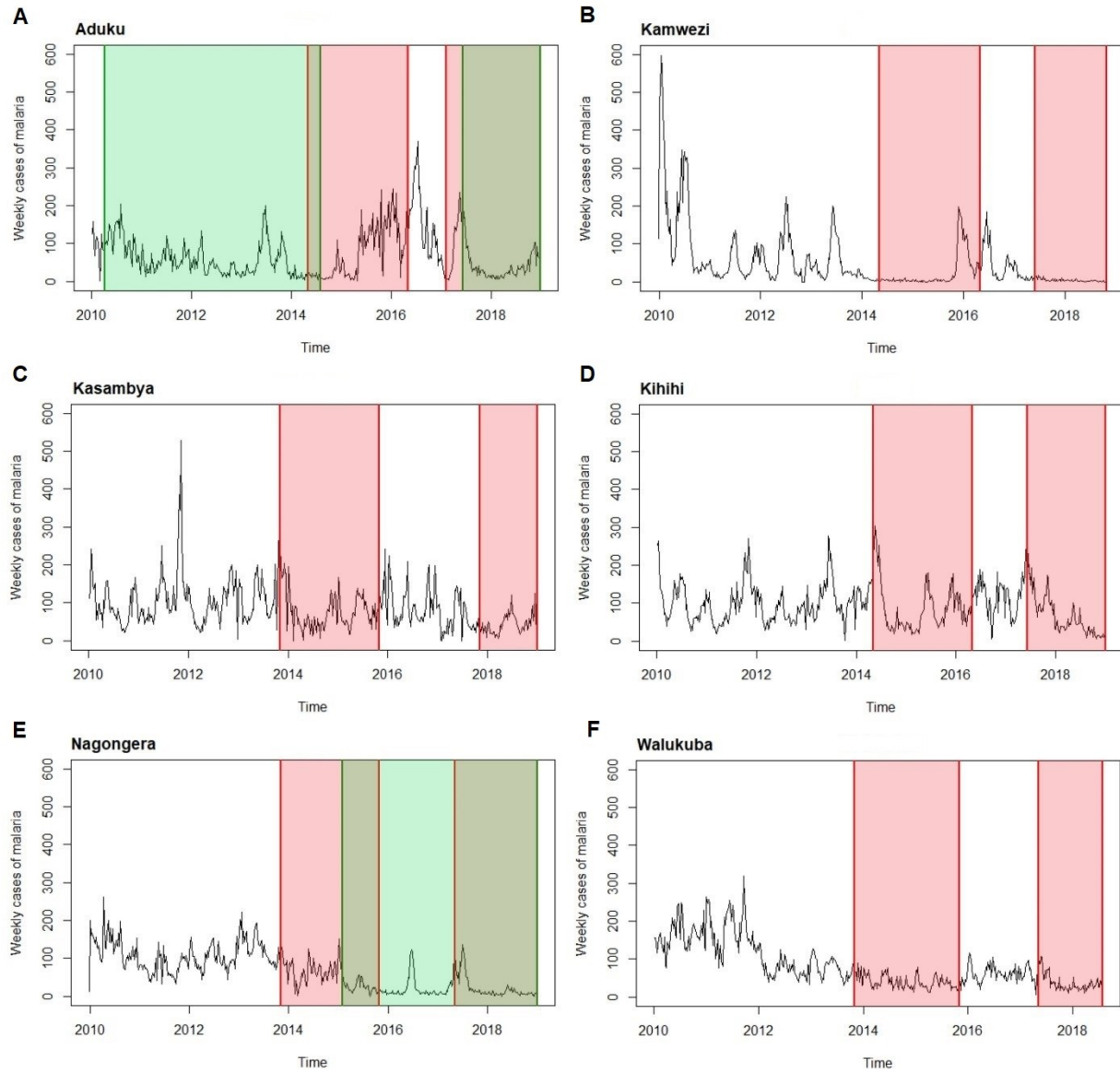
**Tableau 2.** – Distribution of environmental factors for 3 months, averaging periods between 2010–2018

	<b>Aduku</b> ( <b>n<sub>week</sub>=469</b> )	<b>Kamwezi</b> ( <b>n<sub>week</sub> =461</b> )	<b>Kasambya</b> ( <b>n<sub>week</sub> =470</b> )	<b>Kihihi</b> ( <b>n<sub>week</sub> =469</b> )	<b>Nagongera</b> ( <b>n<sub>week</sub> =470</b> )	<b>Walukuba</b> ( <b>n<sub>week</sub> =448</b> )	<b>Overall</b> ( <b>n<sub>total</sub> =2,787</b> )
<b>Cumulative rainfall (mm)</b>							
Mean (SD)	287 (119)	189 (98.7)	265 (99.3)	263 (112)	363 (148)	300 (118)	278 (128)
Median (Min – Max)	300 (4.67, 568)	187 (8.75, 578)	266 (46.4, 485)	257 (32.6, 575)	348 (43.7, 760)	289 (77.8, 694)	268 (4.67, 760)]
<b>Maximum temperature (°C)</b>							
Mean (SD)	28.7 (1.38)	23.5 (0.595)	27.7 (1.03)	25.8 (0.520)	27.8 (1.08)	26.7 (0.769)	26.7 (1.94)
Median (Min – Max)	28.2 (26.8, 32.7)	23.5 (22.3, 25.2)	27.5 (25.8, 30.8)	25.8 (24.6, 27.0)	27.5 (26.2, 31.1)	26.5 (25.4, 29.3)	26.9 (22.3, 32.7)
<b>Minimum temperature (°C)</b>							
Mean (SD)	21.1 (0.668)	14.5 (0.413)	17.7 (0.513)	16.2 (0.486)	17.5 (0.567)	19.5 (0.504)	17.8 (2.19)
Median (Min – Max)	21.1 (19.9, 23.1)	14.5 (13.7, 15.7)	17.6 (16.7, 19.5)	16.2 (15.1, 17.6)	17.5 (15.7, 19.0)	19.5 (18.4, 21.2)	17.5 (13.7, 23.1)
<b>Humidity (kg. kg<sup>-1</sup>)</b>							
Mean (SD)	0.0146 (0.000771)	0.0133 (0.00219)	0.0145 (0.000986)	0.0129 (0.00195)	0.0134 (0.00170)	0.0144 (0.000985)	0.0139 (0.00167)
Median (Min – Max)	0.0147 (0.017, 0.0161)	0.0142 (0.00830, 0.0164)	0.0146 (0.0120, 0.0164)	0.0137 (0.00817, 0.0155)	0.0136 (0.00984, 0.0173)	0.0146 (0.0119, 0.0163)	0.0143 (0.00817, 0.0173)
<b>Enhanced vegetation index</b>							
Mean (SD)	0.385 (0.0615)	0.414 (0.0295)	0.435 (0.0419)	0.459 (0.0348)	0.380 (0.0446)	0.371 (0.0454)	0.408 (0.0543)
Median (Min – Max)	0.391 (0.225, 0.519)	0.408 (0.364, 0.496)	0.438 (0.297, 0.505)	0.465 (0.389, 0.539)	0.383 (0.244, 0.469)	0.379 (0.254, 0.457)	0.407 (0.225, 0.539)

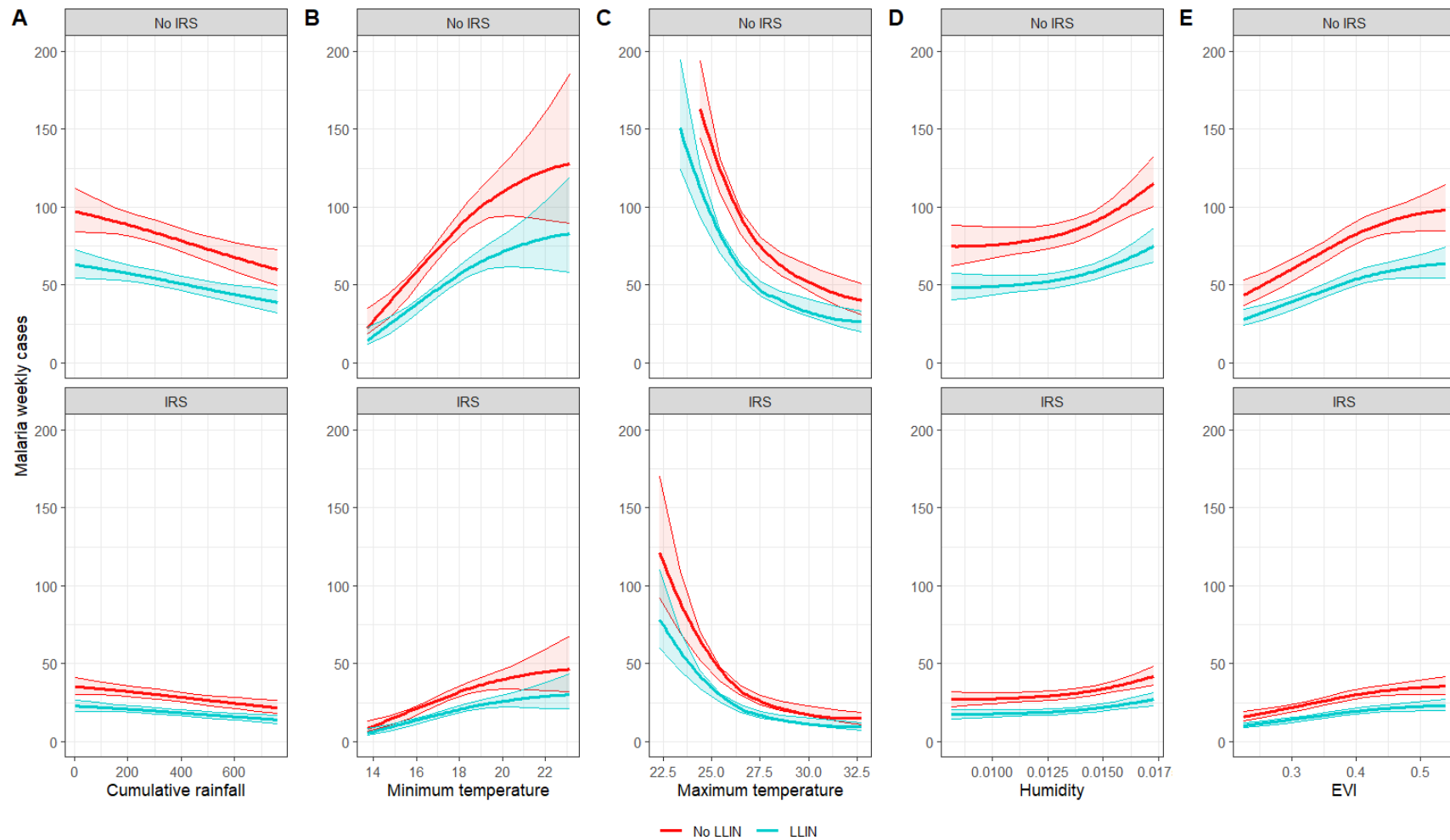




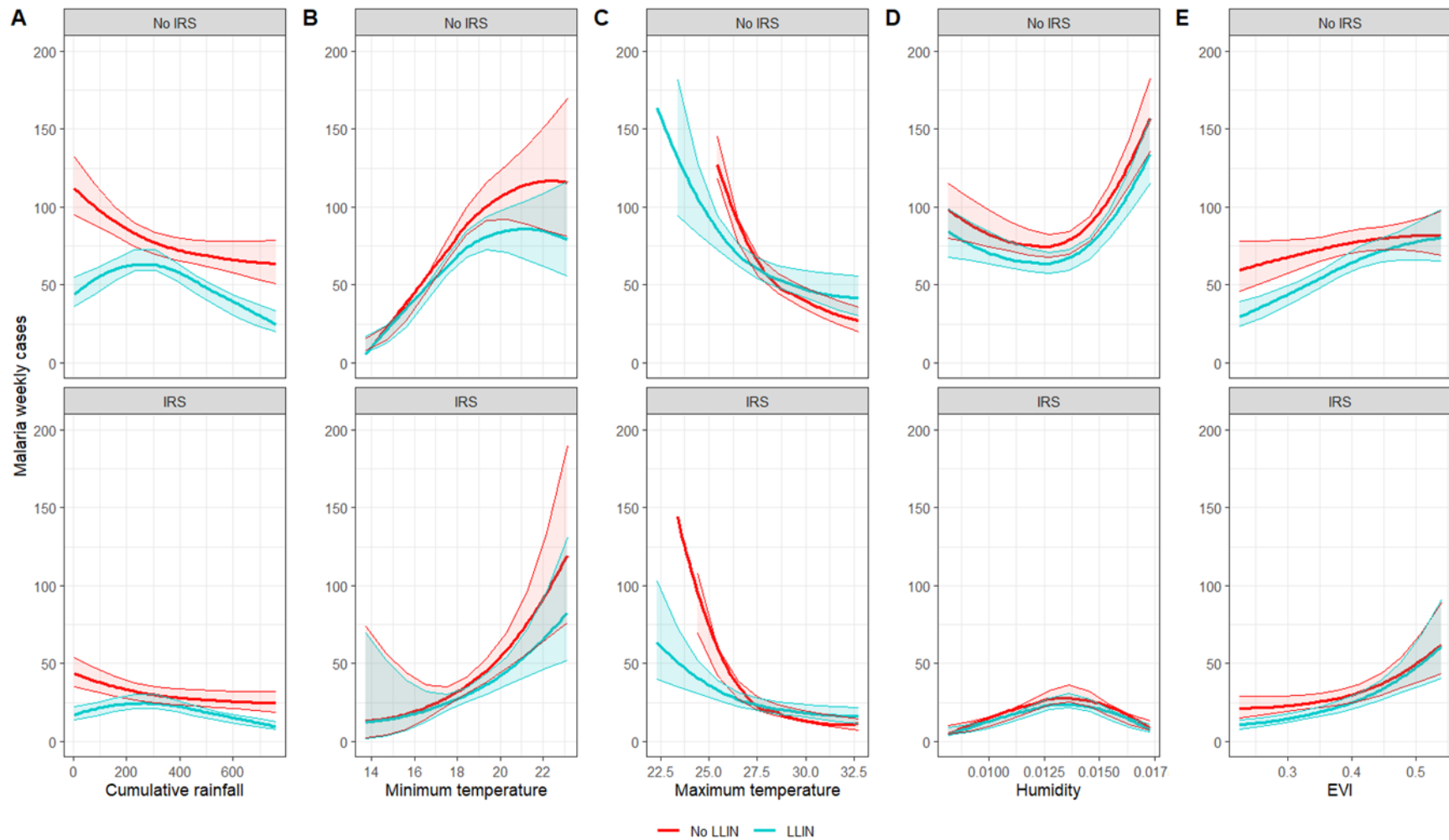
**Figure 1.** – The distribution of study districts and malaria reference centers categorized by control activities



**Figure 2.** – Time series of malaria weekly cases and interventions (LLIN in red, IRS in green) for 2010–2018 at each malaria reference center ((A): Aduku health center; (B): Kamwezi health center; (C): Kasambya health center; (D): Kihiki health center; (E): Nagongera health center; (F): Walukuba health center).



**Figure 3.** – Predictive margins at the mean for each environmental variable for the pooled model without in-teraction ((A): cumulative rainfall over 3 months; (B): 3-month averaged minimum temperature; (C): 3-month averaged maximum temperature; (D): 3-month averaged humidity; (E): 3-month averaged EVI).



Predictive margins at the mean for each environmental variable for the pooled model with inter-actions between environmental variables and interventions ((A): cCumulative rainfall over 3 months,; (B): 3-month averaged minimum temperature,; (C): 3-month averaged maximum temperature,; (D): 3-month averaged humidity,; (E): 3-month averaged EVI).

## 5.2.15 Supplementary material

**Table S1.** – Description of intervention periods

Districts (MRC site)	LLIN coverage	Description	IRS coverage	Description
<b>Kwania (Aduku)</b>				
	Jun 2014 – May 2016	First LLIN distribution campaign + survivorship	Apr 2010 – Sept 2014	10 continuous rounds of IRS
	Mar 2017 – Dec 2018	Second LLIN distribution campaign	Oct 2014 – May 2017	IRS withdrawal
			June 2017 – Dec 2018	1 round of IRS
<b>Rukiga (Kamwezi)</b>				
	Jun 2014 – May 2016	First LLIN distribution campaign + survivorship		
	Jul 2017 – Dec 2018	Second LLIN distribution campaign		
<b>Kanungu (Kihihi)</b>				
	Jun 2014 – May 2016	First LLIN distribution campaign + survivorship		
	Jul 2017 – Dec 2018	Second LLIN distribution campaign		
<b>Mubende (Kasambya)</b>				
	Dec 2013 – Nov 2015	First LLIN distribution campaign + survivorship		
	Dec 2017 – Dec 2018	Second LLIN distribution campaign		
<b>Tororo (Nagongera)</b>				
	Dec 2013 – Nov 2015	First LLIN distribution campaign + survivorship	Feb 2015 – Dec 2018	6 rounds of IRS
	Jun 2017 – Dec 2018	Second LLIN distribution campaign		
<b>Jinja (Walukuba)</b>				
	Dec 2013 – Nov 2015	First LLIN distribution campaign		
	Jun 2017 – Dec 2018	Second LLIN distribution campaign		

**Table S2.** – Description of the final GLM models used for analysis

<b>Final models</b>	<b>Averaging period for environmental variables</b>	<b>Covariates</b>
Pooled model 1	3 months	s(rainfall) + s(minimum temperature) + s(maximum temperature) + s(humidity) + s(EVI) + IRS + LLIN + average income + site + offset(number of visit at health centers)
Pooled model 2	3 months	s(rainfall) + s(minimum temperature) + s(maximum temperature) + s(humidity) + s(EVI) + IRS + LLIN + average income + site + s(minimum temperature)*IRS + s(EVI)*IRS + s(humidity)*IRS + s(rainfall)*LLIN + s(minimum temperature)*LLIN + s(maximum temperature)*LLIN + s(EVI)*LLIN + offset(number of visit at health centers)
Aduku	4 months	Rainfall + s(minimum temperature) + s(maximum temperature) + humidity + s(EVI) + IRS + LLIN + average income + offset(number of visit at the health center)
Kamwezi	4 months	s(rainfall)+ minimum temperature + maximum temperature + humidity + s(EVI) + IRS + LLIN + average income + offset(number of visit at the health center)
Kasambya	4 months	s(rainfall) + minimum temperature + s(maximum temperature) + s(humidity) + s(EVI) + IRS + LLIN + average income + offset(number of visit at the health center)
Kihihi	2 months	s(rainfall) + minimum temperature + maximum temperature + humidity + s(EVI) + IRS + LLIN + average income + offset(number of visit at the health center)
Nagongera	4 months	s(rainfall) + s(minimum temperature) + maximum temperature + humidity + EVI + IRS + LLIN + average income + offset(number of visit at the health center)
Walukuba	4 months	Rainfall + s(minimum temperature) + maximum temperature + s(humidity) + EVI + IRS + LLIN + average income + offset(number of visit at the health center)

**Table S3.** – Distribution of environmental factors between 2010 - 2018

	<b>Aduku (N=469)</b>	<b>Kamwezi (N=461)</b>	<b>Kasambya (N=470)</b>	<b>Kihihi (N=469)</b>	<b>Nagongera (N=470)</b>	<b>Walukuba (N=448)</b>	<b>Overall (N=2,787)</b>
<b>Cumulative rainfall (mm - 1 month)</b>							
Mean (SD)	95.5 (56.3)	63.0 (45.5)	88.6 (48.3)	87.8 (53.9)	121 (71.5)	99.4 (60.0)	92.6 (59.1)
Median [Min, Max]	101 [0, 267]	60.0 [0, 308]	86.5 [1.10, 227]	84.2 [0, 278]	115 [0.979, 314]	88.2 [3.24, 319]	85.8 [0, 319]
<b>Minimum temperatures (°C - 1 month)</b>							
Mean (SD)	21.1 (0.761)	14.5 (0.486)	17.7 (0.605)	16.2 (0.594)	17.5 (0.676)	19.5 (0.603)	17.8 (2.22)
Median [Min, Max]	21.1 [19.7, 23.8]	14.5 [13.1, 16.0]	17.7 [16.4, 19.8]	16.3 [14.6, 17.8]	17.5 [14.8, 19.1]	19.6 [18.0, 21.5]	17.6 [13.1, 23.8]
<b>Maximum temperatures (°C - 1 month)</b>							
Mean (SD)	28.7 (1.66)	23.5 (0.828)	27.7 (1.34)	25.8 (0.758)	27.8 (1.36)	26.7 (1.00)	26.7 (2.08)
Median [Min, Max]	28.1 [26.5, 33.5]	23.4 [21.9, 26.2]	27.3 [25.5, 32.1]	25.7 [24.0, 28.2]	27.4 [25.7, 32.2]	26.4 [25.0, 30.8]	26.8 [21.9, 33.5]
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup> – 1 month)</b>							
Mean (SD)	0.0146 (0.000977)	0.0133 (0.00248)	0.0145 (0.00121)	0.0129 (0.00225)	0.0134 (0.00201)	0.0144 (0.00122)	0.0138 (0.00191)
Median [Min, Max]	0.0147 [0.0116, 0.0164]	0.0145 [0.00714, 0.0166]	0.0147 [0.0112, 0.0166]	0.0139 [0.00724, 0.0158]	0.0136 [0.00873, 0.0179]	0.0146 [0.0112, 0.0168]	0.0144 [0.00714, 0.0179]
<b>Enhanced vegetation index (1 month)</b>							
Mean (SD)	0.386 (0.0825)	0.414 (0.0357)	0.435 (0.0554)	0.459 (0.0416)	0.379 (0.0590)	0.371 (0.0544)	0.408 (0.0651)
Median [Min, Max]	0.393 [0.219, 0.519]	0.407 [0.361, 0.496]	0.435 [0.279, 0.505]	0.465 [0.389, 0.539]	0.383 [0.221, 0.469]	0.394 [0.231, 0.457]	0.408 [0.219, 0.539]

	Aduku (N=469)	Kamwezi (N=461)	Kasambya (N=470)	Kihihi (N=469)	Nagongera (N=470)	Walukuba (N=448)	Overall (N=2,787)
<b>Cumulative rainfall (mm - 2 months)</b>							
Mean (SD)	191 (94.0)	126 (76.7)	177 (80.1)	175 (89.5)	242 (118)	200 (96.6)	185 (99.6)
Median [Min, Max]	205 [0.118, 463]	123 [0.330, 465]	181 [13.8, 337]	175 [9.63, 464]	243 [8.27, 566]	186 [13.9, 546]	177 [0.118, 566]
<b>Minimum temperatures (°C - 2 months)</b>							
Mean (SD)	21.1 (0.711)	14.5 (0.439)	17.7 (0.550)	16.2 (0.535)	17.5 (0.613)	19.5 (0.548)	17.8 (2.20)
Median [Min, Max]	21.1 [19.9, 23.6]	14.5 [13.6, 15.7]	17.6 [16.6, 19.8]	16.3 [15.0, 17.7]	17.5 [15.2, 19.0]	19.6 [18.3, 21.5]	17.6 [13.6, 23.6]
<b>Maximum temperatures (°C - 2 months)</b>							
Mean (SD)	28.7 (1.52)	23.5 (0.700)	27.7 (1.18)	25.8 (0.613)	27.8 (1.21)	26.7 (0.870)	26.7 (2.00)
Median [Min, Max]	28.2 [26.7, 33.4]	23.5 [22.2, 25.4]	27.4 [25.6, 31.1]	25.8 [24.5, 27.3]	27.4 [26.1, 31.9]	26.5 [25.2, 29.7]	26.8 [22.2, 33.4]
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup> - 2 months)</b>							
Mean (SD)	0.0146 (0.000874)	0.0133 (0.00235)	0.0145 (0.00111)	0.0129 (0.00212)	0.0134 (0.00185)	0.0144 (0.00111)	0.0138 (0.00180)
Median [Min, Max]	0.0148 [0.0123, 0.0164]	0.0143 [0.00770, 0.0164]	0.0147 [0.0116, 0.0165]	0.0138 [0.00766, 0.0156]	0.0135 [0.00959, 0.0176]	0.0146 [0.0114, 0.0165]	0.0144 [0.00766, 0.0176]
<b>Enhanced vegetation index (2 months)</b>							
Mean (SD)	0.386 (0.0724)	0.414 (0.0325)	0.435 (0.0485)	0.459 (0.0382)	0.380 (0.0519)	0.371 (0.0499)	0.408 (0.0597)
Median [Min, Max]	0.392 [0.219, 0.519]	0.408 [0.361, 0.496]	0.436 [0.279, 0.505]	0.466 [0.389, 0.539]	0.383 [0.221, 0.469]	0.387 [0.231, 0.457]	0.408 [0.219, 0.539]



	<b>Aduku (N=469)</b>	<b>Kamwezi (N=461)</b>	<b>Kasambya (N=470)</b>	<b>Kihihi (N=469)</b>	<b>Nagongera (N=470)</b>	<b>Walukuba (N=448)</b>	<b>Overall (N=2,787)</b>
<b>Cumulative rainfall (mm - 4 months)</b>							
Mean (SD)	382 (132)	252 (110)	353 (103)	351 (119)	483 (159)	400 (124)	370 (143)
Median [Min, Max]	388 [60.0, 673]	260 [31.4, 648]	347 [125, 631]	342 [94.8, 659]	471 [121, 891]	385 [150, 781]	358 [31.4, 891]
<b>Minimum temperature (°C – 4 months)</b>							
Mean (SD)	21.1 (0.626)	14.5 (0.396)	17.7 (0.482)	16.2 (0.443)	17.5 (0.528)	19.5 (0.464)	17.8 (2.19)
Median [Min, Max]	21.1 [20.1, 23.0]	14.5 [13.8, 15.7]	17.6 [16.9, 19.2]	16.2 [15.2, 17.5]	17.5 [15.9, 18.9]	19.5 [18.6, 21.0]	17.5 [13.8, 23.0]
<b>Maximum temperature (°C – 4 months)</b>							
Mean (SD)	28.7 (1.25)	23.5 (0.500)	27.7 (0.881)	25.7 (0.448)	27.8 (0.961)	26.7 (0.676)	26.7 (1.89)
Median [Min, Max]	28.3 [26.8, 32.0]	23.4 [22.4, 24.9]	27.5 [26.0, 30.2]	25.8 [24.6, 26.7]	27.6 [26.2, 30.4]	26.5 [25.5, 28.8]	26.9 [22.4, 32.0]
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup> – 4 months)</b>							
Mean (SD)	0.0146 (0.000670)	0.0133 (0.00199)	0.0145 (0.000866)	0.0129 (0.00176)	0.0134 (0.00154)	0.0145 (0.000869)	0.0139 (0.00154)
Median [Min, Max]	0.0146 [0.0130, 0.0158]	0.0141 [0.00891, 0.0164]	0.0146 [0.0124, 0.0161]	0.0136 [0.00892, 0.0155]	0.0136 [0.0102, 0.0170]	0.0145 [0.0122, 0.0163]	0.0143 [0.00891, 0.0170]
<b>Enhanced vegetation index (4 months)</b>							
Mean (SD)	0.385 (0.0506)	0.414 (0.0271)	0.435 (0.0358)	0.459 (0.0319)	0.380 (0.0375)	0.371 (0.0413)	0.407 (0.0495)
Median [Min, Max]	0.391 [0.257, 0.519]	0.408 [0.366, 0.496]	0.439 [0.321, 0.505]	0.466 [0.390, 0.539]	0.381 [0.273, 0.469]	0.374 [0.275, 0.457]	0.407 [0.257, 0.539]

**Table S4.** – Summary of GLM negative binomial model without interaction

<b>Malaria weekly cases</b>			
<i>Predictors</i>	<i>Incidence Rate Ratios</i>	<i>CI</i>	<i>p-value</i>
IRS [Yes]	0.37	0.33 – 0.40	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
LLIN [Yes]	0.65	0.62 – 0.68	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Average income	9.99 e <sup>-01</sup>	9.99 e <sup>-01</sup> – 9.99 e <sup>-01</sup>	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Rainfall (mm) - 1	1.00	0.99 – 1.00	0.104
Rainfall (mm) - 2	1.00	0.99 – 1.00	0.4339
Minimum temperature (°C) - 1	1.40	1.27 – 1.55	<b>1.23 e<sup>-10</sup></b>
Minimum temperature (°C) - 2	0.81	0.74 – 0.90	<b>0.000</b>
Maximum temperature (°C) - 1	0.70	0.64 – 0.77	<b>5.50 e<sup>-16</sup></b>
Maximum temperature(°C) - 2	1.14	1.08 – 1.21	<b>4.96 e<sup>-06</sup></b>
Humidity (kg.kg-1) - 1	6.88 e <sup>07</sup>	2.28 e <sup>-07</sup> – 2.28 e <sup>22</sup>	0.278
Humidity (kg.kg-1) - 2	9.99 e <sup>14</sup>	44.38 –2.07 e <sup>28</sup>	<b>0.028</b>
EVI -1	42.8	15.63 – 117.46	<b>3.07 e<sup>-13</sup></b>
EVI - 2	0.15	0.04 – 0.48	<b>0.001</b>
MRC*			
Kamwezi	0.24	0.17 – 0.34	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Kasambya	1.01	0.79 – 1.29	0.934
Kihihi	0.83	0.63 – 1.09	0.175
Nagongera	0.75	0.59 – 0.95	<b>0.019</b>
Walukuba	0.28	0.24 – 0.33	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Observations	2787		

\*Aduku is the reference

**Table S5.** – Differences between predictive margins at the mean with and without interventions for the pooled negative binomial model without interaction; adjusted for average monthly income

Variable	Predicted cases			Difference in % between predictions without and with IRS	Difference in % between predictions without and with LLIN
	No IRS / no LLIN	IRS	LLIN		
<b>Rain (mm)</b>					
Min - 4.67	97.11	35.21	62.99	-63.74	-35.14
Q1 - 185.53	89.51	32.45	58.05	-63.75	-35.15
Q2 - 268.38	85.71	31.07	55.58	-63.75	-35.15
Q3 - 357.54	80.86	29.31	52.44	-63.75	-35.15
Max - 760.02	59.90	21.71	38.85	-63.76	-35.14
<b>Minimum temperature (°C)</b>					
Min – 13.74	25.80	9.35	16.73	-63.76	-35.16
Q1 - 16.22	58.31	21.14	37.81	-63.75	-35.16
Q2 - 17.54	81.62	29.59	52.93	-63.75	-35.15
Q3 - 19.51	105.89	38.39	68.67	-63.75	-35.15
Max - 23.12	128.69	46.65	83.46	-63.75	-35.15
<b>Maximum temperature (°C)</b>					
Min – 22.33	345.28	125.17	223.92	-63.75	-35.15
Q1 - 25.76	108.48	39.33	70.36	-63.74	-35.14
Q2 - 26.85	82.46	29.89	53.48	-63.75	-35.14
Q3 - 27.4	69.46	25.18	45.05	-63.75	-35.14
Max - 32.72	39.57	14.34/	25.66	-63.75	-35.15
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>					
Min – 0.82 x 10 <sup>-2</sup>	74.06	26.85	48.03	-63.75	-35.15
Q1 - 1.31 x 10 <sup>-2</sup>	82.21	29.80	53.32	-63.75	-35.14
Q2 - 1.43 x 10 <sup>-2</sup>	87.94	31.88	57.03	-63.75	-35.15
Q3 - 1.50 x 10 <sup>-2</sup>	93.34	33.84	60.53	-63.75	-35.15
Max - 1.72 x 10 <sup>-2</sup>	115.27	41.79	74.76	-63.75	-35.14
<b>EVI</b>					
Min – 0.22	44.43	16.11	28.81	-63.74	-35.16
Q1 - 0.38	78.03	28.29	50.60	-63.74	-35.15
Q2 - 0.41	85.18	30.88	55.24	-63.75	-35.15
Q3 - 0.45	90.84	32.93	58.91	-63.75	-35.15
Max – 0.54	98.31	35.64	63.76	-63.75	-35.14

**Table S6.** – Differences between predictive margins at the mean with and without interventions for the pooled negative binomial model with interaction; adjusted for average monthly income

Variable	Predicted cases			Difference in % between predictions without and with IRS	Difference in % between predictions without and with LLIN
	No IRS / no LLIN	IRS	LLIN		
<b>Rain (mm)</b>					
Min - 4.67	112,25	43,47	44,87	-61.27	-60.03
Q1 - 185.53	86,70	33,58	62,34	-61.27	-28.10
Q2 - 268.38	78,70	30,48	66,76	-61.27	-15.17
Q3 - 357.54	73,86	28,60	61,47	-61.28	-16.77
Max - 760.02	63,17	24,46	25,72	-61.28	-59.28
<b>Minimum temperature (°C)</b>					
Min - 13.74	11,05	12,38	10,58	12.04	-4.25
Q1 - 16.22	42,69	21,19	38,28	-50.36	-10.33
Q2 - 17.54	73,07	28,65	62,93	-60.79	-13.88
Q3 - 19.51	103,88	46,81	83,06	-54.94	-20.04
Max - 23.12	117,19	120,26	80,51	2.62	-31.30
<b>Maximum temperature (°C)</b>					
Min - 22.33	705,24	273,10	165,95	-61.28	-76.47
Q1 - 25.76	113,26	43,86	77,99	-61.27	-31.14
Q2 - 26.85	74,21	28,74	65,27	-61.27	-12.05
Q3 - 27.4	57,64	22,32	58,44	-61.28	1.39
Max - 32.72	26,77	10,37	40,86	-61.26	52.63
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>					
Min - 0.82 x 10 <sup>-2</sup>	95,80	6,91	81,88	-92.79	-14.53
Q1 - 1.31 x 10 <sup>-2</sup>	74,85	29,54	63,97	-60.53	-14.54
Q2 - 1.43 x 10 <sup>-2</sup>	82,64	28,41	70,63	-65.62	-14.53
Q3 - 1.50 x 10 <sup>-2</sup>	94,49	23,04	80,76	-75.62	-14.53
Max - 1.72 x 10 <sup>-2</sup>	157,38	9,60	134,51	-93.90	-14.53
<b>EVI</b>					
Min - 0.22	60,03	20,70	30,38	-65.52	-49.39
Q1 - 0.38	75,33	27,43	59,88	-63.59	-20.51
Q2 - 0.41	78,00	30,18	66,63	-61.31	-14.58
Q3 - 0.45	79,92	36,56	72,28	-54.25	-9.56
Max - 0.54	82,11	62,07	80,45	-24.41	-2.02

**Table S7.** – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Aduku malaria reference center (MRC); adjusted for average monthly income

Variable	Predicted cases			Difference in % between predictions without and with IRS	Difference in % between predictions without and with LLIN
	No LLIN / no IRS	IRS	LLIN		
<b>Rain (mm)</b>					
Min - 60.02	84.06	47.45	76.54	-43.55	-8.95
Q1 - 293.96	83.17	46.95	75.73	-43.55	-8.95
Q2 - 388.40	82.81	46.75	75.40	-43.55	-8.95
Q3 - 465.95	82.51	46.58	75.13	-43.55	-8.94
Max - 672.89	81.73	46.14	74.42	-43.55	-8.94
<b>Minimum temperature (°C)</b>					
Min - 20.06	108.34	61.16	98.65	-43.55	-8.94
Q1 - 20.66	87.08	46.16	79.26	-46.99	-8.98
Q2 - 21.07	82.58	46.62	75.19	-43.55	-8.95
Q3 - 21.51	90.89	51.31	82.76	-43.55	-8.94
Max - 22.95	253.81	143.28	231.10	-43.55	-8.95
<b>Maximum temperature (°C)</b>					
Min - 26.80	54.64	30.85	49.75	-43.54	-8.95
Q1 - 27.65	70.85	40.00	64.51	-43.54	-8.95
Q2 - 28.32	80.86	45.65	73.62	-43.54	-8.95
Q3 - 29.58	76.95	43.44	70.06	-43.55	-8.95
Max - 32.03	34.50	19.48	31.42	-43.54	-8.93
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>					
Min - 1.3 x 10 <sup>-2</sup>	108.00	60.97	98.34	-43.55	-8.94
Q1 - 1.4 x 10 <sup>-2</sup>	89.09	50.30	81.12	-43.54	-8.95
Q2 - 1.5 x 10 <sup>-2</sup>	82.59	46.62	75.20	-43.55	-8.95
Q3 - 1.5 x 10 <sup>-2</sup>	76.10	42.96	69.29	-43.55	-8.95
Max - 1.6 x 10 <sup>-2</sup>	68.54	38.69	62.41	-43.55	-8.94
<b>EVI</b>					
Min - 0.26	50.80	28.68	46.26	-43.54	-8.94
Q1 - 0.35	72.50	40.93	66.02	-43.54	-8.94
Q2 - 0.39	84.60	47.76	77.03	-43.55	-8.95
Q3 - 0.41	92.21	52.05	83.96	-43.55	-8.95
Max - 0.52	138.19	78.01	125.83	-43.55	-8.94

**Table S8.** – Difference between adjusted predictions with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Kamwezi MRC; adjusted for average monthly income

Variable	Predicted cases		Difference in % between predictions without and with LLIN
	No LLIN	LLIN	
<b>Rain (mm)</b>			
Min – 31.38	32.87	9.20	-72.01
Q1 – 172.00	50.43	14.12	-72.00
Q2 – 259.91	53.71	15.04	-72.00
Q3 – 314.33	48.92	13.70	-72.00
Max – 648.46	6.02	1.69	-71.93
<b>Minimum temperature (°C)</b>			
Min – 13.81	20.43	5.72	-72.00
Q1 – 14.23	35.55	9.95	-72.01
Q2 – 14.50	51.31	14.36	-72.01
Q3 – 14.77	73.35	20.53	-72.01
Max – 15.67	242.98	68.02	-72.01
<b>Maximum temperature (°C)</b>			
Min – 22.37	125.22	35.06	-72.00
Q1 – 23.14	70.22	19.66	-72.00
Q2 – 23.43	56.48	15.81	-72.01
Q3 – 23.85	41.20	11.53	-72.01
Max – 24.88	19.07	5.34	-72.00
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>			
Min – 0.08 x 10 <sup>-2</sup>	81.29	22.76	-72.00
Q1 – 1.15 x 10 <sup>-2</sup>	49.84	13.95	-72.01
Q2 – 1.40 x 10 <sup>-2</sup>	47.71	13.36	-72.00
Q3 – 1.51 x 10 <sup>-2</sup>	45.51	12.74	-72.01
Max – 1.64 x 10 <sup>-2</sup>	40.61	11.37	-72.00
<b>EVI</b>			
Min – 0.37	13.49	3.78	-71.98
Q1 – 0.40	37.97	10.63	-72.00
Q2 – 0.41	48.66	13.62	-72.01
Q3 – 0.43	63.06	17.65	-72.01
Max – 0.50	33.38	9.48	-71.60

**Table S9.** – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Kasambya MRC; adjusted for average monthly income

Variable	Predicted cases		Difference in % between predictions without and with LLIN
	No LLIN	LLIN	
<b>Rain (mm)</b>			
Min – 125.37	45.71	42.95	-6.04
Q1 – 280.07	73.14	68.73	-6.03
Q2 – 346.91	84.38	79.29	-6.03
Q3 – 421.60	92.40	86.83	-6.03
Max – 630.62	93.09	87.47	-6.04
<b>Minimum temperature (°C)</b>			
Min – 16.87	84.59	79.48	-6.04
Q1 – 17.25	84.88	79.76	-6.03
Q2 – 17.60	85.15	80.01	-6.04
Q3 – 17.98	85.44	80.29	-6.03
Max – 19.21	86.39	81.18	-6.03
<b>Maximum temperature (°C)</b>			
Min – 25.96	74.97	70.45	-6.03
Q1 – 27.07	85.10	79.96	-6.04
Q2 – 27.50	85.84	80.66	-6.03
Q3 – 28.21	80.67	75.80	-6.04
Max – 30.21	48.79	45.85	-6.03
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>			
Min – 1.24 x 10 <sup>-2</sup>	111.27	104.56	-6.03
Q1 – 1.39 x 10 <sup>-2</sup>	86.77	81.54	-6.03
Q2 – 1.46 x 10 <sup>-2</sup>	85.51	80.35	-6.03
Q3 – 1.51 x 10 <sup>-2</sup>	90.73	85.26	-6.03
Max - 1.61 x 10 <sup>-2</sup>	110.77	104.09	-6.03
<b>EVI</b>			
Min – 0.32	33.45	31.43	-6.04
Q1 – 0.42	80.13	75.30	-6.03
Q2 – 0.44	85.82	80.65	-6.02
Q3 – 0.46	85.15	80.02	-6.02
Max – 0.50	74.21	69.73	-6.04

**Table S10.** – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Kihikihi MRC; adjusted for average monthly income

Variable	Predicted cases		Difference in % between predictions without and with LLIN
	No LLIN	LLIN	
<b>Rain (mm)</b>			
Min – 9.63	127.22	84.05	-33.93
Q1 – 103.47	106.30	70.23	-33.93
Q2 – 175.15	94.99	62.76	-33.93
Q3 – 242.72	88.33	58.36	-33.93
Max – 463.86	80.89	53.44	-33.93
<b>Minimum temperature (°C)</b>			
Min – 14.9	49.32	32.59	-33.92
Q1 – 15.93	80.53	53.21	-33.93
Q2 – 16.26	95.88	63.35	-33.93
Q3 – 16.56	111.92	73.95	-33.93
Max – 17.67	199.72	131.95	-33.93
<b>Maximum temperature (°C)</b>			
Min – 24.50	154.29	101.94	-33.93
Q1 – 25.35	111.33	73.56	-33.93
Q2 – 25.80	93.59	61.84	-33.92
Q3 – 26.18	80.62	53.27	-33.92
Max – 27.33	51.87	34.27	-33.93
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>			
Min – 0.77	128.52	84.91	-33.93
Q1 – 1.11	105.31	69.58	-33.93
Q2 – 1.4	89.75	59.30	-33.93
Q3 – 1.5	86.63	57.24	-33.93
Max – 1.6	81.22	53.66	-33.93
<b>EVI</b>			
Min – 0.39	88.27	58.32	-33.93
Q1 – 0.43	95.17	62.88	-33.93
Q2 – 0.47	90.74	59.95	-33.93
Q3 – 0.48	94.15	62.20	-33.94
Max – 0.54	69.38	45.84	-33.93

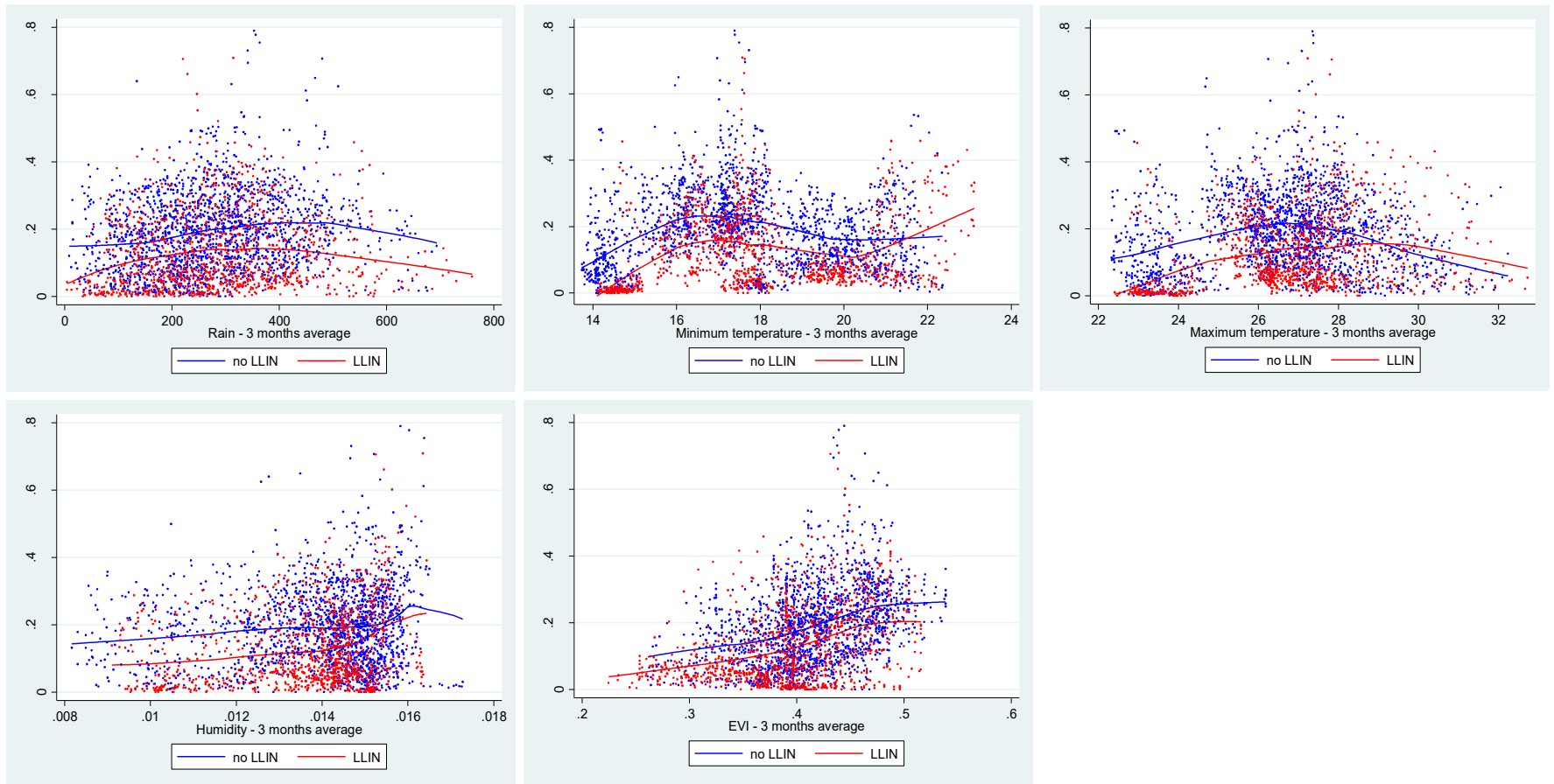


**Table S11.** – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Nagongera MRC; adjusted for average monthly income

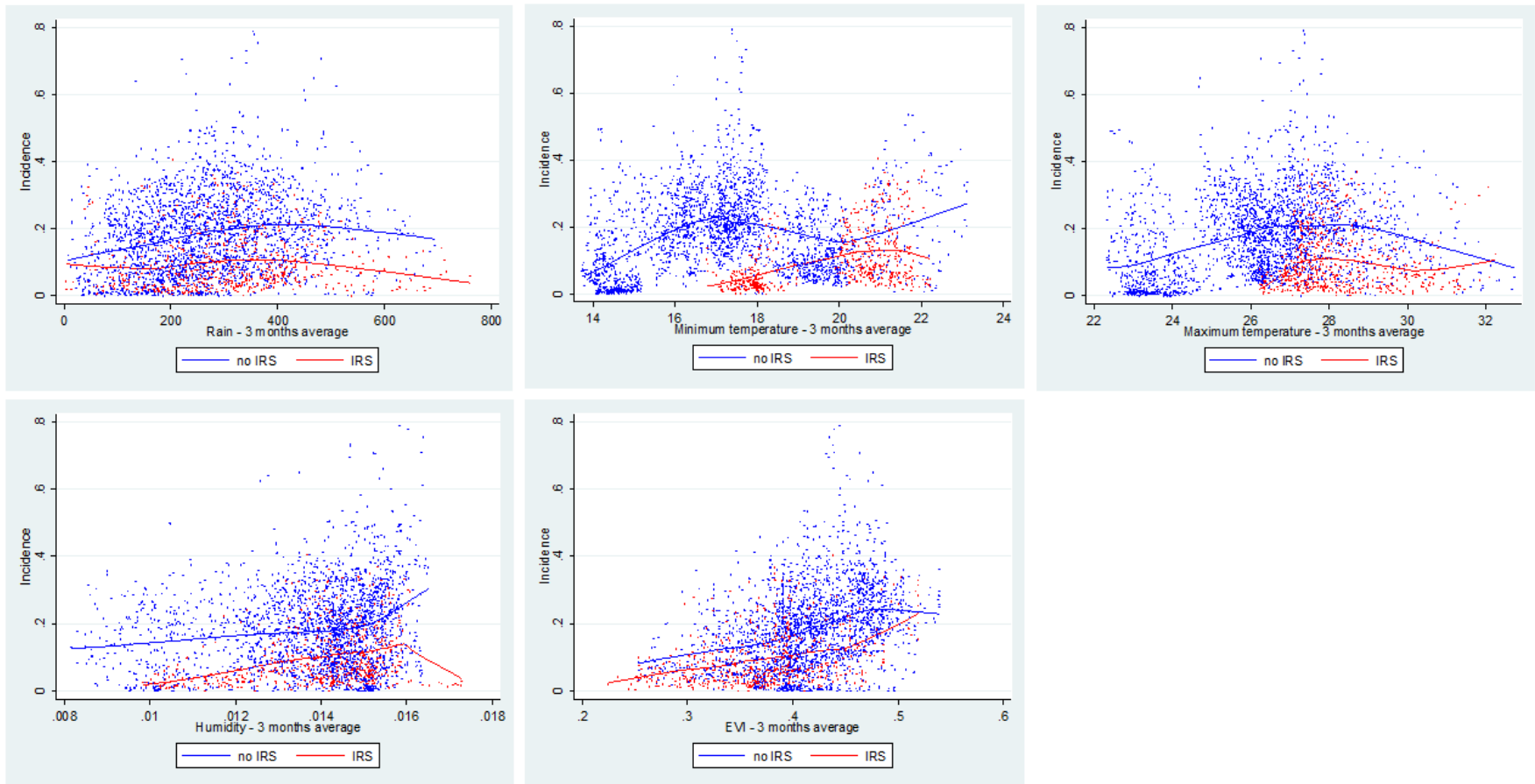
Variable	Predicted cases			Difference between predictions without and with IRS	Difference between predictions without and with LLIN
	No LLIN / no IRS	IRS	LLIN		
<b>Rain (mm)</b>					
Min – 121.41	22.05	5.74	23.67	-73.97	7.35
Q1 – 361.95	59.92	15.60	64.32	-73.97	7.34
Q2 – 470.59	79.60	20.72	85.44	-73.97	7.34
Q3 – 604.78	89.93	23.41	96.52	-73.97	7.33
Max – 891.27	68.69	17.88	73.73	-73.97	7.34
<b>Minimum temperature (°C)</b>					
Min – 15.90	178.92	46.58	192.05	-73.97	7.34
Q1 – 17.19	84.66	22.04	90.87	-73.97	7.34
Q2 – 17.48	81.35	21.19	87.35	-73.95	7.38
Q3 – 17.89	87.07	22.67	93.46	-73.96	7.34
Max – 18.94	157.52	41.01	169.08	-73.97	7.34
<b>Maximum temperature (°C)</b>					
Min – 22.18	60.13	15.65	64.54	-73.97	7.33
Q1 – 27.08	71.11	18.51	76.32	-73.97	7.33
Q2 – 27.55	77.62	20.21	83.32	-73.96	7.34
Q3 – 28.49	92.42	24.06	99.20	-73.97	7.34
Max – 30.37	131.35	34.20	140.99	-73.96	7.34
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>					
Min – 1.02	80.80	21.04	86.73	-73.96	7.34
Q1 – 1.22	81.17	21.13	87.12	-73.97	7.33
Q2 – 1.36	81.41	21.20	87.39	-73.96	7.35
Q3 – 1.45	81.57	21.24	87.55	-73.96	7.33
Max – 1.70	82.02	21.35	88.04	-73.97	7.34
<b>EVI</b>					
Min – 0.27	67.68	17.62	72.64	-73.97	7.33
Q1 – 0.36	78.92	20.55	84.71	-73.96	7.34
Q2 – 0.38	81.56	21.23	87.54	-73.97	7.33
Q3 – 0.41	85.33	22.22	91.59	-73.96	7.34
Max – 0.47	94.93	24.71	101.89	-73.97	7.33

**Table S12.** – Difference between predictive margins at the mean with and without interventions based on a site-specific negative binomial model without interaction for Walukuba MRC; adjusted for average monthly income

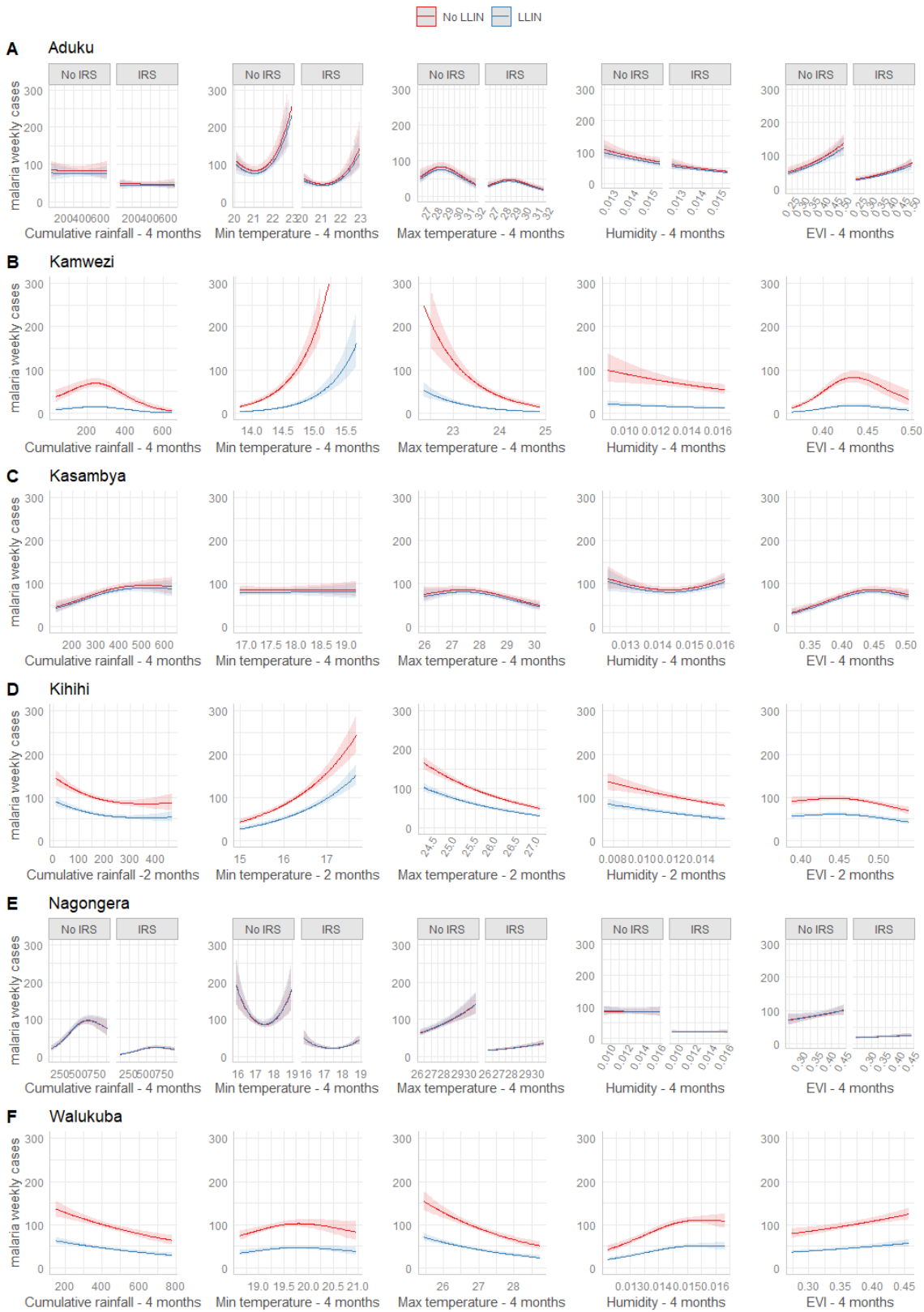
Variable	Predicted cases		Difference in % between predictions without and with LLIN
	No LLIN	LLIN	
<b>Rain (mm)</b>			
Min - 149.98	125.81	65.43	-47.99
Q1 - 308.88	104.67	54.44	-47.99
Q2 - 384.57	95.89	49.87	-47.99
Q3 - 480.53	85.80	44.63	-47.98
Max - 780.87	60.61	31.52	-48.00
<b>Minimum temperature (°C)</b>			
Min - 18.62	71.79	37.34	-47.99
Q1 - 19.20	88.24	45.89	-47.99
Q2 - 19.51	93.92	48.85	-47.99
Q3 - 19.86	94.02	48.90	-47.99
Max - 20.96	69.25	36.02	-47.99
<b>Maximum temperature (°C)</b>			
Min - 25.46	137.47	71.50	-47.99
Q1 - 26.20	109.92	57.17	-47.99
Q2 - 26.55	99.20	51.60	-47.98
Q3 - 27.15	82.76	43.05	-47.98
Max - 28.75	51.24	26.65	-47.99
<b>Humidity (kg.kg<sup>-1</sup>)</b>			
Min - 1.22 x 10 <sup>-2</sup>	44.29	23.03	-48.00
Q1 - 1.39 x 10 <sup>-2</sup>	81.89	42.59	-47.99
Q2 - 1.45 x 10 <sup>-2</sup>	96.12	49.99	-47.99
Q3 - 1.50 x 10 <sup>-2</sup>	104.55	54.38	-47.99
Max - 1.63 x 10 <sup>-2</sup>	113.59	59.08	-47.99
<b>EVI</b>			
Min - 0.27	75.48	39.26	-47.99
Q1 - 0.35	88.95	46.27	-47.98
Q2 - 0.37	94.80	49.31	-47.99
Q3 - 0.40	101.03	52.55	-47.99
Max - 0.46	114.54	59.57	-47.99



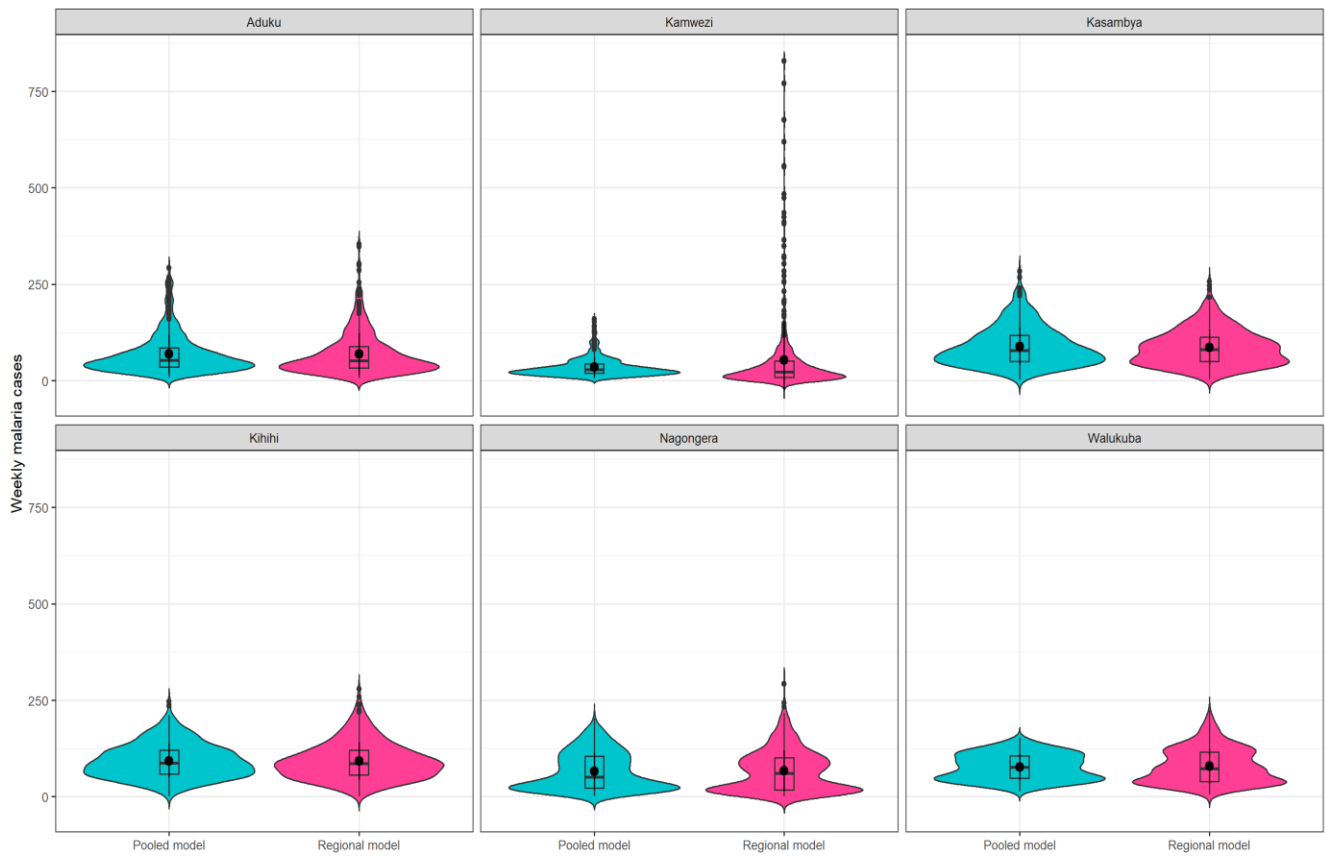
**Figure S1.** – LOWESS plots of the relationship between malaria incident cases and environmental variables, with and without LLIN



**Figure S2.** – LOWESS plots of the relationship between malaria incident cases and environmental variables, with and without IRS



**Figure S3.** – Weekly predictive margins based on site specific models (A: Adkuku, B: Kamwezi, C: Kasambya, D: Kihiki, E: Nagongera, F: Walukuba); predictive margins are based on a negative binomial model without interaction, adjusted for average monthly income.



**Figure S4.** – Comparison of the weekly malaria predictions for each site from the pooled model without interaction versus the site-specific models; (N=53 weeks\*6 regions \*9 years)

## **Chapitre 6 – Prédiction du risque de paludisme avec les changements climatique**

Ce chapitre, présenté sous la forme d'un article de recherche, vise à répondre à l'objectif spécifique d'estimer le risque de paludisme en 2050 en Ouganda selon différents scénarios de changements climatiques, en considérant les interventions de lutte vectorielles (PID et MILD). Les analyses se basent sur le modèle de régression développé au chapitre précédent à partir des données de la population générale pour prédire le nombre de cas futur de paludisme avec un ensemble de modèle de climat futur, selon différents scénarios d'interventions antivectorielles.





## 6.1 Predicting malaria risk considering vector control interventions under climate change scenarios

**Statut de la publication** : Le manuscrit a été soumis à la revue *Scientific reports*

### Auteurs

Margaux L. Sadoine<sup>1,2</sup>, Kate Zinszer<sup>1,2</sup>, Ying Liu<sup>1,2</sup>, Philippe Gachon<sup>3</sup>, Michel Fournier<sup>4</sup>, Guillaume Dueymes<sup>3</sup>, Grant Dorsey<sup>5</sup>, Ana Llerena<sup>6</sup>, Jane Frances Namuganga<sup>7</sup>, Bouchra Nasri<sup>1,2</sup>, and Audrey Smargiassi<sup>1,2</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> School of Public Health, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Center for Public Health Research, Université de Montréal and CIUSSS du Centre Sud de L'île de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup> ESCER (Étude et Simulation du Climat à l'Échelle Régionale) Centre, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada.

<sup>4</sup> Montreal Regional Department of Public Health, Québec, Canada.

<sup>5</sup> University of California San Francisco, San Francisco, United States.

<sup>6</sup> Department of Earth and Atmospheric Sciences, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>7</sup> Infectious Diseases Research Collaboration, Kampala, Uganda

### **6.1.1 Abstract**

Many studies have projected malaria risks with climate change scenarios by modelling one or two environmental variables and without the consideration of malaria control interventions. We aimed to predict the risk of malaria with climate change considering the influence of rainfall, humidity, temperatures, vegetation, and vector control interventions (indoor residual spraying (IRS) and long-lasting insecticidal nets (LLIN)).

We used negative binomial models based on weekly malaria data from six facility-based surveillance sites in Uganda from 2010-2018, to estimate associations between malaria, environmental variables and interventions, accounting for the non-linearity of environmental variables. Associations were applied to future climate scenarios to predict malaria distribution using an ensemble of Regional Climate Models under two Representative Concentration Pathways (RCP4.5 and RCP8.5). Predictions including interaction effects between environmental variables and interventions were also explored.

The results showed upward trends in the annual malaria cases by 2050s but there was great variability in the predictions (historical vs RCP 4.5 medians [Min-Max]: 16,785 [9,902-74,382] vs 21,289 [11,796-70,606]). The combination of IRS and LLIN, IRS alone, and LLIN alone would contribute to reducing the malaria burden by 76%, 63% and 35% respectively. Similar conclusions were drawn from the predictions of the models with and without interactions between environmental factors and interventions, suggesting that the interactions have no added value for the predictions. The results highlight the need for maintaining vector control interventions for malaria prevention and control in the context of climate change.

### 6.1.2 Introduction

Vector-borne diseases, often transmitted by hematophagous insects, are among the major concerns associated with climate change. Malaria is a life-threatening disease that accounted for over 241 million cases and an estimated 619,000 deaths in 2021 [1]. Among vector-borne diseases, it is regarded as one of the most sensitive to climate change [2]. The intricate relationship between specific environmental conditions such as temperature and malaria has been extensively documented and quantified. An increase in temperature leads to faster development of *Anopheles* mosquito and a higher frequency of its blood meal uptake [3, 4], with optimal temperatures for transmission estimated between 25 and 27°C [5, 6]. Rainfall creates breeding sites necessary for larval development and increased humidity influences mosquito longevity and parasite development [7]. Extreme rainfall, however, may wash out any mosquito larvae in these pools or aquatic environments, thereby decreasing mosquito and parasite populations [8]. With changing climatic patterns, exposure to malaria will likely change in Sub-Saharan Africa [9, 10] and it is projected that a shift of the dominant malaria species (*Anopheles gambiae* and *Anopheles arabiensis*) may occur in several regions in Sub-Saharan Africa by 2055 [11].

Several studies have projected the risk of malaria according to climate change scenarios on regional scales [11-16]. While climatic effects on malaria transmission are evident, projecting future malaria risks is a complex endeavor. Almost all these studies focus on a few meteorological parameters and omit anthropogenic factors that could influence future malaria occurrence [10]. Although studying the isolated potential impact of climate is certainly informative, not considering the influence of malaria control interventions is an important limitation, given their significant role in the fight against malaria [17, 18]. Yet, very few studies have considered the influence of interventions in their predictions [19, 20].

In Uganda, malaria is endemic in 95% of the territory with an estimate of 12.6 million cases in 2021 [1]. In this country, malaria control relies primarily on indoor residual

spraying of insecticide (IRS) programs targeting epidemic areas and nationwide campaigns of long-lasting insecticides nets (LLINs). Uganda was the first country to introduce mass distribution of LLINs and had one of the highest coverage rates with 93% of households reportedly owning at least one LLIN in 2021 [21]. Despite sustained efforts in vector control since the 2000s, malaria remains a leading cause of morbidity and mortality in Uganda, accounting for 30–50% of outpatient visits, 15–20% of all hospital admissions, and up to 20% of all hospital deaths [22]. In this context, the implications of climate change are especially concerning. Rising temperatures and changes in precipitation patterns could result in changing transmission intensity. In addition, the 5% of the territory located in the highlands of Uganda where temperatures have historically been less favorable to mosquitoes and parasitic development, could experience an emergence of the disease; such an emergence has been previously associated with large-scale morbidity and mortality in other East African highlands [23, 24]. This study aims to estimate the future risk of malaria in six regions of Uganda by 2050 based on different climate change scenarios. Given that very few studies have projected the risk of malaria while accounting for vector control interventions, particular emphasis was placed on considering interventions such as long-lasting insecticidal nets (LLINs) and indoor residual spraying (IRS), together with various environmental determinants such as precipitation, temperature, specific humidity, and vegetation. In addition, the non-linear relationships between environmental factors and malaria control intervention were explored.

### **6.1.3 Data and methods**

#### **6.1.3.1. Data and statistical models**

In this study, we used a statistical model developed previously (Sadoine et al., in press [25]) to estimate the number of malaria cases. Briefly, a generalized linear model based on a negative binomial distribution was used to estimate the association between malaria incident cases and environmental factors (rainfall, minimum and maximum temperature, specific humidity, and vegetation). The model was based on weekly malaria incident cases in the general population (0 to 70 years), registered between 2010-2018, from six malaria

reference centres (MRC) that are part of a malaria surveillance program at health facilities throughout Uganda (dependent variable). The model's offset was the weekly total number of visits to each MRC and a fixed effect for the MRC was applied. Daily environmental data were obtained from remote sensed sources - Africa Rainfall Climatology Version 2 [26] for rainfall, MODIS [27] for the Enhanced Vegetation Index (EVI), and ERA5 reanalyses [28] for minimum and maximum temperature and specific humidity (representing the mass of water vapour per kilogram of moist air). Four-month moving averages for minimum and maximum temperatures, specific humidity, and EVI, and the four-month cumulative rainfall preceding each week of malaria counts at health facilities were used to analyze associations between environmental variables and malaria. The nonlinearity of the associations between environmental variables and malaria incident cases was considered using natural cubic splines with three knots placed at the 10th, 50th and 90th percentiles [29]. The model controlled for the household's average monthly income, and vector control interventions (long-lasting insecticidal nets (LLINs) and indoor residual spraying (IRS) coverage). All regions received two universal net distribution campaigns during 2010-2018 and we considered their effect over a 2-year period (based on survival data from the literature [30-34]). As for the IRS, only two regions received continuous rounds of spraying over defined periods. Given this, we considered coverage from the month following the first round until the end of the residual efficacy period of the last round (residual efficacy period derived from [35]). Given that there were significant interaction effects between certain environmental variables and vector control interventions, we also considered a model with interactions for predictions. Significant interactions were identified between IRS and minimum temperature/ specific humidity/ EVI, while all interactions between LLINs and environmental variables were statistically significant, with the exception of specific humidity. Equations and estimates of the regression models without interaction and with interactions are presented in Tables S5, S6 and S7, respectively.

Accuracy of the regressions models was estimated by comparing the distribution of the weekly observed cases to the predicted cases by our models over the period 2010-2018.

Finally, since regression models are generated to provide the best fit for the available data, there was a risk that the accuracy measures of the models are over-optimistic and would not translate on future datasets. A more realistic estimate of the performance of the model on new datasets can be obtained with cross-validation. An optimistic assessment of the predictive ability of the regression models was performed using a cross-validation approach [36]. Details of the calculation of these accuracy measures corrected for "over-optimism" are presented in Table S8.

### **6.1.3.2 Intervention and climate scenarios for prediction**

The regression models were used to predict malaria incident cases under the future climate centered on 2050 (i.e., period 2036-2065). Predictions were conducted according to four intervention scenarios: (i) the absence of vector control interventions, (ii) the simultaneous presence of LLINs and IRS, (iii) the presence of IRS only, and (iv) the presence of LLINs only. The future number of visits, income, and vegetation were variables in the model for which no data were available for the future. Therefore, we used the average number of visits and EVI per season and site over the period 2010-2018, as well as the average income per site to predict the number of future malaria cases. For the projection of the climate of 2050 (i.e., 2036 to 2065 period), we used four regional climate models (RCMs) simulations driven by global climate models (GCMs) from the 5th phase of the Coupled Model Intercomparison Project (CMIP5) [37]. These GCM-driven RCMs were considered under the representative concentration pathway (RCP) 4.5 and 8.5 [38], deemed as the most realistic representation of global warming (ref for this statement as you say deemed). The RCP are greenhouse gas emission scenarios that are used in climate models to simulate the future climate response. The RCP4.5 scenario represents a medium greenhouse gas emission scenario in which efforts are being made to limit emissions although with few climate change policies being implemented. RCP8.5 scenario represents a pessimistic projection with high levels of greenhouse gas concentrations being emitted and assumes no implementation of climate change policies [38].

All the models used for climate projections in this study are listed in Table 1. The RCMs are produced within the defined COordinated Regional climate Downscaling EXperiment over Africa (CORDEX-Africa [39]; <http://wcrp-cordex.ipsl.jussieu.fr>) and provide daily data at the 0.44° (approximately 50 km) horizontal resolution. The CORDEX-Africa data used in this work were obtained from the CORDEX website (<https://cordex.org/domains/region-5-africa/>). Daily data from each GCM-driven RCMs were transformed into four-month moving averages preceding each week for the period 2036-2065 and used directly in the statistical model to project future weekly malaria cases. Given that the time window for historical climate data availability depended on the climate models and ending at most in 2005, the reference period for the present climate was therefore chosen over a 30-year period common to all models, and corresponding to 1975-2004.

#### **6.1.3.3 Bias assessment**

To identify potential temporal biases within the climate models, comparisons were made with both the GCM-driven RCMs and ERA-interim (reanalyses of observations) driven RCMs (ERAINT) using the Taylor Diagrams. This method offers a statistical analysis of the degree of pattern correspondence between the modelled data and observed data, through their correlation, their root-mean-square difference, and the ratio of their variances [40]. The comparison was done over the largest overlapping time-period between datasets, corresponding to 1989-2004. The ERA5 datasets were degraded to a resolution of 0.44° to match the GCM-driven RCMs' resolution in order to be used as reference data in Taylor Diagrams. Spatial biases were evaluated for the same period by calculating absolute biases between the GCM-driven RCMs' and ERA5 for maximum and minimum temperatures, and relative biases for precipitation and specific humidity. These calculations were carried out using the open-source program CDO (Climate Data Operator) [41].

#### **6.1.3.4 Analysis tools**

The analyses were performed using R program version 4.2.2. Taylor Diagrams were produced with the openair package [42] and the weekly number of malaria cases under climate change was predicted using the function predict of car package [43]. The 95% confidence interval of the weekly malaria predictions was calculated by multiplying their standard error by 1.96. Finally, the annual cases were calculated from the sum of the weekly predicted cases.

### **6.1.4 Results**

#### **6.1.4.1 Climate projections**

The evolution of climate for the historical (1975-2004) and the future periods (2036-2065) for both RCP4.5 and RCP8.5 scenarios are presented in Supplementary Figure S1. The distribution of meteorological factors for the RCMs average under historical and future periods are also presented in Supplementary Table S1. Minimum and maximum temperatures and specific humidity are forecasted to be greater in 2036-2065 compared to the historical period for both RCP scenarios and more pronounced for RCP8.5. By the period centred on 2050 under RCP8.5, mean annual changes (based on weekly data) will be approximately +2.5°C for both minimum and maximum temperatures, and +0.0015 kg.kg<sup>-1</sup> for specific humidity under RCP8.5. Precipitation patterns will remain relatively unchanged in the future for both RCPs in Uganda.

#### **6.1.4.2 Climate models and regression model assessment**

Temporal biases of climate models evaluated using Taylor diagrams for the period 1989-2004 revealed varied performance levels depending on the weather variables. The climate models (both GCM-driven RCMs and ERA-interim driven RCMs) poorly reproduced the temporal variability of precipitation, showing a constant underestimation of the seasonal fluctuation compared to the observed data. In contrast, projected temperatures showed good correlations and reproducibility of the temporal variability of



the observed data. Further details and comprehensive results, including Taylor diagram plots, are provided in the Supplementary Figures S2 to S5. Results of spatial bias analyzes suggested that precipitation and specific humidity simulated by GCM driven RCMs were lower than the observed data for the period 1989-2004 for most seasons over a large part of Uganda. Minimum temperatures simulated by the GCM driven RCMs ensemble were mostly lower than the minimum temperatures observed, but in a geographically variable manner depending on the season, while the spatial biases of the maximum temperatures were mixed (the simulations by the GCM driven RCMs being lower than the observations in the extreme north-east of the country, and higher in the southern part of Uganda). Further details and comprehensive results, including maps of spatial biases, are provided in the Supplementary Figures S6 to S9.

The comparison of the distributions between the weekly observed and predicted malaria cases over 2010-2018 is shown in Figure S6. The mean and median of predicted cases were relatively similar to the observed cases (mean observed vs predicted cases: 73.3 vs 74.1; median observed vs predicted cases: 58.0 vs 65.4); although the model with interactions predicted a slightly higher median number of cases than observed (model with interaction: 68.9). However, results showed a smaller distribution of predicted cases, i.e., the maximum value of the weekly predicted cases was lower than the maximum value of the observed cases, and the minimum predicted value was higher than the minimum of observed cases. There was also a wider range of certain predicted values compared to observed cases.

The error associated with the prediction was estimated at approximately 42 cases for the model without interaction (RMSE = 41.7) and 40 for the model with interactions (RMSE = 39.7) (Table S8); mean observed cases were ~73. However, over-optimism (based on cross-validation) was very low for both models (<1) indicating that overfitting is negligible and a similar accuracy should be obtained on a new dataset.

#### **6.1.4.3 Malaria incident cases 2036-2065**

The distributions of the average number of malaria cases, visits, EVI, and income used for the prediction are presented in Table S2.

The distribution of the annual sum of weekly predicted cases is presented in Figure 1 and Table S3 for the model without interaction between environmental variables and interventions, and Figure S7 and Table S4 for the model with interactions.

Results showed an upward trend in malaria cases by 2050s but with large variability in the predictions (median [Min-Max]: 16,785 [9,902-74,382] for the reference period versus 21,289 [11,796-70,606] under RCP 4.5) (Figure 1 and Table S3). Similar results were obtained with the model with interaction (Table S4).

It was shown with the models that the combination of bed nets (LLINs) and indoor spraying (IRS) reduced the annual malaria cases, with IRS providing greater protection than that offered by LLINs alone (Figure 1). For the model without interaction, the comparison of the medians of each intervention to no intervention in each period (historical, RCP4.5, RCP8.5) showed a reduction in annual malaria cases by 76.5%, 63.8% and 35.1 % with the two vector control interventions, IRS alone and LLIN alone, respectively (Table S3). Based on the relative difference of the medians with and without intervention, the influence of interventions in the future is comparable to that of the past (model without interaction: -35% to -76% cases in the past and the future; model with interaction: -26% to -72% cases in the past and -17% to -69% in the future) (Tables S3 and S4).

The distributions of weekly malaria cases predicted from the model without interaction are shown in Figure 2. These results suggest no change in malaria seasonality by 2050 for both RCP scenarios compared to the baseline. Medians, maximum, and minimum weekly predictions with 95% confidence intervals are also presented in Supplementary Figures S8 and S9 for the model without interaction and with interaction, respectively. When considering the confidence intervals of the weekly predictions, a larger variability of the predictions was observed.

### **6.1.5 Discussion**

Our study is the first to have estimated the potential impact of climate change on malaria risk in six regions of Uganda by 2050, considering (i) various environmental factors and their non-linear relationship with malaria, (ii) the influence of vector control interventions, and (iii) interactions between environmental variables and interventions, according to an empirical-statistical approach. Although our results showed an increase in the median yearly cases of malaria of 25% to 30% in the absence of intervention in Uganda by 2050, there are considerable variabilities in the predictions. However, the predictions in this study clearly highlight the beneficial impact of vector control interventions in reducing the malaria burden, particularly if combining indoor residual spraying (IRS) and long-lasting insecticidal nets (LLIN). The comparison of the regression models with and without interactions between environmental variables and interventions leads to similar conclusions about the possible effects of climate and interventions. Given these results and the larger variability of the predictions of the model with interactions, we found no added value in considering interactions between environmental predictors and interventions for predicting malaria risks under climate change scenarios.

Several studies have predicted an increase in malaria risks in Africa according to different climate change scenarios [11-16], particularly in the highlands where the environmental conditions and the limited immunity of highland residents could favor a rapid emergence and potential epidemic of malaria [16, 44]. These studies were based on mathematical models that analyze the dynamics of the transmission between hosts and vectors and/or the influence of the environment on the different stages of the development of mosquitoes. These studies also used emissions from the Special Report on Emissions Scenarios (SRES) [11, 13, 15, 16], GCMs [11-13] and varied duration periods for predictions (10 to 30 years). We used instead a statistical model to predict malaria cases over a 30 year-period, based on regional climate models (RCM) and the representative concentration pathways RCP4.5 and RCP 8.5. To the best of our knowledge, only a few studies [45-47] have used statistical modelling to predict malaria risks with climate change

and malaria control interventions have almost never been considered [19, 20]. The study by van Lieshout et al. [20] which used mathematical modelling, GCMs and previous emission scenarios (SRES A1FI, A2, B1 and B2), considered contemporary vulnerability to malaria (based on the absence or presence of malaria control and their level of funding, the strength of health infrastructure) to establish future adaptation capacities to change in malaria risks. The authors projected that the greatest additional population at-risk of malaria by 2080 will be observed in three regions including that of East Africa (and Uganda). This prediction, however, was based on a low level of malaria endemicity in the region, with little investment and implementation of malaria control measures, which is not representative of the Ugandan context [20]. The study by Moukam Kakmeni et al. [19], also based on mathematical modelling, estimated that by considering fictional intervention scenarios which would influence certain vector parameters (mosquito biting rate, vector competence, adult mosquito mortality rate, and the probability that mosquito eggs survive to become adults), a significant reduction in malaria transmission is likely to occur by 2050 in most regions of Africa and particularly in Kenya [19].

Despite a different methodological approach, our findings showed that interventions would likely have a substantial impact on malaria occurrence in the context of climate change, reducing the annual number of malaria cases upwards to 76% in the presence of both vector control interventions (IRS and LLINs) in Uganda. Moreover, our predictions tend to align with the possible increase of 25 to 30% in malaria cases with climate change in a scenario with no control measures. Such an increase not only poses significant public health concerns but also economic implications for Uganda, whose GDP loss was nearly \$50 million USD in 2003 due to malaria morbidity [48].

Our results must however be interpreted with caution given the very high level of uncertainty of the predictions. Extreme malaria predictions were associated with certain models that showed notable differences in the distribution of some climatic variables (i.e. more precipitation and lower maximum temperatures) compared to models that predicted fewer malaria cases. Climate models can be biased for various reasons such as due to simplified representations of complex processes. Differences between models

highlight the importance of considering an ensemble of climate models to account for their uncertainties and to provide more robust estimates.

Nonetheless, the large variability in past and future predictions makes it challenging to draw decisive conclusions on the future risk of malaria with climate change.

There are many limitations and sources of uncertainty in the inputs and methodologies used in this study that need to be acknowledged. First, the absence of observed malaria cases over the historical period to validate the past predictions (1975-2004) is an important limitation of our work. Second, we used an explanatory model to estimate malaria risk, assuming that the exposure–response association will not change in the future. This assumption has many limitations given the possibility of insecticide vector resistance, changes in vector species composition, socioeconomic changes, and demographic changes, which are all elements that could influence and shape the malaria burden in the future. Third, the number of visits, vegetation, and income in the future were imputed by their average observed between 2010-2018, which is also a limitation of our analysis, as these imputed values likely influenced the predictions. Fourth, a predictive model could have estimated more accurately the number of cases than an explanatory model; however, they require more observation points and the relationships with predictors from such models are more difficult to interpret. Fifth, we used the number of clinic visits as the offset of the models, thus modeling the number of malaria-positive diagnosis among clinic visits. Several limitations are associated with this approach. The ratio of visits with malaria positive diagnosis may not be a good proxy for a population-based incidence rate and only reflect malaria burden among individuals seeking care, the number of which may vary depending on different factors (health centers capacities, perception of the quality of care, etc.). Furthermore, the proportionality between incident cases and the number of visits induced by the offset can be problematic for predicting future malaria cases. If the proportion of malaria positive diagnosis to clinic visits is high, the upper limit of the confidence interval estimated by the model may then exceed the projected number of visits. Despite these limits, the total number of clinic visits was used as the offset as it provided the most accurate and readily

available estimate of the population at-risk given that population-based administration division estimates are outdated [49] and importantly do not necessarily reflect the catchment areas [50]. Sixth, we have developed our regression models based on certain indicators such as cumulative precipitations but other relevant variables could be considered when predicting malaria risk such as precipitations intensity. Seventh, the prediction errors of our regression models were relatively large (40 cases per week for an average of 73). However, as the over-optimism estimation was very low, the risk of overfitting is negligible, suggesting that if the model was used with new data, similar predictive accuracy would be obtained. Eighth, although we used two contemporary greenhouse gas emissions scenarios (intermediate – RCP4.5 and pessimistic – RCP8.5) and a set of 14 different climate projections to reduce the uncertainty inherent to each model, it is not guaranteed that the actual future scenario will be captured among the simulated conditions. Finally, the projections were established from a pooled model (combining data from six subregions of Uganda) which could therefore mask subregional disparities in the effects of interventions and environmental factors; however similar predictions were obtained with the pooled and the subregional-specific models in our previous study [25]. Nonetheless, establishing projections at the subregional level with higher resolution (ex., 0.11°) RCMs' simulations available through the updated CORDEX CMIP6 project (with the more recent Shared Socioeconomic Pathways – SSP- scenarios used in the last AR6 IPCC report [51]), would improve predictions and be relevant to better inform decision-makers on the future risk of malaria.

### **6.1.6 Conclusion**

Our study results predict an increase of malaria cases in the future and also show that the continued investments in LLINs and IRS will significantly reduce the occurrence of malaria in Uganda according to different climate change scenarios. These findings support the importance of including the potential influence of malaria control measures when predicting the effect of climate change on malaria risks. It also emphasizes the importance of sustained malaria control and their funding and can offer policymakers a lens to assess the financial ramifications of malaria burden in the context of climate change.

### **6.1.7 Acknowledgement**

We acknowledge the contribution of Céline Plante for her support in the development of some parts of the R code that were used for the analysis.

### **6.1.8 Conflicts of Interest**

The authors declare they have nothing to disclose.

### **6.1.9 Availability of data**

Climate data was accessed through <https://cordex.org/domains/region-5-africa/>  
To obtain raw data for these analyses, please contact the corresponding author.

### **6.1.10 Ethics approval**

This study uses secondary data from health facilities routinely collected on outpatients and deidentified. Ethical approval from the School of Public Health of the Université de Montréal Ethics Committee and complies with to the Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans.

### **6.1.11 Funding**

UMSP data were funded by NIH/NIAID (U19AI089674). The current research received no external funding.

### **6.1.12 References**

1. World Health Organization. World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.2022.
2. Patz JA, Olson SH. Malaria risk and temperature: influences from global climate change and local land use practices. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(15):5635-6.
3. Beck-Johnson LM, Nelson WA, Paaijmans KP, Read AF, Thomas MB, Bjørnstad ONJPo. The effect of temperature on Anopheles mosquito population dynamics and the potential for malaria transmission. 2013;8(11):e79276.

4. Paaijmans KP, Blanford S, Bell AS, Blanford JI, Read AF, Thomas MB. Influence of climate on malaria transmission depends on daily temperature variation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(34):15135-9.
5. Lunde TM, Bayoh MN, Lindtjørn BJP, et al. How malaria models relate temperature to malaria transmission. 2013;6:1-10.
6. Mordecai EA, Paaijmans KP, Johnson LR, Balzer C, Ben-Horin T, de Moor E, et al. Optimal temperature for malaria transmission is dramatically lower than previously predicted. 2013;16(1):22-30.
7. Protopopoff N, Van Bortel W, Speybroeck N, Van Geertruyden J-P, Baza D, D'Alessandro U, et al. Ranking malaria risk factors to guide malaria control efforts in African highlands. 2009;4(11):e8022.
8. Paaijmans KP, Wandago MO, Githeko AK, Takken WJPO. Unexpected high losses of *Anopheles gambiae* larvae due to rainfall. 2007;2(11):e1146.
9. Tanser FC, Sharp B, Le Sueur D. Potential effect of climate change on malaria transmission in Africa. *The lancet*. 2003;362(9398):1792-8.
10. Gething PW, Smith DL, Patil AP, Tatem AJ, Snow RW, Hay SI. Climate change and the global malaria recession. *Nature*. 2010;465(7296):342-5.
11. Peterson AT. Shifting suitability for malaria vectors across Africa with warming climates. *BMC infectious diseases*. 2009;9(1):1-6.
12. Leedale J, Tompkins AM, Caminade C, Jones AE, Nikulin G, Morse AP. Projecting malaria hazard from climate change in eastern Africa using large ensembles to estimate uncertainty. *Geospatial health*. 2016;11:102-14.
13. Ngarakana-Gwasira ET, Bhunu CP, Masocha M, Mashonjowa E. Assessing the role of climate change in malaria transmission in Africa. *Malaria research and treatment*. 2016;2016.
14. Ryan SJ, Lippi CA, Zermoglio FJMJ. Shifting transmission risk for malaria in Africa with climate change: a framework for planning and intervention. 2020;19:1-14.



15. Ryan SJ, McNally A, Johnson LR, Mordecai EA, Ben-Horin T, Paaijmans K, et al. Mapping physiological suitability limits for malaria in Africa under climate change. *2015;15(12):718-25.*
16. Ermert V, Fink AH, Morse AP, Paeth H. The impact of regional climate change on malaria risk due to greenhouse forcing and land-use changes in tropical Africa. *Environmental health perspectives. 2012;120(1):77-84.*
17. Cibulskis RE, Alonso P, Aponte J, Aregawi M, Barrette A, Bergeron L, et al. Malaria: global progress 2000–2015 and future challenges. *2016;5:1-8.*
18. World Health Organization. *World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. 2020.*
19. Moukam Kakmeni FM, Guimapi RY, Ndjomatchoua FT, Pedro SA, Mutunga J, Tonnang HE. Spatial panorama of malaria prevalence in Africa under climate change and interventions scenarios. *International journal of health geographics. 2018;17(1):1-13.*
20. Van Lieshout M, Kovats R, Livermore M, Martens P. Climate change and malaria: analysis of the SRES climate and socio-economic scenarios. *Global environmental change. 2004;14(1):87-99.*
21. Okiring J, Gonahasa S, Nassali M, Namuganga JF, Bagala I, Maiteki-Sebuguzi C, et al. LLIN Evaluation in Uganda Project (LLINEUP2)—Factors associated with coverage and use of long-lasting insecticidal nets following the 2020–21 national mass distribution campaign: a cross-sectional survey of 12 districts. *2022;21(1):1-12.*
22. Ministry of Health - Republic of Uganda. *Overview of Malaria in Uganda (2014 – 2020) : [cité le 2023/10/31]. Disponible: [https://www.health.go.ug/programs/national-malaria-control-program/#:~:text=Overview%20of%20Malaria%20in%20Uganda%20\(2014%20%E2%80%93%202020\)&text=Clinically%20diagnosed%20malaria%20is%20the,20%25%20of%20a ll%20hospital%20deaths.](https://www.health.go.ug/programs/national-malaria-control-program/#:~:text=Overview%20of%20Malaria%20in%20Uganda%20(2014%20%E2%80%93%202020)&text=Clinically%20diagnosed%20malaria%20is%20the,20%25%20of%20a ll%20hospital%20deaths.)*
23. Alonso D, Bouma MJ, Pascual M. Epidemic malaria and warmer temperatures in recent decades in an East African highland. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2011;278(1712):1661-9.*

24. Zhou G, Minakawa N, Githeko AK, Yan G. Climate variability and malaria epidemics in the highlands of East Africa. *Trends in parasitology*. 2005;21(2):54-6.
25. Sadoine ML, Smargiassi A, Liu Y, Gachon P, Fournier M, Dueymes G, et al. Differential Influence of Environmental Factors on Malaria Due to Vector Control Interventions in Uganda. *International Journal of Environmental Research Public Health*. 2023;20(22):7042.
26. Novella NS, Thiaw WM. African rainfall climatology version 2 for famine early warning systems. *Journal of Applied meteorology and Climatology*. 2013;52(3):588-606.
27. Didan K. MOD13A1 MODIS/Terra Vegetation Indices 16-Day L3 Global 500m SIN Grid V006. NASA EOSDIS Land Processes DAAC. 2015;10.
28. Hersbach H, Bell B, Berrisford P, Hirahara S, Horányi A, Muñoz-Sabater J, et al. The ERA5 global reanalysis. *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society*. 2020;146(730):1999-2049.
29. Harrell FE. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis*: Springer; 2001.
30. Hakizimana E, Cyubahiro B, Rukundo A, Kabayiza A, Mutabazi A, Beach R, et al. Monitoring long-lasting insecticidal net (LLIN) durability to validate net serviceable life assumptions, in Rwanda. *Malaria journal*. 2014;13(1):1-8.
31. Massue DJ, Moore SJ, Mageni ZD, Moore JD, Bradley J, Pigeon O, et al. Durability of Olyset campaign nets distributed between 2009 and 2011 in eight districts of Tanzania. *Malaria journal*. 2016;15(1):1-11.
32. Randriamaherijaona S, Raharinjatovo J, Boyer S. Durability monitoring of long-lasting insecticidal (mosquito) nets (LLINs) in Madagascar: physical integrity and insecticidal activity. *Parasites & vectors*. 2017;10(1):1-11.
33. Tan KR, Coleman J, Smith B, Hamainza B, Katebe-Sakala C, Kean C, et al. A longitudinal study of the durability of long-lasting insecticidal nets in Zambia. *Malaria journal*. 2016;15(1):1-12.

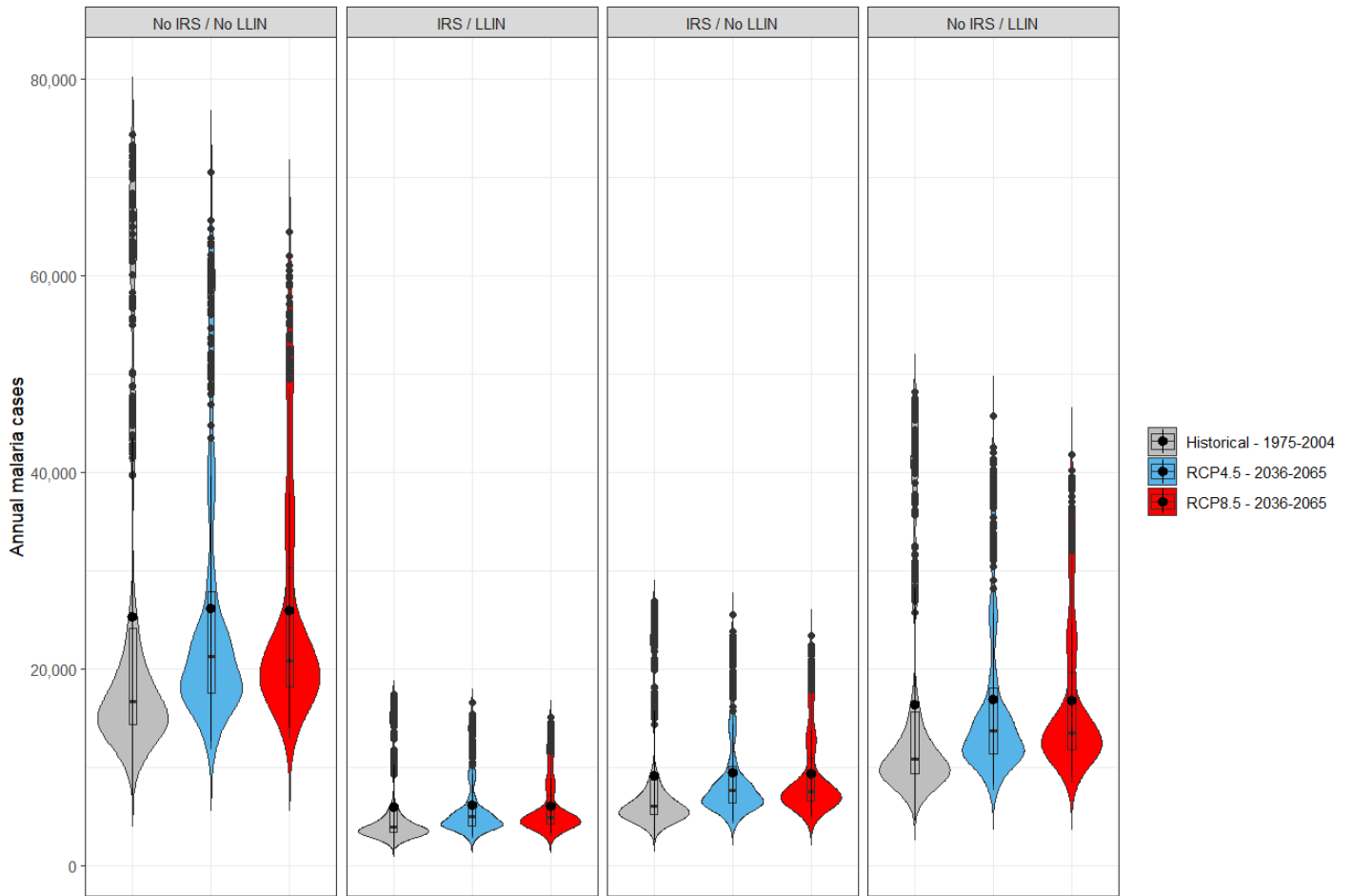
34. Wills AB, Smith SC, Anshebo GY, Graves PM, Endeshaw T, Shargie EB, et al. Physical durability of PermaNet 2.0 long-lasting insecticidal nets over three to 32 months of use in Ethiopia. *Malaria journal*. 2013;12(1):1-13.
35. Namuganga JF, Epstein A, Nankabirwa JI, Mpimbaza A, Kiggundu M, Sserwanga A, et al. The impact of stopping and starting indoor residual spraying on malaria burden in Uganda. *Nature communications*. 2021;12(1):1-9.
36. Harrell Jr FE, Lee KL, Mark DB, Sim. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. 1996;15(4):361-87.
37. Meehl GA, Moss R, Taylor KE, Eyring V, Stouffer RJ, Bony S, et al. Climate model intercomparisons: Preparing for the next phase. *Eos, Transactions American Geophysical Union*. 2014;95(9):77-8.
38. Van Vuuren DP, Edmonds J, Kainuma M, Riahi K, Thomson A, Hibbard K, et al. The representative concentration pathways: an overview. *Climatic change*. 2011;109(1):5-31.
39. Giorgi F, Jones C, Asrar GR, JWMOB. Addressing climate information needs at the regional level: the CORDEX framework. 2009;58(3):175.
40. Taylor KE. Summarizing multiple aspects of model performance in a single diagram. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres*. 2001;106(D7):7183-92.
41. Schulzweida U. CDO User Guide (2.3.0). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10020800> 2023.
42. David C. Carslaw, Karl Ropkins. openair - An R package for air quality data analysis. *Environmental Modelling & Software*. 2012;27-28:52-61.
43. Fox J, Weisberg S. An R companion to applied regression. Thousand Oaks CA: Sage ; 2019.
44. Lindsay S, Martens W. Malaria in the African highlands: past, present and future. *Bulletin of the World Health Organization*. 1998;76(1):33.
45. Hundessa S, Williams G, Li S, Li Liu D, Cao W, Ren H, et al. Projecting potential spatial and temporal changes in the distribution of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria in China with climate change. 2018;627:1285-93.

46. Kwak J, Noh H, Kim S, Singh V, Hong S, Kim D, et al. Future climate data from RCP 4.5 and occurrence of malaria in Korea. 2014;11(10):10587-605.
47. Béguin A, Hales S, Rocklöv J, Åström C, Louis VR, Sauerborn RJGEC. The opposing effects of climate change and socio-economic development on the global distribution of malaria. 2011;21(4):1209-14.
48. Orem JN, Kirigia JM, Azairwe R, Kasirye I, Walker OJlaom. Impact of malaria morbidity on gross domestic product in Uganda. 2012;5(1):1-8.
49. Department for International Development (DFiD) (United Kingdom) UBoS, United Nations Children's Fund (UNICEF), United Nations Population Fund (UNFPA). . Uganda Population and Housing Census 2014.
50. Zinszer K, Kigozi R, Charland K, Dorsey G, Kamya M, Buckeridge DJOJoPHI. A Novel Method for Defining Health Facility Catchment Areas in a Low Income Country. 2015;7(1).
51. Lee H, Calvin K, Dasgupta D, Krinner G, Mukherji A, Thorne P, et al. Synthesis Report Of The IPCC Sixth Assessment Report (AR6). 2023.
52. COSMO. Core Documentation of the COSMO-mode : 2023 [cité le 21 February 2023]. Disponible: <http://www.cosmo-model.org/content/model/documentation/core/default.htm#p1>
53. Christensen OB, Drews M, Christensen JH, Dethloff K, Ketelsen K, Hebestadt I, et al. Technical report 06-17 The HIRHAM regional climate model version 5 ( $\beta$ ). Technical Report, 2007.
54. Samuelsson P, Gollvik S, Kupiainen M, Kourzeneva E, van de Berg WJ. The surface processes of the Rossby Centre regional atmospheric climate model (RCA4): SMHI; 2015.
55. Van Meijgaard E, Van Uft L, Van De Berg W, Bosveld F, Van Den Hurk B, Lenderink G, et al. Technical Report; TR-302. The KNMI Regional Atmospheric Climate Model RACMO Version 2.1. De Bilt. 2008.

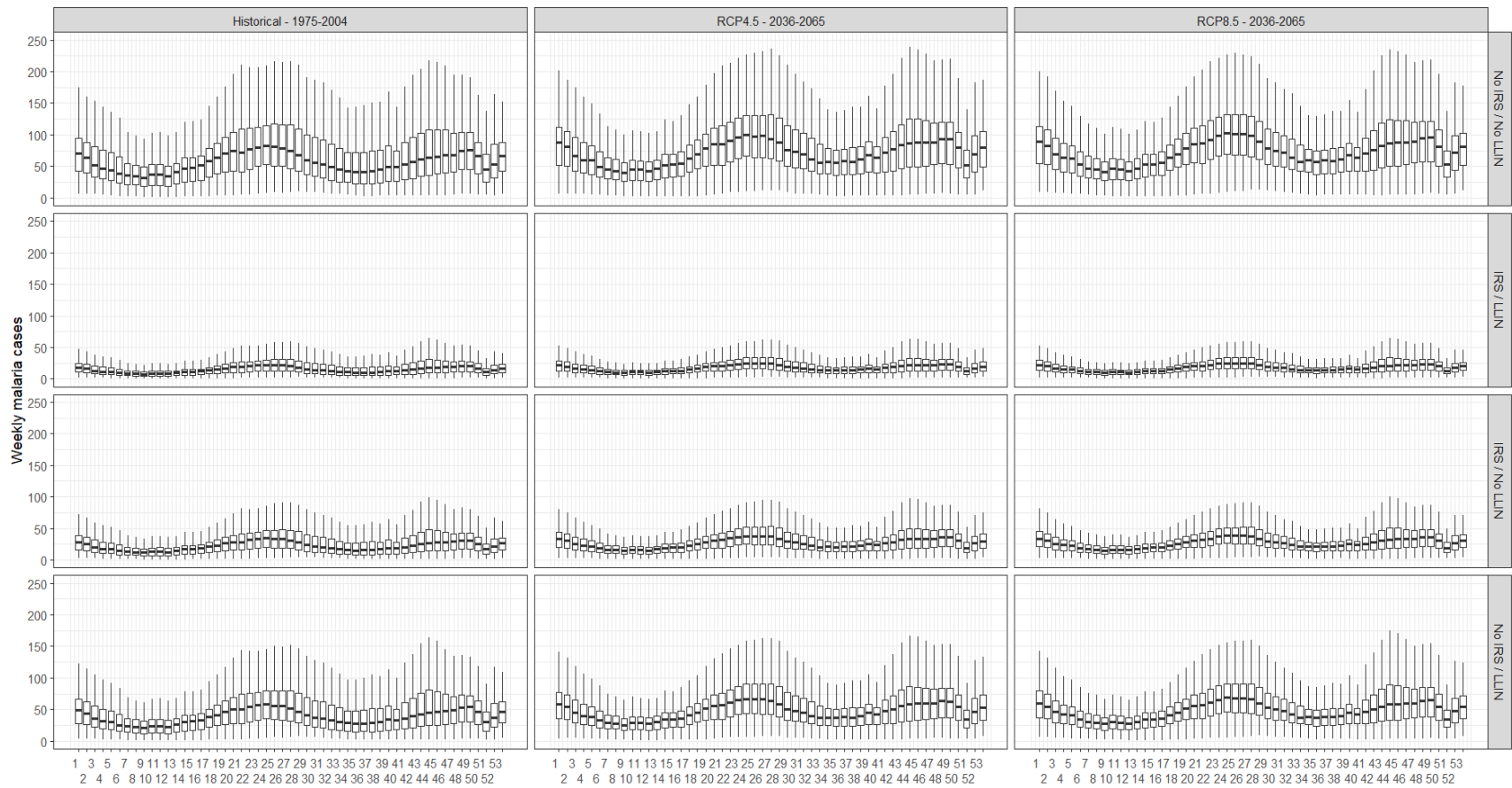
### 6.1.13 Tables and figures

**Tableau 1.** – Reanalysed (ERA-interim driven) and Simulated (GCM-driven) Regional Climate Models (RCMs)

RCM	Institute	Driving model
CCLM-4-8-17 [52]	Climate Limited-area Modelling Community (CLM-Community)	ERA-interim
		CNRM-CERFACS-CNRM-CM5
		ICHEC-EC_EARTH
HIRHAM5-v2 [53]	Danish Meteorological Institute	ERA-interim
		ICHEC-EC-EARTH
RCA4-v1 [54]	Swedish Meteorological and Hydrological Institute (SMHI)	ERA-interim
		CCCma-CanESM2
		CNRM-CERFACS-CNRM-CM5
		CSIRO-QCCCE-CSIRO-Mk3-6-0
		ICHEC-EC-EARTH
		IPSL-IPSL-CM5A-MR
		MIROC-MIROC5
		MOHC-HadGEM2-ES
		MPI-M-MPI-ESM-LR
		NCC-NorESM1-M
NOAA-GFDL-GFDL-ESM2M		
RACMO22T [55]	Royal Netherlands Meteorological Institute (KNMI)	ERA-interim
		ICHEC-EC-EARTH



**Figure 1.** – Distribution of annual sum of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods for the negative binomial GLM without interaction between environmental variables and interventions; The mean of the distributions is represented by the black dots; (N=30 years\*14 climate models\*4 interventions\*3 periods)



**Figure 2.** – Distribution of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods from the binomial negative GLM without interaction; (outliers removed and N=53 weeks\*6 health centers\*14 climate models\*4 interventions\*30 years\*3 periods)

### 6.1.14 Supplementary material

**Table S1.** – Annual distributions of meteorological factors from 14 Regional Climate Models (RCMs) under historical (1975-2004) and future (2036-2065) periods

Period	Descriptive statistics	Rainfall (mm)	Maximum temperature (°C)	Minimum temperature (°C)	Humidity (kg.kg-1)
<b>Historical (1975-2004)</b>	Mean (SD)	288 (238)	26.3 (3.59)	15.8 (2.62)	0.0111 (0.00211)
	Median [Min, Max]	239 [0, 1820]	26.9 [17.1, 36.7]	16.0 [6.78, 22.4]	0.0113 [0.00339, 0.0170]
<b>Future – RCP 4.5 (2036-2065)</b>	Mean (SD)	279 (218)	28.3 (3.52)	17.7 (2.52)	0.0122 (0.00226)
	Median [Min, Max]	241 [0, 1840]	28.6 [18.8, 38.1]	17.9 [8.96, 24.8]	0.0124 [0.00407, 0.0186]
<b>Future – RCP 8.5 (2036-2065)</b>	Mean (SD)	290 (236)	28.8 (3.62)	18.3 (2.61)	0.0126 (0.00233)
	Median [Min, Max]	242 [0, 1810]	29.1 [19.3, 39.1]	18.5 [9.43, 25.9]	0.0129 [0.00406, 0.0197]



**Table S2.** – Distribution of the weekly number of both malaria cases and visits, and enhanced vegetation index (EVI) averaged per season and malaria reference center (MRC), and the average income per site over the period 2010-2018 <sup>4</sup>

<b>Descriptive statistics</b>	<b>Average number of malaria cases at the MRC</b>	<b>Average number of visits</b>	<b>Average Enhanced vegetation index (EVI)</b>	<b>Average income (Ugandan Shilling)</b>
Mean (SD)	73.3 (17.9)	426 (123)	0.407 (0.0420)	309 000 (102 000)
Median [Min, Max]	72.2 [26.1, 98.5]	400 [134, 757]	0.410 [0.300, 0.480]	350 000 [142 000, 420 000]

---

<sup>4</sup> Data are described in Sadoine, M. L., Smargiassi, A., Liu, Y., Gachon, P., Fournier, M., Dueymes, G., ... & Zinszer, K. (2023). Differential Influence of Environmental Factors on Malaria Due to Vector Control Interventions in Uganda. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(22), 7042.

**Table S3.** – Annual malaria cases (based on weekly sums) predicted over the reference period and for 2050s for the model without interaction

Period	Intervention	Median	Min – Max	Absolute difference between the median predictions with interventions compared to the median without intervention, in each period	Relative difference between the median predictions with intervention compared to the median without intervention, in each period (%)
Historical (1975-2004)	No IRS / No LLIN	16 785	9 902 – 74 382		
	IRS / LLIN	3 946	2 328 – 17 487	12 839	-76.49
	IRS / No LLIN	6 084	3 589 – 26 965	10 701	-63.75
	No IRS / LLIN	10 885	6 422 – 48 239	5 900	-35.15
Future – RCP 4.5 (2036-2065)	No IRS / No LLIN	21 289	11 796 – 70 606		
	IRS / LLIN	5 005	2 773 – 16 600	16 284	-76.49
	IRS / No LLIN	7 718	4 276 – 25 596	13 571	-63.75
	No IRS / LLIN	13 807	7 650 – 45 790	7 482	-35.15
Future – RCP 8.5 (2036-2065)	No IRS / No LLIN	20 910	12 948 – 64 524		
	IRS / LLIN	4 916	3 044 – 15 170	15 994	-76.49
	IRS / No LLIN	7 580	4 694 – 23 391	13 330	-63.75
	No IRS / LLIN	13 561	8 397 – 41 846	7 349	-35.15

**Table S4.** – Annual malaria cases (based on weekly sums) predicted over the reference period and for 2050s for the model with interactions

Period	Intervention	Median	Min – Max	Absolute difference between the median predictions with interventions compared to the median without intervention, in each period	Relative difference between the median predictions with interventions compared to the median without intervention, in each period (%)
Historical (1975-2004)	No IRS / No LLIN	14 918	7 994 – 146 869		
	IRS / LLIN	4 103	1 7997 – 12 778	10 815	-72.49
	IRS / No LLIN	5 849	2 230 – 78 384	9 069	-60.79
	No IRS / LLIN	10 969	5 456 – 27 548	3 949	-26.47
Future – RCP 4.5 (2036-2065)	No IRS / No LLIN	19 290	9 781 – 124 712		
	IRS / LLIN	5 954	2 500 – 13 162	13 336	-69.13
	IRS / No LLIN	6 838	2 852 – 63 922	12 452	-64.55
	No IRS / LLIN	15 190	7 914 – 31 541	4 100	-21.25
Future – RCP 8.5 (2036-2065)	No IRS / No LLIN	19 391	10 385 – 113 207		
	IRS / LLIN	6 293	2 780 – 14 471	13 098	-67.55
	IRS / No LLIN	6 987	3 294 – 50 096	12 404	-63.97
	No IRS / LLIN	16 033	9 158 – 34 615	3 358	-17.32

**Table S5** - Equations of a generalized linear models (GLM) based on a negative binomial distribution used for predicting malaria risk in Uganda

<b>Pooled model 1 (no interaction between environmental variables and interventions)</b>
$\log(E(Y_i)) = \beta_0 + s(\text{rainfall}, df = 2) + s(\text{minimum temperature}, df = 2) \\ + s(\text{maximum temperature}, df = 2) + s(\text{humidity}, df = 2) \\ + s(EVI, df = 2) + \beta_1 \text{IRS} + \beta_2 \text{LLIN} + \beta_3 \text{Average income} + \beta_4 \text{site}(df \\ = 5) + \text{offset}(\log(\text{Number of visits}))$
<b>Pooled model 1 (with interactions between environmental variables and interventions)</b>
$\log(E(Y_i)) = \beta_0 + s(\text{rainfall}, df = 2) + s(\text{minimum temperature}, df = 2) \\ + s(\text{maximum temperature}, df = 2) + s(\text{Humidity}, df = 6) \\ + s(EVI, df = 2) + \beta_1 \text{IRS} + \beta_2 \text{LLIN} + \beta_3 \text{Average income} + \beta_4 \text{site}(df \\ = 5) + s(\text{minimum temperature}, df = 2) * \text{IRS} + s(EVI, df \\ = 2) * \text{IRS} + s(\text{humidity}, df = 2) * \text{IRS} + s(\text{rainfall}, df \\ = 2) * \text{LLIN} + s(\text{minimum temperature}, df \\ = 2) * \text{LLIN} + s(\text{maximum temperature}, df = 2) * \text{LLIN} + s(EVI, df \\ = 2) * \text{LLIN} + \text{offset}(\log(\text{Number of isits}))$

$E(Y)$  is the expected number of malaria cases,  $\alpha$  is the intercept,  $s$  represents a smooth function using a smoothing spline.

GLMs are used when the response variable is not distributed normally and consist of non-negative integers. GLMs are made up of linear predictors that can be written as  $y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi} + \varepsilon_i$ , where the response  $y_i, i = 1, \dots, n$  is modelled by a linear function of explanatory variables, plus an error term. The negative binomial distribution is used to deal with overdispersion in count data as it allows the conditional variance of the outcome variable to be greater than its conditional mean, which offers greater flexibility in model fitting.

**Table S6** - Summary of GLM negative binomial model without interaction<sup>5</sup>

<b>Malaria weekly cases</b>			
<i>Predictors</i>	<i>Incidence Rate Ratios</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
IRS [Yes]	0.37	0.33 – 0.40	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
LLIN [Yes]	0.65	0.62 – 0.68	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Average income	9.99 e <sup>-01</sup>	9.99 e <sup>-01</sup> – 9.99 e <sup>-01</sup>	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Rainfall (mm) - 1	1.00	0.99 – 1.00	0.104
Rainfall (mm) - 2	1.00	0.99 – 1.00	0.4339
Minimum temperature (°C) - 1	1.40	1.27 – 1.55	<b>1.23 e<sup>-10</sup></b>
Minimum temperature (°C) - 2	0.81	0.74 – 0.90	<b>0.000</b>
Maximum temperature (°C) - 1	0.70	0.64 – 0.77	<b>5.50 e<sup>-16</sup></b>
Maximum temperature (°C) - 2	1.14	1.08 – 1.21	<b>4.96 e<sup>-06</sup></b>
Specific humidity (kg.kg-1) - 1	6.88 e <sup>07</sup>	2.28 e <sup>-07</sup> – 2.28 e <sup>22</sup>	0.278
Specific humidity (kg.kg-1) - 2	9.99 e <sup>14</sup>	44.38 – 2.07 e <sup>28</sup>	<b>0.028</b>
EVI -1	42.8	15.63 – 117.46	<b>3.07 e<sup>-13</sup></b>
EVI - 2	0.15	0.04 – 0.48	<b>0.001</b>
MRC <sup>a</sup>			
Kamwezi	0.24	0.17 – 0.34	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Kasambya	1.01	0.79 – 1.29	0.934
Kihihi	0.83	0.63 – 1.09	0.175
Nagongera	0.75	0.59 – 0.95	<b>0.019</b>
Walukuba	0.28	0.24 – 0.33	< <b>2.20 e<sup>-16</sup></b>
Observations	2787		
R <sup>2</sup> Nagelkerke	0.661		

<sup>a</sup>Aduku is the reference

LLIN = long-lasting insecticidal nets; IRS = Indoor residual spraying; EVI = enhanced vegetation index

<sup>5</sup> Data used for this model are described in Sadoine, M. L., Smargiassi, A., Liu, Y., Gachon, P., Fournier, M., Dueymes, G., ... & Zinszer, K. (2023). Differential Influence of Environmental Factors on Malaria Due to Vector Control Interventions in Uganda. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(22), 7042.

**Table S7** - Summary of GLM negative binomial model with interaction interactions <sup>6</sup>

<i>Predictors</i>	<b>Malaria weekly cases</b>		
	<i>Incidence Rate Ratios</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
IRS [Yes]	0.89	0.00 – 1.57	>0.9
LLIN [Yes]	0.00	0.00 – 0.00	<0.001
Average income	1.00	1.00 – 1.00	<0.001
Rainfall (mm) - 1	1.00	1.00 – 1.00	<0.001
Rainfall (mm) - 2	1.00	1.00 – 1.00	0.027
Minimum temperature (°C) - 1	1.75	1.59 – 1.96	<b>&lt;0.001</b>
Minimum temperature (°C) - 2	0.68	0.61 – 0.77	<b>&lt;0.001</b>
Maximum temperature (°C) - 1	0.57	0.52 – 0.63	<b>&lt;0.001</b>
Maximum temperature(°C) - 2	1.25	1.18 – 1.34	<b>&lt;0.001</b>
Specific humidity (kg.kg-1) - 1	0.00	0.00 – 0.00	<0.001
Specific humidity (kg.kg-1) - 2	1.01e <sup>57</sup>	1.54e <sup>43</sup> – 7.65e <sup>70</sup>	<b>&lt;0.001</b>
EVI -1	4.55	0.95 – 21.4	0.060
EVI - 2	0.45	0.08 – 2.47	0.4
MRC <sup>a</sup>			
Kamwezi	0.33	0.23 – 0.47	<b>&lt;0.001</b>
Kasambya	1.21	0.95 – 1.54	0.13
Kihihi	1.11	0.85 – 1.45	0.4
Nagongera	0.99	0.77 – 1.27	>0.9
Walukuba	0.29	0.25 – 0.35	<b>&lt;0.001</b>
IRS* Minimum temperature - 1	0.71	0.45 – 1.10	0.2
IRS* Minimum temperature - 2	1.52	1.06 – 2.19	0.049
IRS*EVI -1	1.33	0.19 – 9.41	0.8

<sup>6</sup> Data used for this model are described in Sadoine, M. L., Smargiassi, A., Liu, Y., Gachon, P., Fournier, M., Dueymes, G., ... & Zinszer, K. (2023). Differential Influence of Environmental Factors on Malaria Due to Vector Control Interventions in Uganda. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(22), 7042.

IRS*EVI -2	31.5	2.15 – 474	<b>0.013</b>
IRS*humidity -1	3.80e <sup>166</sup>	7.32e <sup>123</sup> – 1.14e <sup>209</sup>	<b>&lt;0.001</b>
IRS*humidity - 2	0.00	0.00 – 0.00	<0.001
LLIN*Rainfall - 1	1.00	1.00 – 1.00	<0.001
LLIN*Rainfall - 2	1.00	1.00 – 1.00	<0.001
LLIN*Minimum temperature - 1	0.97	0.84 – 1.14	0.7
LLIN*Minimum temperature - 2	0.99	0.86 – 1.14	0.9
LLIN*Maximum temperature - 1	1.39	1.22 – 1.57	<b>&lt;0.001</b>
LLIN* Maximum temperature - 2	0.87	0.79 – 0.96	<b>0.003</b>
LLIN*EVI - 1	20.3	2.90 – 143	<b>0.003</b>
LLIN*EVI - 2	0.24	0.02 – 2.40	0.2
Observations	2787		
R <sup>2</sup> Nagelkerke	0.750		

<sup>a</sup>Aduku is the reference center

LLIN = long-lasting insecticidal nets; IRS = Indoor residual spraying; EVI = enhanced vegetation index

**Table S8** - Calculation of over-optimism to assess the risk of overfitting

<b>Pooled model 1 (no interaction between environmental variables and interventions)</b>	
RMSE	41.7081
Optimism	0.0048
Optimism corrected RMSE	41.713
<b>Pooled model 1 (with interactions between environmental variables and interventions)</b>	
RMSE	39.686
Optimism	0.223
Optimism corrected RMSE	39.908

RMSE : root mean square error

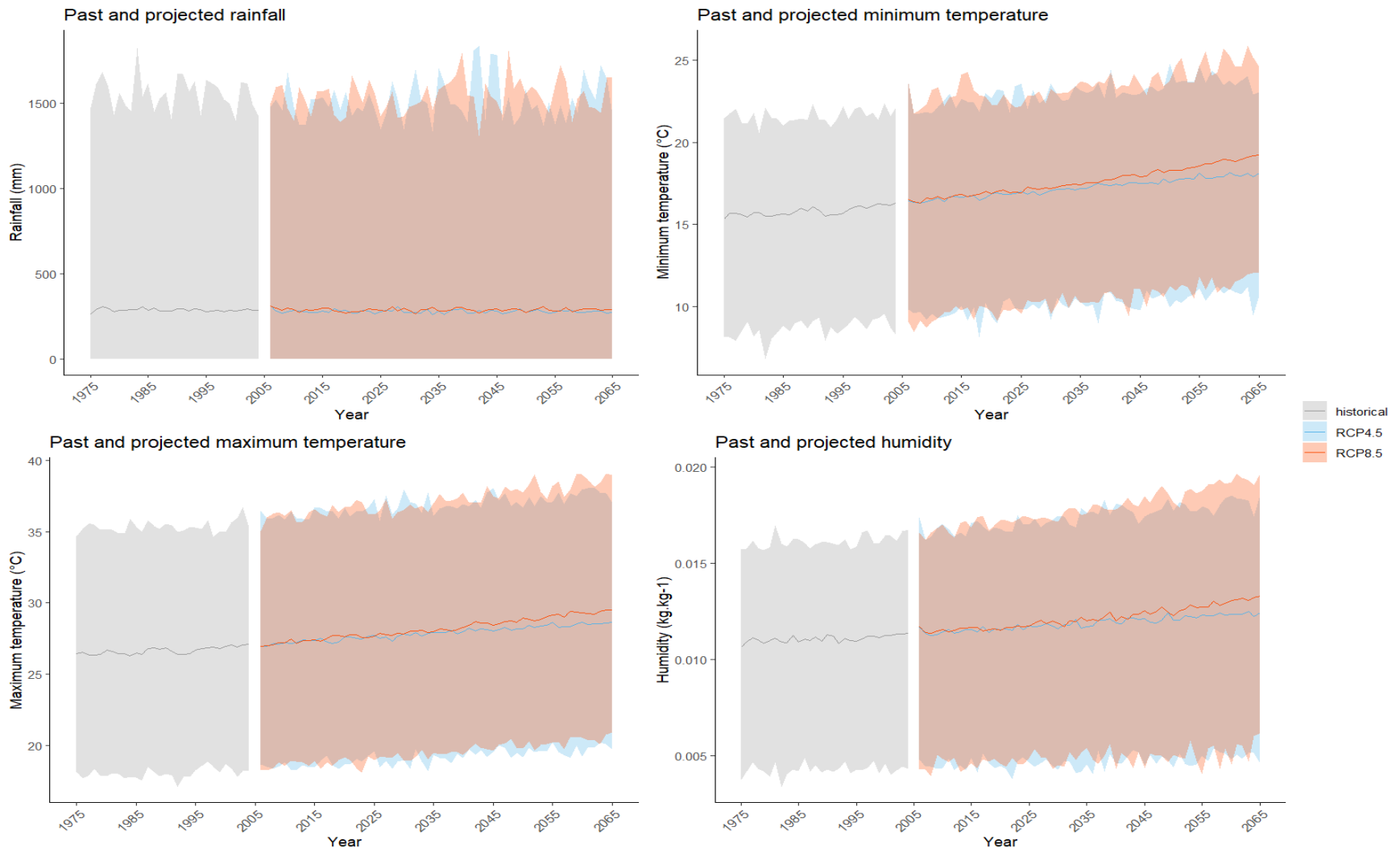
Procedure for calculating optimism with cross-validation:

1. Randomly divide the data into 10 parts
2. Estimate the model on 9/10 and calculate the RMSE on the remaining 1/10
3. Repeat previous step for every 1/10
4. Repeat this process (steps 1 to 3) 100 times

Optimism = (average RMSE over the 1000 values) - RMSE of the original model

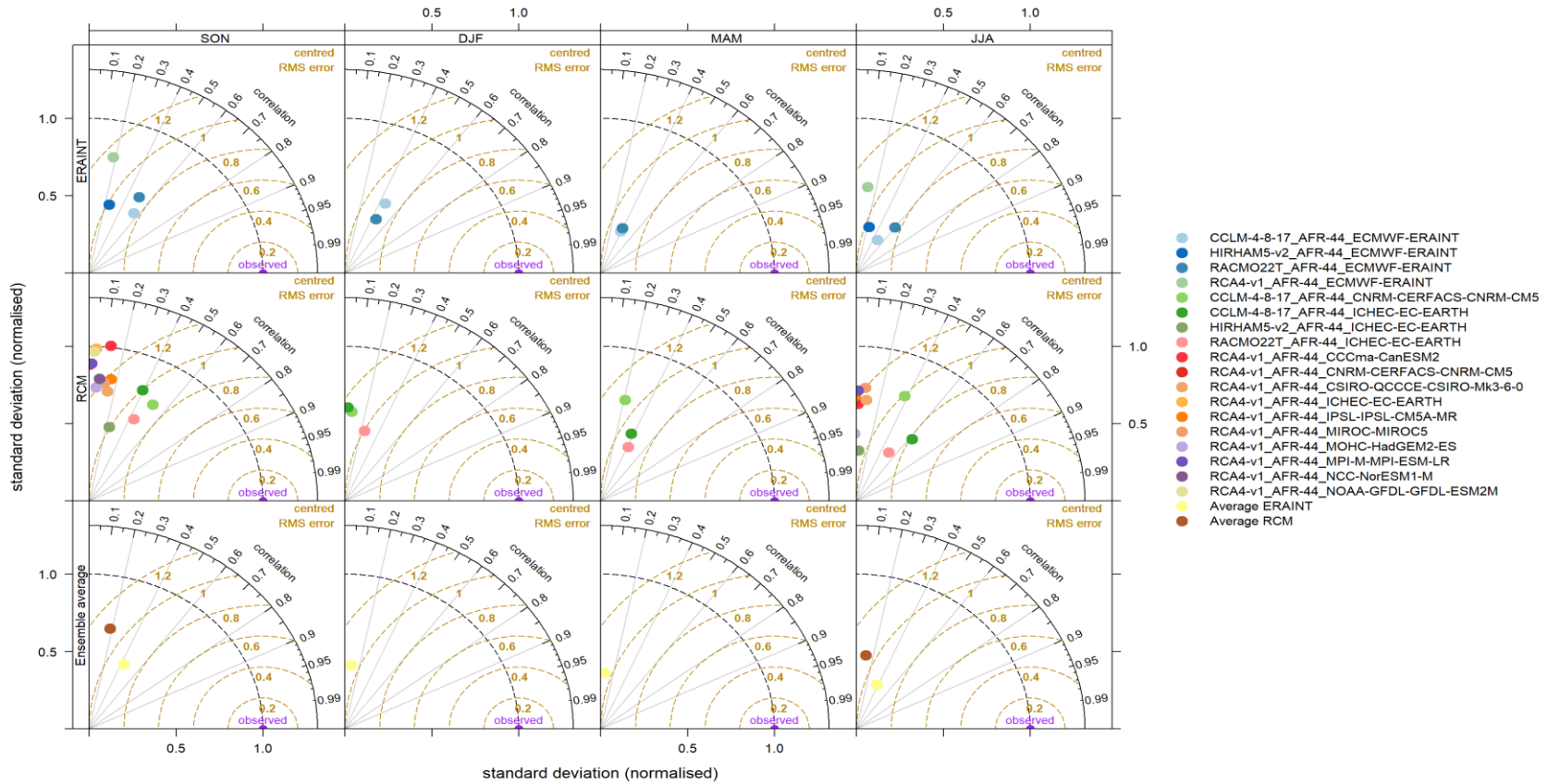
Optimism corrected RMSE = original RMSE + optimism





**Figure S1.** – Annual trends (based on weekly data) of environmental variables for the historical (1975-2004) and future periods (2036-2065)

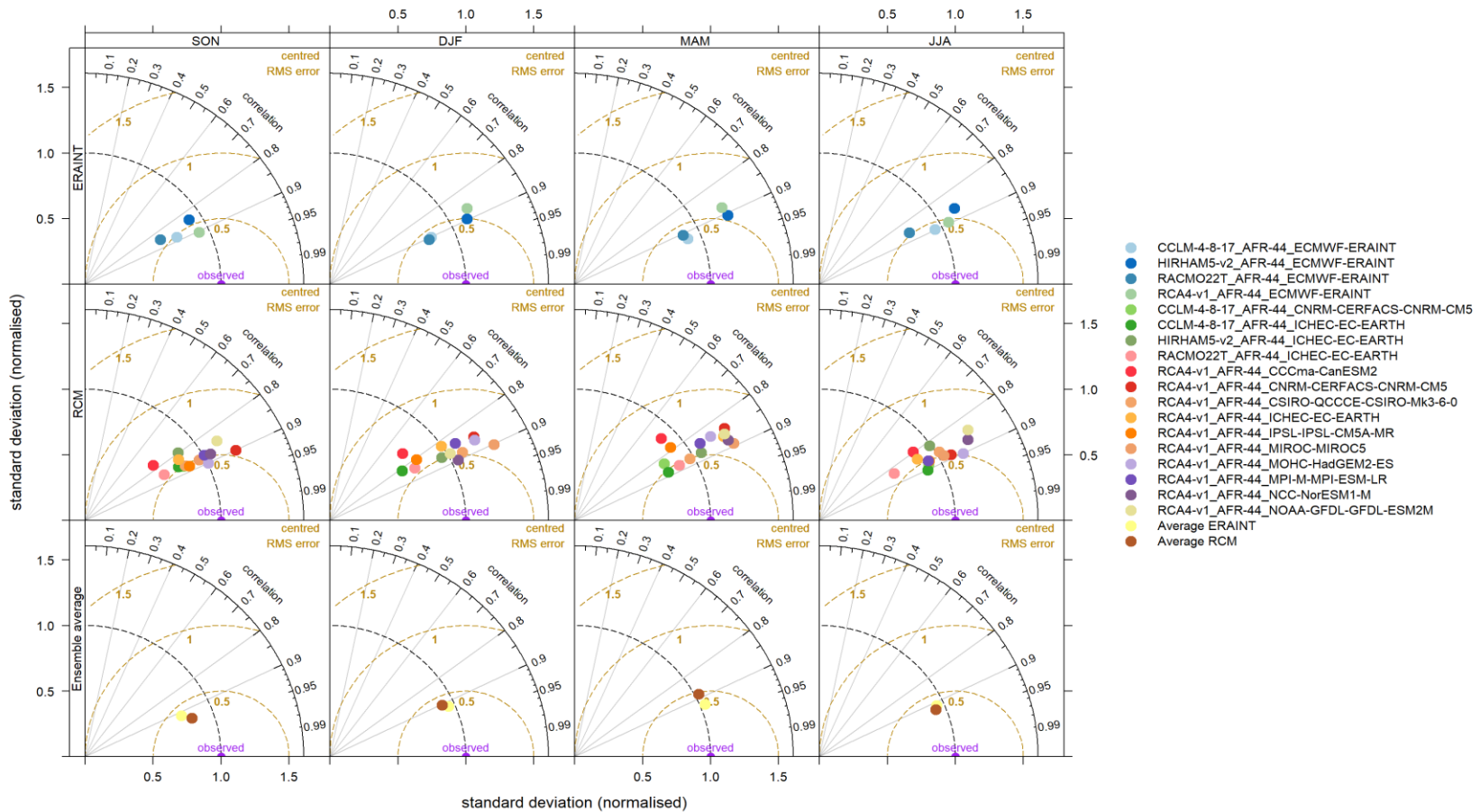
Rainfall for Uganda 1989-2004



**Figure S2.** – Taylor diagrams showing seasonal precipitation for Uganda from 1989 to 2004

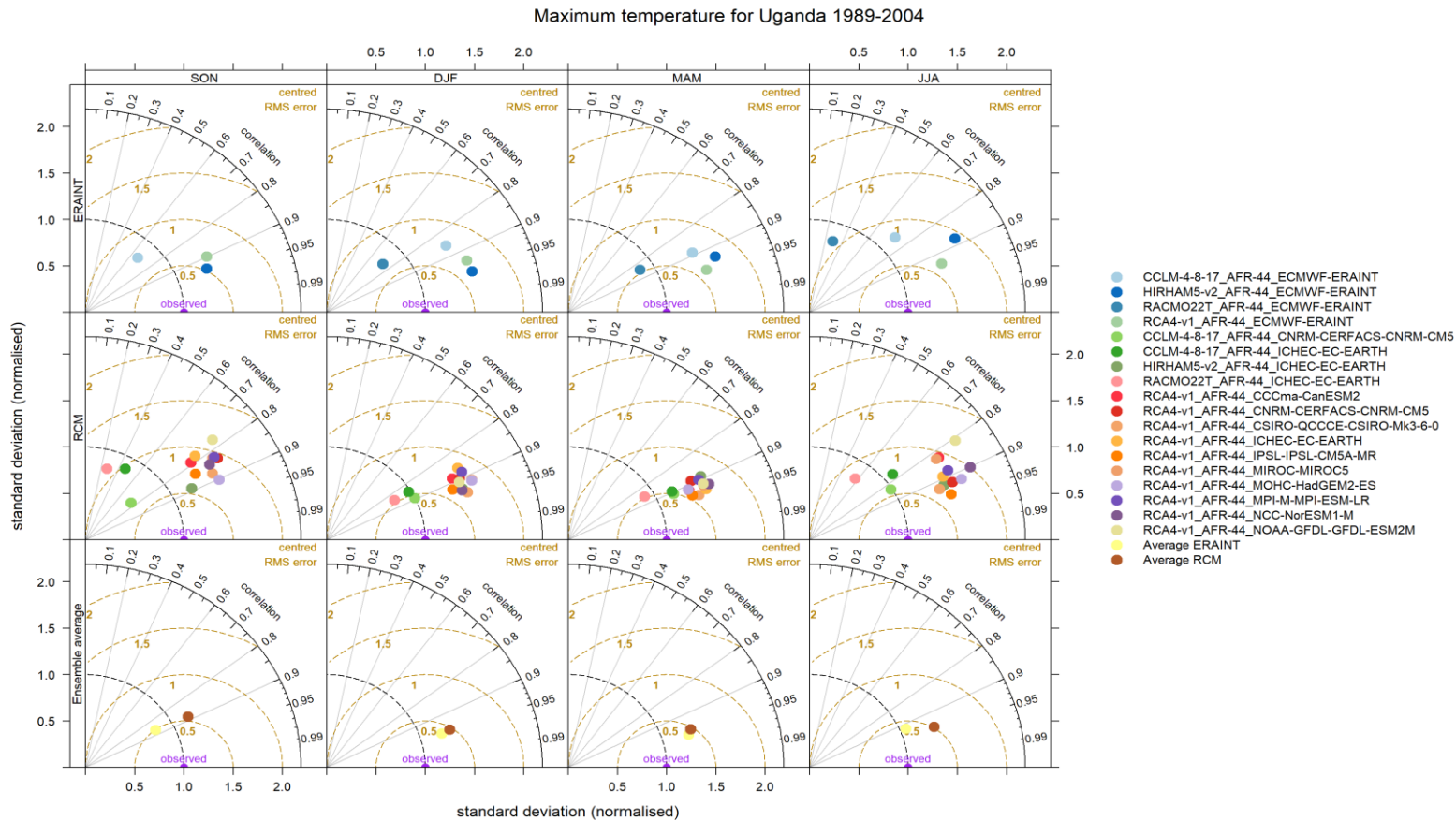
Neither the GCM-driven RCMs and ERA-interim driven RCMs nor the ensemble average show a good correlation with the observed data ( $R < 0.6$ ). Comparing normalized standardized standard deviations reveals that almost all GCM-driven RCMs and ERA-interim driven RCMs exhibit an underestimation of the spatial variability of precipitations, implying that all models exhibit a lower seasonal fluctuation compared to the observed data. It should be noted that GCMs-driven RCMs, unlike ERA-interim driven RCMs, are not designed to analyze high-frequency variability (such as seasonal variability presented here) but to describe the global characteristics of the climate. This could explain the low performance of these models to simulate rainfall.

Minimum temperature for Uganda 1989-2004



**Figure S3.** – Taylor diagrams showing seasonal minimum temperature for Uganda from 1989 to 2004

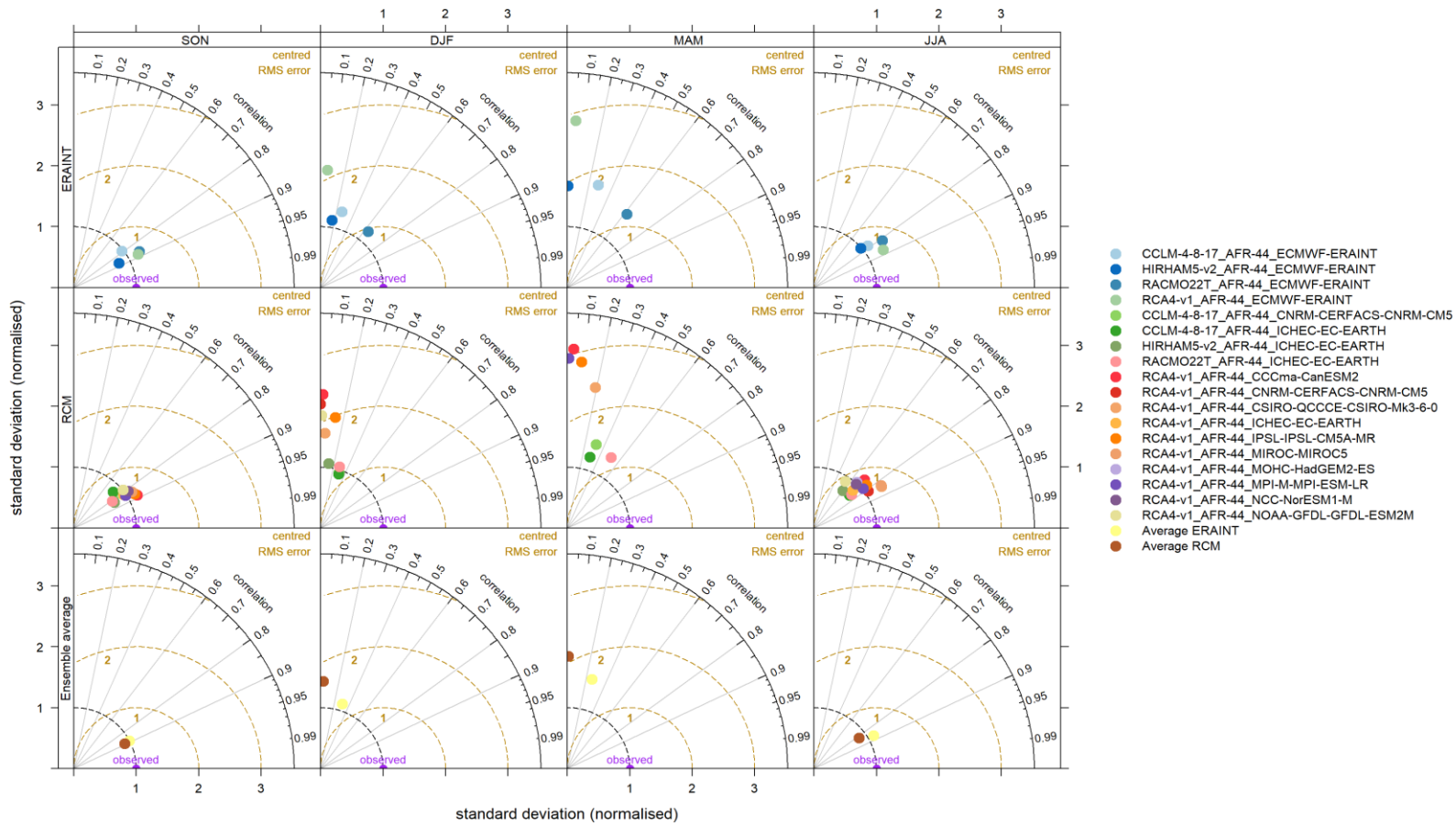
Both GCM-driven RCMs and ERA-interim driven RCMs exhibit relatively high Pearson's Correlation coefficients ( $R > 0.8$ ) and a low centred RMSE ( $\pm 0.5$ ). Half of GCM-driven RCMs and ERA-interim-driven RCMs tended to overestimate maximum temperature variability as they are located above the standard deviation of the observed data. Given that GCMs-driven RCMs are not designed to analyze high-frequency variability (such as seasonal variability presented here), the good performance observed of these models is probably due to chance.



**Figure S4.** – Taylor diagrams showing seasonal maximum temperature for Uganda from 1989 to 2004

Both GCM-driven RCMs and ERA-interim driven RCMs exhibit relatively high Pearson's Correlation coefficients ( $R > 0.8$ ) and a low centred RMSE ( $\pm 0.5$ ). Half of GCM-driven RCMs and ERA-interim-driven RCMs tended to overestimate maximum temperature variability as they are located above the standard deviation of the observed data. Given that GCMs-driven RCMs are not designed to analyze high-frequency variability (such as seasonal variability as presented here), the good performance observed of these models is probably due to chance.

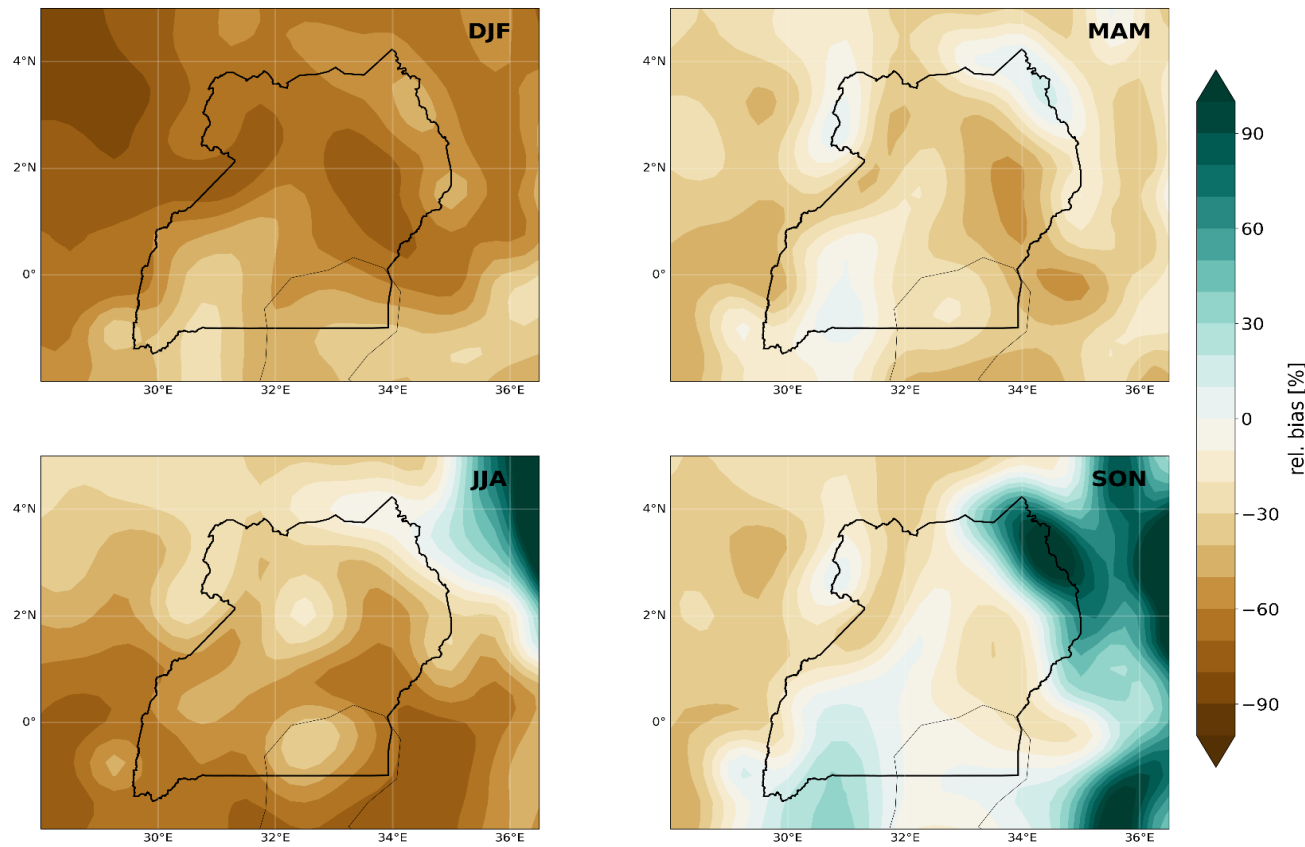
### Humidity for Uganda 1989-2004



**Figure S5.** – Taylor diagrams showing seasonal humidity for Uganda from 1989 to 2004

Models performances was seasonally variable, with both GCM-driven RCMs and ERA-interim driven RCMs showing better performance overall (i.e., higher Pearson’s Correlation coefficients, smaller centred RMSE, and standard deviation closer to observations) for periods between September-November and June-August. It should be noted that GCMs-driven RCMs, unlike ERA-interim driven RCMs, are not designed to analyze high-frequency variability (such as seasonal variability presented here).

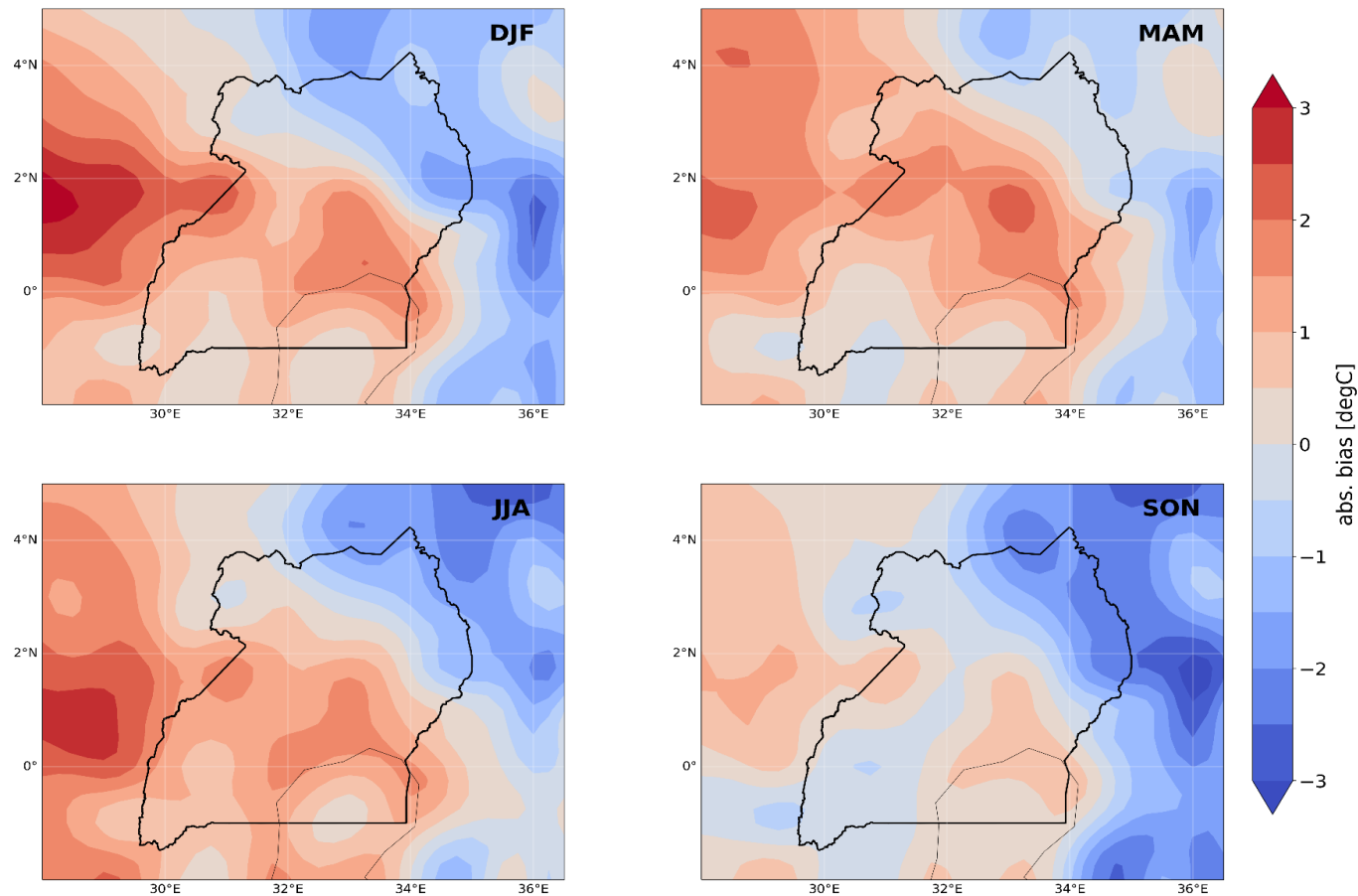
**Daily Precipitation (1989-2004)  
Ensemble RCM**



**Figure S6.** – Comparison of seasonal relative biases of rainfall over Uganda from 1989 to 2004

Relatively high dry biases (>50%) are observed over the northern part of Uganda between December and February (DJF) and more in the southern part between June and August (JJA), while a wet bias (>70%) is present in the northeastern extremity of the country between September and November (SON). The March to May (MAM) and September to November (SON) periods have the least bias. Wet biases indicate that precipitation simulated by GCM-driven RCMs is higher than the precipitation observed by ERA5, while dry biases indicate that precipitation simulated by GCM-driven RCMs is lower than that of ERA5.

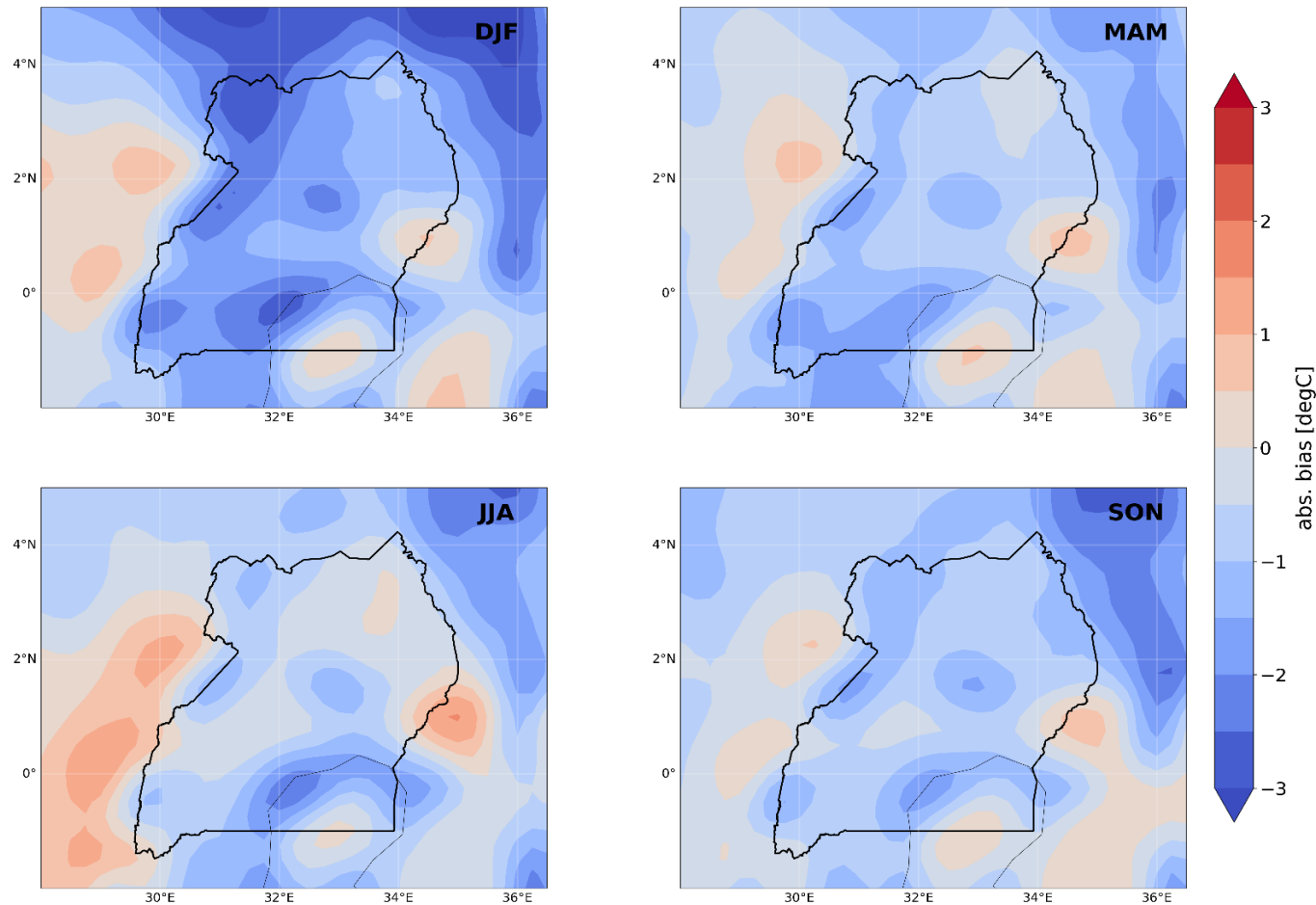
**Daily Maximum Air Temperature (1989-2004)  
Ensemble RCM**



**Figure S7.** – Comparison of seasonal absolute biases of maximum temperature over Uganda from 1989 to 2004

The east-central part of Uganda has a greater warm bias (between +1.5°C and +2°C) for most seasons, while a cold bias (-0.5°C to -2°C) is present in the north-eastern extremity of the country. A warm bias indicates that the maximum temperatures simulated by the GCM driven RCM are higher than the maximum temperatures observed by ERA5, and a cold bias indicates that the maximum temperatures simulated by GCM driven RCM are lower than those observed by ERA5.

**Daily Minimum Air Temperature (1989-2004)  
Ensemble RCM**

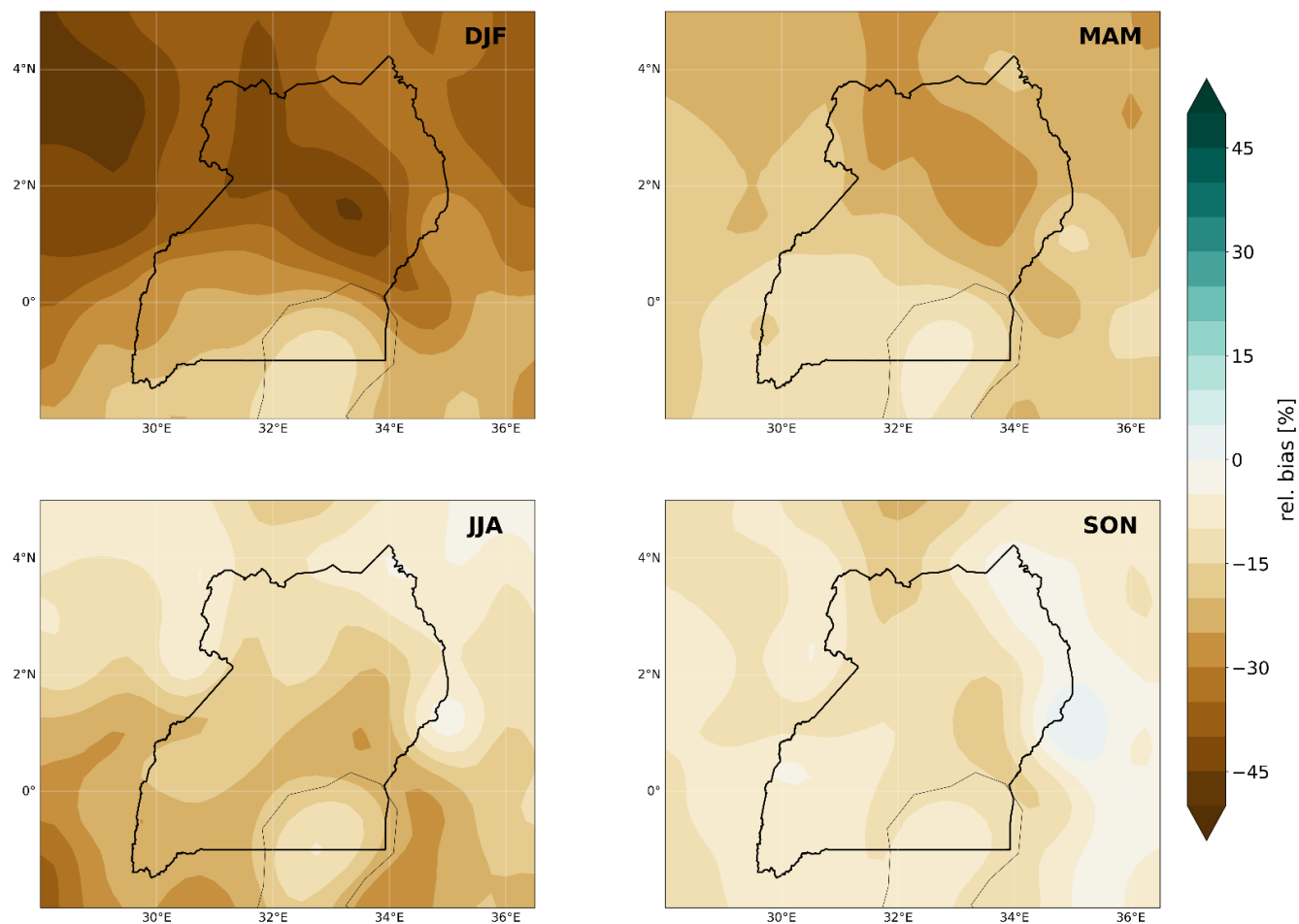


**Figure S8.** – Comparison of seasonal absolute biases of minimum temperature over Uganda from 1989 to 2004

The majority of biases observed across Uganda for minimum temperatures are cold biases, the largest of which (up to  $-2.5^{\circ}\text{C}$ ) are observed for the period December to February (DJF). A cold bias indicates that the minimum temperatures simulated by the GCM driven RCM are lower than those observed by ERA5.

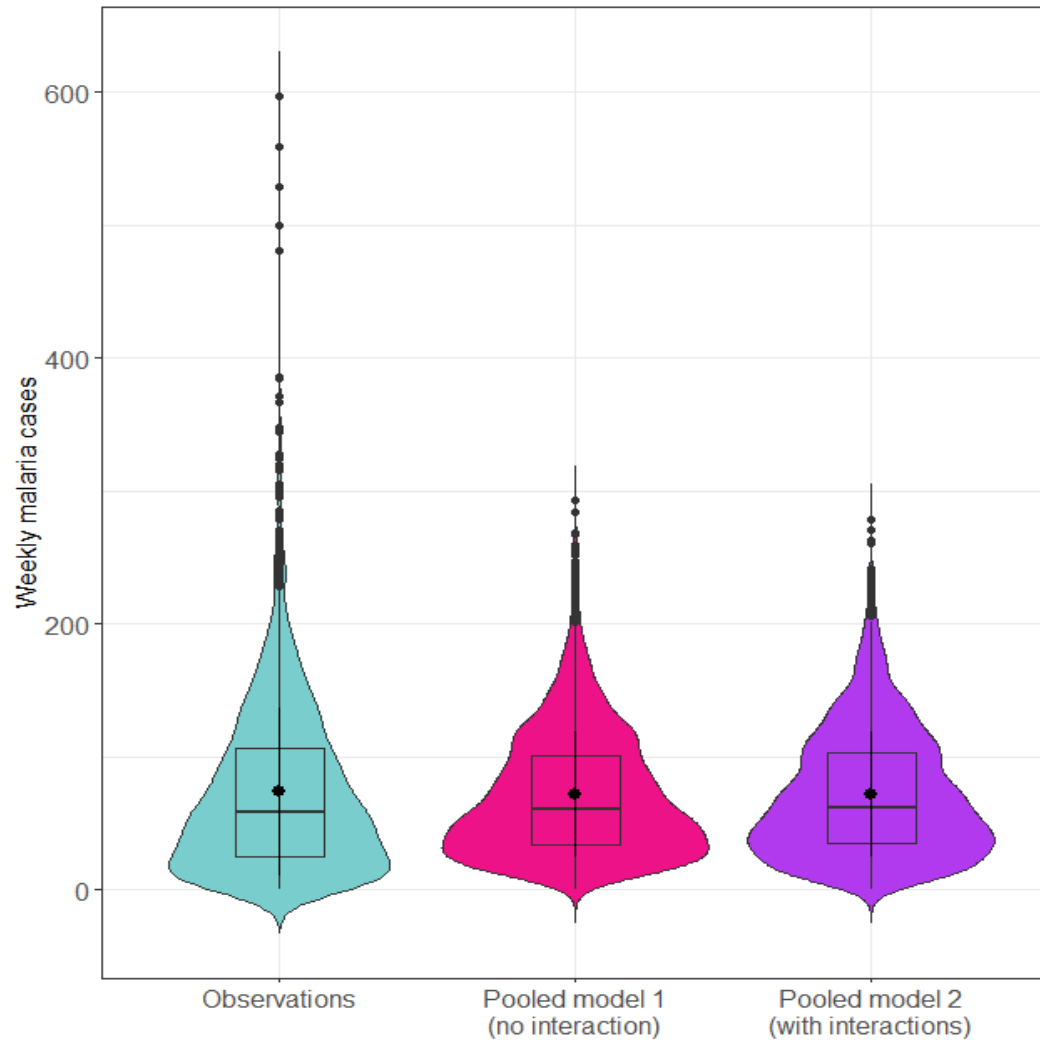


**Daily Mean Specific Humidity (1989-2004)  
Ensemble RCM**

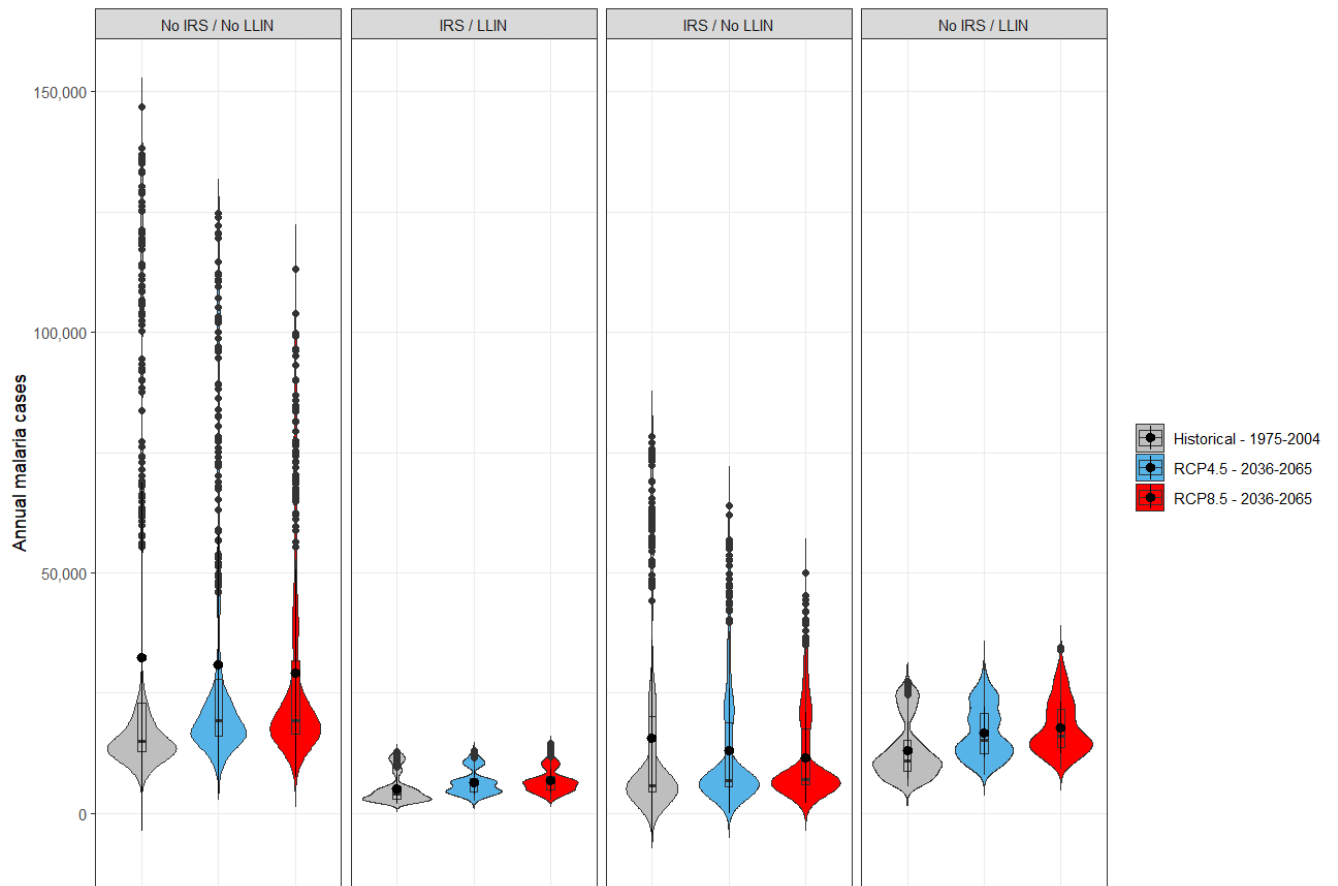


**Figure S9** - Comparison of seasonal relative biases of humidity over Uganda from 1989 to 2004

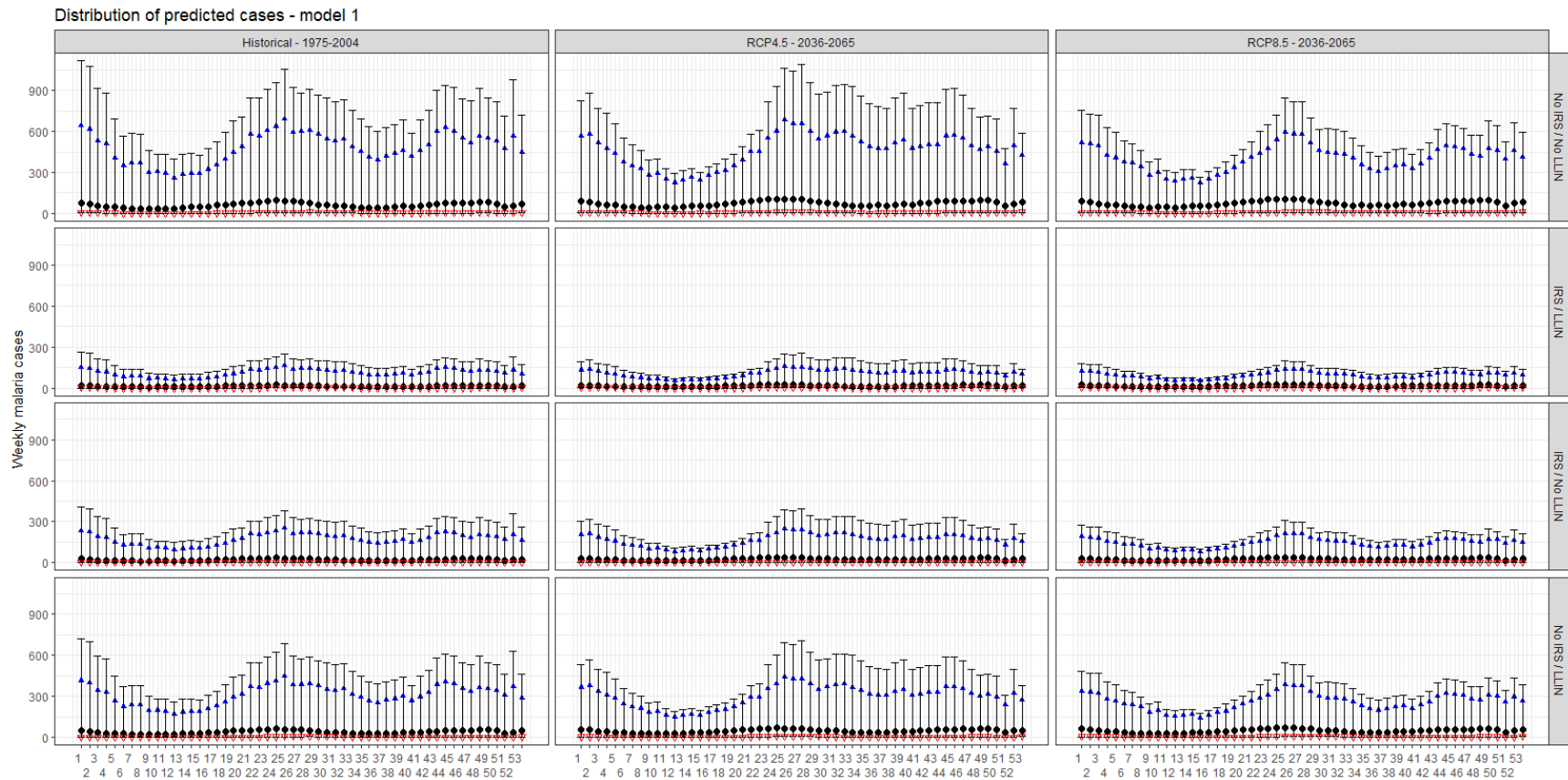
For specific humidity, only dry biases are observed for the different seasons. A relatively significant dry bias (>40% and more) is present over the central and northwestern part of Uganda between December and February (DJF). Low biases (between -5 and -15%) are observed across Uganda between September and November (SON). The dry biases indicate that the specific humidity simulated by the GCM-driven RCMs is lower than the humidity observed by ERA5.



**Figure S10.** – Comparison of observed and predicted malaria weekly cases over 2010-2018 from negative binomial GLMs; The mean of the distributions is represented by the black dots (N=53 weeks\*6 regions \*9 years)

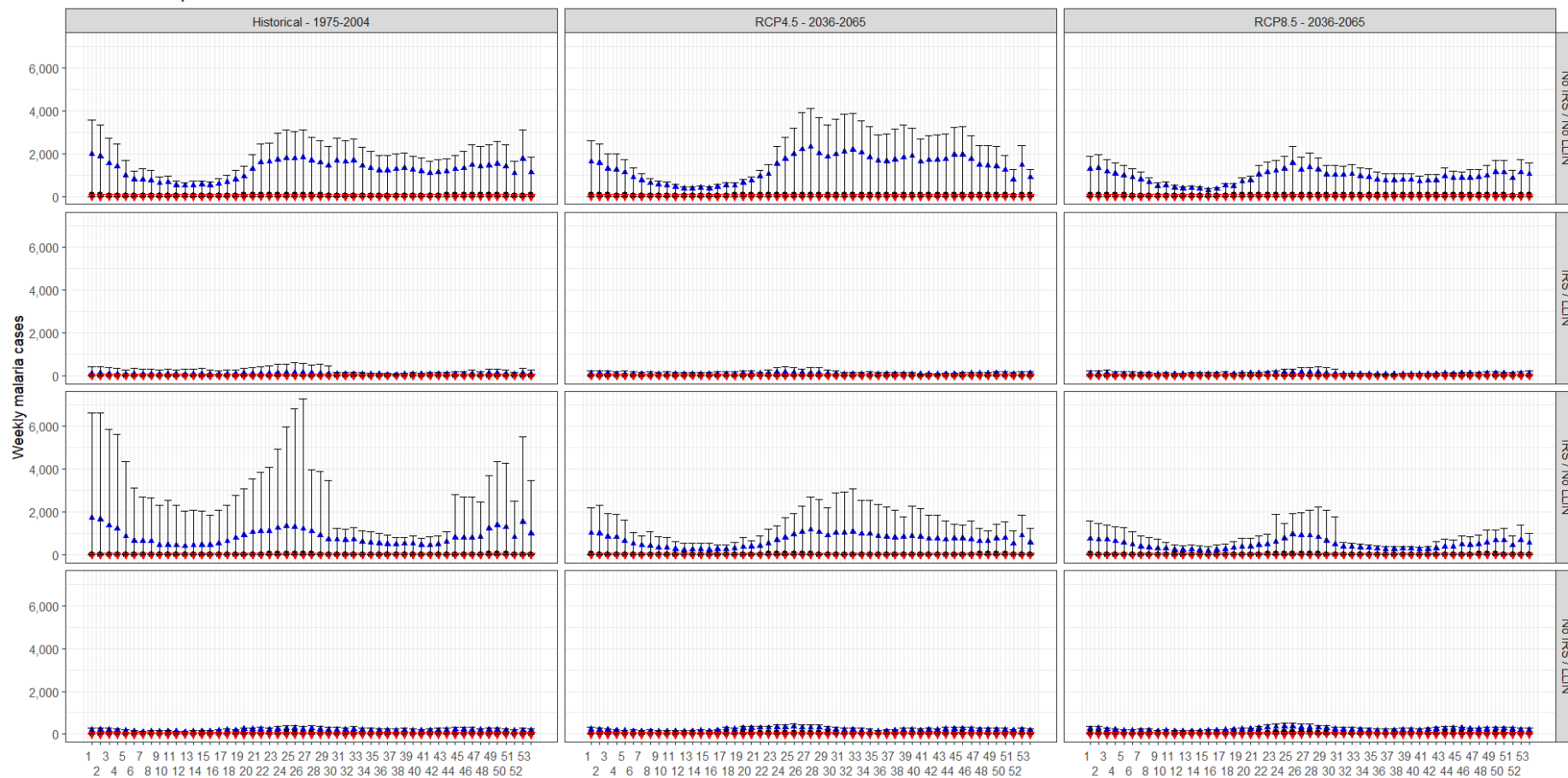


**Figure S11.** – Distribution of annual sum of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods; Predictions from the negative binomial GLM considering significant interactions between environmental variables and vector control interventions; The mean of the distributions is represented by the black dots; (N=30 years\*14 climate models\*4 interventions\*3 periods)



**Figure S12.** – Distribution of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods for the model with no interaction; The median, the maximal and minimal prediction are represented by the black dot, the blue triangle and the red triangle, respectively; the 95% CI of the maximum and minimum predicted cases is presented; (N= 53 weeks\*6 health centers\*14 climate models\*4 interventions\*30 years\*3 periods)

Distribution of predicted cases - model 2



**Figure S13.** – Distribution of weekly malaria cases predicted for the past (1975-2004) and the future (2036-2065) periods for the model with interaction; The median, the maximal and minimal prediction are represented by the black dot, the blue triangle and the red triangle, respectively; the 95% CI of the maximum and minimum predicted case is presented; (N= 53 weeks\*6 health centers\*14 climate models\*4 interventions\*30 years\*3 periods)

## Chapitre 7 – Discussion générale et conclusion

Les objectifs de cette thèse étaient (i) d'améliorer la compréhension des associations entre le paludisme, l'environnement et les interventions antivectorielles, (ii) de projeter l'évolution de la maladie sous l'effet des changements climatiques et des interventions à l'horizon 2050.

Les travaux de cette thèse, qui combine les sciences de plusieurs disciplines, s'inscrivent parmi les grands enjeux de santé mondiale. En effet, si les changements climatiques (CC) menacent la santé humaine à travers le globe, ce sont les régions qui en sont les moins responsables qui seront les plus susceptibles d'en subir les conséquences et de disposer de moindres ressources pour y faire face. Cet impact disproportionné des CC sur les plus vulnérables représente l'une des plus grandes iniquités en matière de santé de notre époque [167]. Les pénuries d'eau en Afrique du Sud [168], la fonte du couvert glacier dans les régions Arctiques canadiennes et américaines [169], l'intensification des ouragans dans l'Atlantique [170, 171] sont parmi les nombreux témoins de cette injustice environnementale, auxquels pourrait s'ajouter la menace d'aggravation du paludisme dans les régions tropicales sous l'effet des CC. Cette dernière constitue un risque d'exacerbation des pressions sur les systèmes déjà fragiles de ces régions puisque les conséquences individuelles du paludisme se répercutent à l'échelle sociétale : impact sur le développement infantile, absentéisme des enfants à l'école et des travailleurs, probabilité d'une grossesse en bonne santé réduite, charge élevée sur les systèmes de santé, etc. [46, 172, 173].

La reconnaissance du fardeau du paludisme sur le bien-être, le développement et l'équité en santé s'est traduite par de nombreuses initiatives mises en place ces dernières décennies, à l'instar du partenariat « Roll Back Malaria » qui est la plateforme mondiale de coordination des actions de lutte contre le paludisme établie en 1998. Plus récemment, l'intégration d'une cible visant à éradiquer l'épidémie de VIH/sida, tuberculose et paludisme parmi les Objectifs de développement durable, témoigne de la vision partagée de la communauté de santé mondiale de la nécessité de se diriger vers un monde exempt de paludisme.

Parmi les nombreux leviers d'actions, mis en place pour poursuivre cet objectif, la surveillance épidémiologique constitue un point névralgique pour réduire la morbidité et la mortalité associée

au paludisme. Une surveillance efficace permet, à court terme, la détection rapide des épidémies et le déploiement d'interventions, tandis qu'à long terme, elle permet d'évaluer les tendances des facteurs de risques du paludisme, contribuant ainsi à informer et motiver les politiques publiques. En ce sens, la projection du risque des maladies liées au climat représente un outil de préparation sur le long terme utile pour les pouvoirs publics afin d'assurer l'adaptation et la résilience des systèmes existants face aux changements environnementaux futurs [174]. C'est dans cette perspective que les résultats de cette thèse, appliqués au paludisme, viennent compléter les connaissances documentées dans la littérature scientifique actuelle et mettre en lumière des enjeux qui doivent être pris en compte pour informer les politiques publiques de santé.

## **7.1 Rappels des principaux résultats et mise en contexte**

Le premier article (chapitre 5) portait sur l'analyse des associations entre l'environnement, les interventions et le risque du paludisme à partir des données d'une cohorte d'enfants de trois sous-régions en Ouganda, avec un modèle poolé et des modèles pour chaque sous-région. Les résultats du modèle poolé ont montré des relations non linéaires entre le risque de paludisme et les précipitations/l'humidité, des relations linéaires négatives avec les températures maximales et positives avec les températures minimales/la végétation. Au niveau sous-régional, la forme (linéaire et non linéaire), la direction et l'ampleur des associations environnementales avec le risque de paludisme étaient très variables. L'ajustement des modèles pour la pulvérisation intradomiciliaire (PID) a modifié l'ampleur et/ou la direction de certaines associations environnement-paludisme, suggérant un effet d'interaction entre cette mesure de contrôle vectorielle et les déterminants environnementaux.

Dans le deuxième article (chapitre 5), les associations entre l'environnement, les interventions et le paludisme ont été étudiées à partir de données de surveillance (de la santé de la population générale; données UMSP) de six sous régions, selon des modèles poolés avec et sans interactions entre variables environnementales et interventions, et des modèles pour chacune des régions. À l'échelle globale, des relations linéaires négatives ont été observées entre le risque de paludisme et les précipitations/les températures maximales, et linéaires positives pour les températures

minimales/l'humidité/la végétation. De plus, les résultats ont montré une réduction des cas incidents l'ordre de 35% avec les MILD et 64% avec la PID. Des effets d'interactions entre quelques variables environnementales et les interventions ont été mis en évidence, mais ceux-ci ont été considérés marginaux, compte tenu des prédictions relativement similaires entre les modèles sans et avec interactions. À l'échelle sous-régionale, les effets de l'environnement sur le risque de paludisme étaient très hétérogènes et les interventions réduisaient de façon variable le nombre de cas selon les régions. Cependant, bien que l'allure des relations entre le paludisme et les variables environnementales et leurs marges prédictives étaient différents entre les sous-régions, les distributions de cas de prédits par les modèles sous-régionaux et par le modèle poolé pour chaque sous-région étaient comparables.

La comparaison de la forme des relations entre le risque de paludisme et chaque variable environnementale entre les modèles poolé de l'article 1 à celui de l'article 2 (sans interaction), montre des tendances similaires avec le risque de paludisme pour les températures (minimales et maximales) et la végétation. L'influence des précipitations et de l'humidité qui est en forme de cloche dans les données de la cohorte infantile est en revanche quasi linéaire dans les données de la population générale. Pour les modèles régionaux, la comparaison de la forme des associations entre les données de cohorte et UMSP est fournie au tableau 1. Seule la forme des relations pour les précipitations à Nagongera et Kihiki, l'humidité et la végétation à Walukuba est semblable entre les deux articles. Ces résultats pourraient suggérer une différence dans les associations entre variables environnementales et les cas incidents du paludisme chez les enfants comparativement à la population générale. On notera cependant qu'il existe des différences méthodologiques (type de modèles, durée d'exposition, covariables) entre les deux articles qui pourraient intervenir dans ces divergences.



**Tableau 1.** – Description de la forme des relations entre le risque de paludisme et chacune des variables environnementales pour les modèles régionaux basés sur les données de cohorte et UMSP

Variable environnementale	Nagongera		Walukuba		Kihhi	
	Cohorte (Exposition 90 jours)	UMSP (Exposition 4 mois)	Cohorte (Exposition 120 jours)	UMSP (Exposition 4 mois)	Cohorte (exposition 20 jours)	UMSP (exposition 2 mois)
Pluies	NL (∩)	NL (∩)	L (+)	L (-)	L (-)	L (-)
Température minimale	L (+)	NL (U)	L (-)	NL (∩)	NL (U)	L (+)
Température maximale	L (+)	L (-)	L (+)	L (-)	NL (∩)	L (-)
Humidité	NL (∩)	L (-)	L (+)	L (+)	L (+)	L (-)
Végétation (EVI)	L (-)	L (+)	L (+)	L (+)	L (+)	NL (∩)

NL : non linéaire ; L : linéaire ; ∩ : forme de cloche (augmentation du risque jusqu'à un pic puis réduction du risque) ; U : forme U (réduction du risque jusqu'à un pic puis augmentation du risque) ; + : relation positive ; - : relation négative

Nos résultats peuvent difficilement être comparés à la littérature. En effet, l'analyse des revues systématiques que nous avons faite en introduction montrait que les relations entre le risque de paludisme et l'environnement étaient majoritairement étudiées de façon linéaire. Néanmoins dans le reste de la littérature, certaines études ont tenté de considérer la non-linéarité à partir des modèles GAM ou DLNM. Tout comme nous l'avons observé pour nos modèles régionaux, des relations hétérogènes ont été rapportées entre les études qui ont considéré la non-linéarité possible des relations. Des résultats relatifs aux températures ont établi des relations parfois non linéaires en forme de U (avec une diminution de l'incidence jusqu'à un seuil de 30°C de température maximale, puis une augmentation du risque au-delà de cette température [175]) ou en cloche (pic d'incidence observé à 23.5°C de température minimale et 33°C de température maximale [176]). Des associations linéaires négatives avec les températures à la surface de la Terre [177] et positives avec les températures minimales [175] ont également été mises en

évidence. Une description sommaire des méthodes et principaux résultats de ces études est fournie au tableau 1 des Annexes.

Pour les précipitations, certaines études ont identifié des associations non linéaires en cloche avec des pics d'incidence observés à 100 mm [175], 120mm [177], 500 mm[176], des associations quasi linéaires positives [178] ou linéaires négatives [176], ou encore l'absence d'association dans les terres en haute altitude [177]. Nimphanomchai et al. [176] ont également montré que la forme des relations pouvait être influencée par la durée du décalage considéré (relation non linéaire selon un lag de 2 mois et linéaire avec un lag de 5 mois). Il est ainsi possible que les différences méthodologiques (type de modèle, températures de références, lag, résolutions temporelles) et les caractéristiques des milieux (différentes étendues des conditions environnementales) expliquent les différences dans les associations rapportées entre ces études.

Nos résultats des deux premiers articles peuvent aussi être comparés aux études ayant utilisé les mêmes données. Dans une étude de Kigozi et al. [179] réalisée en Ouganda à partir des données de la même cohorte d'enfants que notre article 1, les résultats ont montré un effet protecteur de la végétation au regard de la prévalence et de l'incidence dans les trois sous régions, bien que cet effet n'était pas statistiquement significatif (voir tableau 2 des annexes). Nos résultats montraient quant à eux que la végétation était associée à une réduction du risque à Nagongera lorsque l'on contrôlait pour la PID (effet statistiquement non significatif), une augmentation du risque à Walukuba (effet non statistiquement significatif) et Kihhi (effet statistiquement significatif). À noter, cependant, que la mesure de végétation utilisée par Kigozi et al. était celle de l'indice de végétation par différence normalisée (NDVI), que la période d'étude (2011-2013) et les covariables considérées diffèrent de celles utilisées dans notre étude, ce qui pourrait expliquer les divergences de résultats. Dans une seconde étude réalisée à Nagongera au sein de cette cohorte [180], la végétation a été associée à une augmentation de la densité vectorielle, tandis que les précipitations augmentaient la densité du vecteur *An. Gambiae* mais pas celle de *An. Funestus* (voir tableau 2 des annexes). Les effets de la végétation diffèrent de ceux observés dans notre étude sur l'incidence du paludisme, tandis que ceux des précipitations pourraient être cohérents dans la mesure où nous avons observé une relation non linéaire en cloche avec un pic du risque de paludisme à 400 mm de pluie. Cependant, cette comparaison reste partielle dans la

mesure où la distribution des variables environnementales n'a pas été fournie dans l'étude de Alegana et al. Soulignons aussi qu'à l'exception des interventions, les covariables de nos modèles n'étaient pas similaires.

À partir des données de surveillance de l'UMSP, Okiring et al. [181] ont montré des relations en cloche entre l'incidence et les températures mensuelles moyennes (pic à 35°C), ainsi qu'avec la végétation (pic à 0.45), selon un décalage de 4 mois. Une relation en U a cependant été mise en évidence pour les précipitations moyennes, avec diminution du risque jusqu'à 50 mm de pluie et augmentation du risque au-delà de cette valeur. Les modélisations ont été produites en combinant les données de 70 sites de surveillance entre 2019 et 2020. La comparaison de ces résultats aux nôtres est difficile dans la mesure où nous avons combiné les données de 6 sites uniquement entre 2010 et 2018, que les données de températures de notre étude se réfèrent aux températures minimales et maximales et que la valeur maximale de la distribution des températures maximales de notre étude n'excédait pas 32.7°C.

Enfin, dans le troisième article de cette thèse (chapitre 6), l'impact potentiel des changements climatiques sur le risque de paludisme en Ouganda à l'horizon 2050 a été évalué à partir d'un ensemble de simulations climatiques et des modèles explicatifs « poolés » avec et sans interactions, développé dans le chapitre 5. Les résultats montrent qu'en absence de toute intervention le risque futur de paludisme pourrait augmenter, bien qu'une très grande variabilité dans les prédictions ait été observée (différence selon les modèles climatiques). La combinaison des MILD et de la PID pourrait contribuer de façon substantielle à réduire le fardeau du paludisme.

Ces résultats s'alignent avec les autres études qui prédisent une augmentation du risque de paludisme avec les CC [182-186], bien que ces études aient utilisé des modèles mathématiques et différentes composantes méthodologiques (modèles de climat globaux, anciens scénarios d'émissions)

## **7.2 Contribution de la thèse**

Les travaux réalisés dans cette thèse ont permis de pallier certaines lacunes existantes dans la littérature relative à l'épidémiologie du paludisme.

Premièrement, peu d'analyses intègrent les effets simultanés des interventions antivectorielles et de l'environnement. Les résultats issus du chapitre 5 (article 1) mettent en évidence les erreurs dans les estimations des effets de l'environnement sur le paludisme lorsque les modèles statistiques ne contrôlent pas les effets des interventions. Ces erreurs peuvent se traduire par des relations inverses entre les variables environnementales et l'issue de paludisme considérée, ou par une surestimation du risque associées aux variables environnementales : entre 10% et 37% selon la variable environnementale dans le modèle poolé, entre 20 et 67% dans les modèles sous régionaux. Le biais de confusion qui pourrait ainsi être présent dans de nombreuses études est problématique pour celles qui tentent d'inférer sur les effets de l'environnement afin d'appuyer des recommandations de santé publique. Il est vrai que la disponibilité de données interventionnelles est souvent rare, voire de qualité insuffisante, mais il apparaît important au regard de nos résultats, que des efforts soient entrepris pour améliorer la collecte et la production de ce type de données.

Deuxièmement, très peu d'études dans la littérature avaient exploré les effets d'interactions entre l'environnement et les interventions. Les résultats du chapitre 5, article 1, suggéraient un effet d'interaction, et ceux de l'article 2, ont confirmé qu'il y avait des interactions statistiquement significatives entre certaines variables environnementales et les interventions. Bien que nous ayons conclu qu'à l'échelle globale les effets d'interactions avaient peu d'impact sur les prédictions du risque futur, nos résultats ont montré des effets variables des interventions selon certaines étendues des variables environnementales. Dans une perspective de compréhension du risque épidémiologique, l'analyse des interactions à l'échelle sous régionale pourrait être intéressante pour mieux comprendre l'influence des interventions. Les résultats de ces analyses pourraient offrir des informations pertinentes pour l'élaboration de stratégies de contrôle du paludisme adaptées aux sous régions.

Troisièmement, la majorité des projections du risque futur de paludisme se base exclusivement sur un ou deux facteurs environnementaux, sans tenir compte des mesures de contrôle du paludisme. Cette thèse a permis évaluer l'impact potentiel des changements climatiques sur le

risque de paludisme, en considérant les effets de plusieurs de ses déterminants environnementaux (précipitations, humidité, végétation et températures minimales et maximales) en absence d'interventions et en présence de PID et MILD, seules ou combinées. Les résultats du chapitre 6, article 3, montrent que le nombre de cas de paludisme en absence d'intervention pourrait augmenter, mais qu'il existe une grande variabilité dans les prédictions associées aux différents modèles de climat. Les interventions antivectorielles pourront cependant jouer un rôle substantiel dans l'atténuation du risque futur, en réduisant de 35% à 76% le nombre de cas annuels médians selon le type d'intervention. Ces résultats soulignent l'importance de considérer l'effet des interventions dans la prédiction du risque de paludisme avec les changements climatiques.

### **7.3 Limites**

Les résultats de cette thèse doivent être interprétés avec prudence au regard des limites rapportées dans chacune des études.

Premièrement, l'influence des variables environnementales sur le paludisme a été étudiée à partir de moyennes mobiles appliquées de façon similaire (même période de décalage) entre les variables. Considérant l'existence de délais différents entre les événements météo et la survenue de la maladie, l'approche que nous avons adoptée constitue une première approximation des phénomènes biologiques réels. Des méthodes plus sophistiquées pourraient être considérées pour mieux tenir compte de la plausibilité biologique des associations. Celles-ci seront abordées dans la section « 1.4 Recommandations et travaux futurs ».

Deuxièmement, nous avons porté une attention particulière aux interventions relatives à la lutte vectorielle qui constituent les stratégies principales et prioritaires de prévention du paludisme dans les pays endémiques. Les proxys de présence ou absence d'interventions que nous avons utilisés à défaut de données sur l'utilisation des moustiquaires ou de couverture de la PID, représentent une approximation majeure nécessitant beaucoup de précautions d'interprétation. Bien que des données sur les dates de distribution des moustiquaires aient été disponibles, ces données ne constituent pas nécessairement une très bonne source d'information puisque la littérature nous indique que l'accessibilité aux moustiquaires n'implique pas nécessairement leur

utilisation. Plusieurs sondages effectués dans des pays africains suite aux campagnes de distribution montrent un écart consistant entre la possession et l'utilisation [187-190] et parfois même chez les plus vulnérables [190].

Troisièmement, nous avons utilisé un modèle explicatif pour estimer l'impact des changements climatiques sur le risque futur de paludisme, qui n'est donc pas optimisé pour la prédiction. Il importe de souligner que par le biais de cette méthode, on suppose que les relations entre le paludisme et ses déterminants resteront inchangées dans le futur. Il s'agit là d'une hypothèse peu réaliste compte tenu des modifications possibles des liens entre les écosystèmes en réponse aux changements climatiques [191]. Les associations pourraient également être modifiées en fonction des changements de susceptibilités de la population qui peuvent survenir en réponse à la modification de la taille et la structure populationnelle [192], l'avènement d'une résistance aux traitements antipaludéens par la population humaine ou encore la résistance aux insecticides par les vecteurs. Plusieurs études montrent que des températures élevées sont associées à une modification de la réponse enzymatique de certains moustiques (ex. *An. arabiensis*, *An. Gambiae*) se traduisant par une augmentation de la tolérance et la résistance aux insecticides pyréthroïdiques [56, 193, 194]. Les moustiques résistants aux insecticides présentent une longévité plus grande [194] qui augmente leurs chances d'acquérir le pathogène via un repas sanguin et de contribuer à la transmission du paludisme. Ainsi, il est possible d'envisager que les associations établies dans notre modèle explicatif puissent être modifiées dans un futur où les températures minimales et maximales simulées par l'ensemble de modèles climatiques soient projetées à la hausse. L'approche statistique présente donc une limite quant à la considération des interactions biologiques complexes non linéaires qui interviennent dans la relation hôte-pathogène. Les modèles mathématiques permettent de pallier à cette limite, bien que certains facteurs humains (ex. socio-économiques, mesures de contrôle du paludisme) sont rarement considérés dans ce type de modèle [145]. L'utilisation d'approches variées est donc pertinente pour comprendre les incertitudes dans les prédictions et pourrait être combinée pour tirer avantage des forces de chacune des méthodes.

Enfin, les simulations climatiques futures représentent une simplification d'une réalité extrêmement complexe. Il existe de nombreuses incertitudes et erreurs associées aux modèles

de prévisions climatiques qui sont générées par (i) la façon dont les modèles sont construits et paramétrés, (ii) la mise à l'échelle (downscaling) servant à simuler les réponses régionales à partir du changement global du climat, (iii) les scénarios d'émissions de gaz à effet de serre (RCP) basés sur différents états d'activités humaines futures, (iv) la variabilité naturelle du climat qui affectent les conditions initiales des modèles. De ce fait, les simulations climatiques peuvent différer significativement dans leurs projections pour un même scénario RCP. Il convient donc d'utiliser un ensemble de projections climatiques pour caractériser l'incertitude associée à la variabilité interne du climat et celle associée à chacun des modèles [195]. Il faut cependant souligner que ces trajectoires, qui restent hypothétiques, ne décrivent pas toute l'étendue possible des potentiels futurs ni ne garantissent que le véritable climat futur se trouve dans la fourchette de projections. Par conséquent, les effets climatiques sur le paludisme ne peuvent pas être considérés comme des informations directement utilisables pour planifier des interventions, mais plutôt comme des indications générales des tendances potentielles de transmission [174] qui devraient susciter la mise en place de politiques climatiques et de santé plus large, parfois même sur le court terme. L'anticipation des actions et leur mise en place graduelle peuvent être déterminantes pour construire les capacités d'adaptation, particulièrement des pays en développement. Par exemple, dans le cas des vagues de chaleur, l'élaboration de plans d'adaptation saisonniers et de systèmes d'alertes précoces constitue les mesures les plus efficaces pour réduire les vulnérabilités et l'exposition, et aide à la planification de toute une large gamme d'interventions, allant de la sensibilisation en début de saison estivale à l'ouverture de centres de refroidissement [196]. Au même titre, l'amélioration de la détection et de la surveillance des maladies infectieuses sont identifiées parmi les stratégies prioritaires et nécessaires à la prévention des épidémies et comme mesure d'adaptation dans le contexte des changements climatiques [197, 198]. En ce sens, il est possible par exemple d'envisager que la sensibilisation des cliniciens au rôle qu'ils peuvent jouer dans le renforcement des systèmes de notification puisse constituer une stratégie immédiate et viable sur le long terme pour accroître les capacités d'adaptation [199]. L'adoption de politiques publiques ciblant les impacts indirects des changements climatiques sur le paludisme constitue également une opportunité non négligeable d'adaptation. La survenue d'événements extrêmes impliquera des perturbations

logistiques (perturbation des services de santé, difficultés d'accès aux services de santé par les populations plus vulnérables, perturbation de la chaîne d'approvisionnement, etc.), des modifications de comportement (par exemple moins d'utilisation des MILD en période de forte chaleur), ou encore de possibles compressions budgétaires du financement de la lutte contre le paludisme afin de faire face aux chocs climatiques [174]. Ces éléments soulignent les ramifications complexes des impacts des changements climatiques sur les systèmes socio-économiques qui se répercuteront sur les efforts de lutte contre le paludisme et qui doivent être considérés dans la planification au long terme des activités pour ne pas exacerber les vulnérabilités [174]. Les résultats de cette thèse doivent donc s'inscrire dans une perspective large de compréhension des voies d'influences des changements climatiques pour éclairer la conception progressive de stratégies de lutte contre le paludisme plutôt qu'une directive d'interventions à mettre en place. D'autant plus que nos résultats ne permettent pas par exemple, d'informer d'éventuels changements de saisonnalité de la transmission pour guider la planification des interventions. Notre étude permet seulement d'évaluer quel sera l'impact lié aux températures, aux précipitations, à l'humidité et à la végétation, projeté sur la population actuelle en présence ou non d'interventions (PID et MILD), considérant toute association égale par ailleurs.

## **7.4 Recommandations et travaux futurs**

La modélisation épidémiologique et les systèmes de surveillances sont reconnus comme des outils nécessaires pour lutter contre la réémergence et la propagation des maladies infectieuses [200-202]. La prévention des épidémies permet d'en minimiser les impacts, particulièrement dans les contextes de ressources limitées [202]. Dans une perspective d'améliorer les capacités de prévention des épidémies de paludisme à court terme, le renforcement des travaux de recherche permettant d'améliorer la modélisation du risque de paludisme et le développement d'outils d'alerte précoce, devraient être poursuivis.

Sur la base des limites évoquées précédemment au regard des moyennes mobiles fixes, l'utilisation de modèles non linéaires à décalage distribués (distributed lag non linear models – DLNM) constituerait une opportunité d'améliorer les estimations des relations entre le paludisme et ses déterminants environnementaux. Ces modèles permettent, en effet, de décrire



simultanément, sous forme de relation bidimensionnelle, les dépendances complexes non linéaires (exposition-réponse) et retardées entre les expositions et la réponse (décalage-réponse) [203]. L'association décalage-réponse, qui représente le changement temporel du risque après une exposition spécifique, permet d'estimer la distribution des effets immédiats et différés qui se cumulent sur la période de décalage.

Pendant longtemps, ce type de modèle n'avait pas été utilisé pour prédire la survenue du paludisme [204], mais quelques rares études ont très récemment exploré cette voie à des fins de prédiction à court terme [205, 206]. Afin d'améliorer la planification des interventions, il pourrait ainsi être envisagé d'explorer les prédictions des effets environnementaux à l'échelle sous régionale avec les DLNM en combinaison avec des scénarios interventionnels pour optimiser les calendriers de mise en œuvre des interventions.

Parmi les interventions privilégiées, les mesures de contrôle vectorielles constituent les principales mesures de lutte contre le paludisme utilisées dans les pays endémiques [207]. Il est fortement probable que dans certaines régions l'allongement des températures favorables aux moustiques et les changements de patrons de précipitations qui pourraient découler des modifications climatiques engendreront des modifications des saisons de transmission du paludisme [174]. Ceci implique que les calendriers des opérations de dispenses des interventions, telles que la PID, qui doit être mise en œuvre avant le début de la saison des pluies [122], devront être repensés selon les nouvelles saisons de transmission. Les résultats de notre article 3 ne suggéraient pas de changement dans la temporalité du risque de paludisme avec les changements du climat en Ouganda, bien que nous n'ayons pas analysé statistiquement les interactions avec le temps. De ce fait, des études devraient être menées sur les changements potentiels de saisonnalité du paludisme pour appuyer la planification d'interventions adaptées, et ceux dans chaque pays et sous-région pour tenir compte de leur situation épidémiologique spécifique et du contexte de transmission. De même, les zones pour lesquelles le paludisme n'est actuellement pas endémique devraient s'intéresser au potentiel de transmission qui pourrait être induit par les modifications futures du climat. Sur le continent européen par exemple, la présence actuelle et avérée des moustiques *Anopheles* pouvant transmettre le *Plasmodium vivax* constitue un risque d'augmentation de la réceptivité de l'Europe au paludisme avec l'augmentation des températures

projetées [156]. Il apparaît donc important que des études sur le potentiel de propagation des vecteurs du paludisme et sur l'adéquation environnementale future au paludisme soient menées pour anticiper le risque épidémiologique futur.

D'autres pistes de projections du risque futur pourraient également être envisagées au regard de certaines caractéristiques sociétales que nous n'avons pas considérées dans notre étude. Il existe en effet des scénarios d'émissions basées sur les trajectoires communes d'évolution socio-économique qui combinent à la fois des hypothèses de développement sociétal (population, éducation, consommation d'énergie, technologie, etc.) et d'atténuation des changements climatiques [208]. Les scénarios d'émissions de gaz à effet de serre qui résultent de la considération des facteurs sociétaux et des ambitions d'atténuation constituent une importante amélioration des modélisations des changements climatiques. Ils offrent aux décideurs un meilleur panorama de la façon dont les choix sociétaux pourront influencer le forçage radiatif d'ici la fin du siècle.

Bien que la projection du risque de paludisme soit un outil d'aide à la préparation des effets des changements climatiques, d'autres voies devraient être envisagées compte tenu des nombreuses limites inhérentes aux projections climatiques. Considérant également les nombreux impacts indirects difficilement quantifiables et modélisables des changements climatiques sur le paludisme, il apparaît pertinent que l'adaptation aux CC soit envisagée d'un point de vue plus holistique. En ce sens, la planification au long terme des stratégies de contrôle du paludisme devrait être conçue à partir de l'examen large des différentes voies d'influence potentielles des CC et la façon dont elles peuvent se manifester. Ce type de résultats mis en parallèle avec des analyses de besoins au niveau des infrastructures, des systèmes de santé et des ressources permettrait d'identifier différentes stratégies durables qui pourraient constituer des voies d'actions pour lutter contre le paludisme et des opportunités d'adaptation. L'amélioration des infrastructures, des services et du statut socio-économiques jouera un rôle fondamental dans la prévention du paludisme puisque la différence de risque entre les pays dont le climat est favorable à la transmission réside dans les facteurs anthropiques de la transmission [209].

Finalement, malgré d'importants progrès dans la réduction du fardeau du paludisme depuis les années 2000, une stagnation est observée depuis quelques années et la perturbation des services en lien avec la pandémie COVID-19 a entraîné une recrudescence de la mortalité liée au paludisme [1, 2, 210]. Face aux obstacles auxquels se heurtent les efforts de lutte contre le paludisme, il existe des opportunités de réfléchir à de nouvelles approches socialement innovantes.

Parmi ces stratégies, il existe des programmes de participation communautaire aux soins de santé primaires qui permettent une collaboration étroite avec les populations directement touchées par certaines issues de santé [211]. L'engagement des communautés dans de tels programmes vise à promouvoir l'autonomisation des populations dans la gestion individuelle de leurs problèmes de santé à travers la modification de leurs connaissances, leurs attitudes, leurs croyances, leurs compétences et leurs comportements [212]. L'autonomisation qui en résulte permet non seulement de réduire le fardeau de la maladie, mais tend également à réduire la vulnérabilité structurelle de la pauvreté et des limites des systèmes de santé [211]. Ce type d'approche est identifié comme prometteur pour répondre aux besoins d'accès au soin et de réduction des maladies infectieuses dans les contextes de ressources limitées [211].

En Ouganda, quelques récents projets d'autonomisation visant l'amélioration de la qualité et la couverture des services de soins des enfants ont été testés [212-215]. Les évaluations de ces interventions montrent en grande majorité des impacts positifs sur la santé des enfants pour certaines des issues de santé considérées et l'amélioration des pratiques médicales dans la gestion et le traitement des patients.

L'élimination de la maladie infectieuse onchocercose dans plusieurs pays africains grâce à l'implication des communautés dans l'administration massive de médicaments pour le traitement de cette maladie [216], constitue un véritable exemple de réussite et de l'importance que peuvent jouer les interventions communautaires pour le contrôle des maladies infectieuses. Si cet exemple ouvre des pistes d'exploration vers de nouvelles stratégies sociales innovantes pour le contrôle des maladies infectieuses tel que le paludisme, leur succès peut également être limité faute de preuves scientifiques pour soutenir leur mise à l'échelle et leur

institutionnalisation [211]. Il existe donc des opportunités de recherche au regard de l'identification des domaines dans lesquels les communautés pourraient participer au contrôle du paludisme, mais également dans l'analyse de faisabilité, de mise à l'échelle et de durabilité que pourraient constituer de telles approches d'engagement communautaires pour la réduction du fardeau de la maladie.

## **7.5 Conclusion**

En conclusion, cette thèse a permis de contribuer à l'avancement des connaissances épidémiologique sur le paludisme en mettant en évidence (i) l'influence des interventions antivectorielles sur la relation environnement-paludisme ; (ii) le rôle considérable que les interventions de lutte antivectorielles pourraient jouer dans la réduction du fardeau du paludisme avec les changements climatiques.

Bien que les travaux de cette thèse aient pu répondre à certaines limites des projections du risque futur du paludisme établies jusqu'à maintenant, de nombreuses voies d'améliorations sont envisageables. Par ailleurs, les limites inhérentes des modèles statistiques et climatiques nous invitent à considérer nos résultats dans une réflexion plus large sur les stratégies qui peuvent être envisagées pour renforcer la lutte contre le paludisme et les capacités d'adaptation de manière à ne pas accentuer les vulnérabilités. Il est certain que les changements climatiques auront des impacts directs sur le paludisme, mais aussi indirects qui se manifesteront selon des ramifications complexes qu'il faut dès à présent anticiper.

## Références

1. World Health Organization. World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.2022.
2. World Health Organization. World malaria report 2021. 2021.
3. Reiner RC, Geary M, Atkinson PM, Smith DL, Gething PW. Seasonality of Plasmodium falciparum transmission: a systematic review. *Malaria journal*. 2015;14(1):1-14.
4. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Beagley J, Belesova K, et al. The 2020 report of the Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *The Lancet*. 2021;397(10269):129-70.
5. Caminade C, Kovats S, Rocklov J, Tompkins AM, Morse AP, Colón-González FJ, et al. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(9):3286-91.
6. Chaves LF, Koenraad CJ. Climate change and highland malaria: fresh air for a hot debate. *The Quarterly Review of Biology*. 2010;85(1):27-55.
7. Hay SI, Rogers DJ, Randolph SE, Stern DI, Cox J, Shanks GD, et al. Hot topic or hot air? Climate change and malaria resurgence in East African highlands. *Trends in parasitology*. 2002;18(12):530-4.
8. Randolph SE. Perspectives on climate change impacts on infectious diseases. *Ecology*. 2009;90(4):927-31.
9. Reiter P. Global warming and malaria: knowing the horse before hitching the cart. *Malaria Journal*. 2008;7(1):S3.
10. Rogers DJ, Randolph SE. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science*. 2000;289(5485):1763-6.
11. Thomas CJ, Davies G, Dunn CE. Mixed picture for changes in stable malaria distribution with future climate in Africa. *Trends in parasitology*. 2004;20(5):216-20.
12. Paaijmans KP, Thomas MB. Health: wealth versus warming. *Nature Climate Change*. 2011;1(7):349.

13. Reiter P. Climate change and mosquito-borne disease. *Environmental health perspectives*. 2001;109(Suppl 1):141.
14. Zhao X, Smith DL, Tatem AJ. Exploring the spatiotemporal drivers of malaria elimination in Europe. *Malar J*. 2016;15:122. Epub 2016/03/06.
15. Chaves LF, Kaneko A, Taleo G, Pascual M, Wilson ML. Malaria transmission pattern resilience to climatic variability is mediated by insecticide-treated nets. *Malaria Journal*. 2008;7(1):100.
16. Maes P, Harries AD, Van den Bergh R, Noor A, Snow RW, Tayler-Smith K, et al. Can timely vector control interventions triggered by atypical environmental conditions prevent malaria epidemics? A case-study from Wajir County, Kenya. *PLoS one*. 2014;9(4):e92386.
17. Mastbaum O. Observations of two epidemic malaria seasons (1946 and 1953)—Before and after malaria control—In Swaziland. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1954;48(4):325-31.
18. Nyasa RB, Zofou D, Kimbi HK, Kum KM, Ngu RC, Titanji VP. The current status of malaria epidemiology in Bolifamba, atypical Cameroonian rainforest zone: an assessment of intervention strategies and seasonal variations. *BMC public health*. 2015;15(1):1105.
19. Worrall E, Connor S, Thomson M. A model to simulate the impact of timing, coverage and transmission intensity on the effectiveness of indoor residual spraying (IRS) for malaria control. *Tropical Medicine & International Health*. 2007;12(1):75-88.
20. Sadoine ML, Smargiassi A, Ridde V, Tusting LS, Zinszer KJMj. The associations between malaria, interventions, and the environment: a systematic review and meta-analysis. 2018;17(1):73.
21. Moukam Kakmeni FM, Guimapi RY, Ndjomatchoua FT, Pedro SA, Mutunga J, Tonnang HE. Spatial panorama of malaria prevalence in Africa under climate change and interventions scenarios. *International journal of health geographics*. 2018;17(1):1-13.
22. Van Lieshout M, Kovats R, Livermore M, Martens P. Climate change and malaria: analysis of the SRES climate and socio-economic scenarios. *Global environmental change*. 2004;14(1):87-99.

23. Talisuna A NA, Mundia C, Otieno V, Mitto B, Amratia P, et al. . An epidemiological profile of malaria and its control in Uganda. Uganda: National Malaria Control Programme, Kampala, Uganda and The INFORM Project, 2013.
24. Katureebe A, Zinszer K, Arinaitwe E, Rek J, Kakande E, Charland K, et al. Measures of malaria burden after long-lasting insecticidal net distribution and indoor residual spraying at three sites in Uganda: a prospective observational study. *PLoS medicine*. 2016;13(11):e1002167.
25. Ssempiira J, Kissa J, Nambuusi B, Mukooyo E, Opigo J, Makumbi F, et al. Interactions between climatic changes and intervention effects on malaria spatio-temporal dynamics in Uganda. *Parasite Epidemiology and Control*. 2018;3(3).
26. Yeka A, Gasasira A, Mpimbaza A, Achan J, Nankabirwa J, Nsobya S, et al. Malaria in Uganda: challenges to control on the long road to elimination: I. Epidemiology and current control efforts. *Acta tropica*. 2012;121(3):184-95.
27. Orem JN, Kirigia JM, Azairwe R, Kasirye I, Walker O. Impact of malaria morbidity on gross domestic product in Uganda. *International archives of medicine*. 2012;5(1):12.
28. Taylor T, Markandya A, Zinszer K, Mwebaze T, Rautenbach H. Economic Assessment of the Impacts of Climate Change in Uganda. Uganda Ministry of Water and Environment: 2015.
29. Sinka M, Rubio-Palis Y, Coetzee T, Mbogo M, Janet Hemingway C. An and Patil P, Temperley WH, Gething, Peter W, Caroline W, Kabaria, Thomas R Burkot REH and SIH. A global map of dominant malaria vectors. *Parasit Vectors*. 2012;5.
30. Caputo A, Garavelli PL. Climate, environment and transmission of malaria. *Infez Med*. 2016;2:93-104.
31. Eikenberry SE, Gumel AB. Mathematical modeling of climate change and malaria transmission dynamics: a historical review. *Journal of mathematical biology*. 2018;77(4):857-933.
32. Gething PW, Elyazar IR, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, et al. A long neglected world malaria map: Plasmodium vivax endemicity in 2010. 2012.
33. Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et maladies infectieuses*. 2007;37(3):153-61.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria - Biology - Mosquitoes : [cité le 09/01/2022]. Disponible: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>

35. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M. Biology of human malaria plasmodia including Plasmodium knowlesi. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2012;4(1).
36. Varo R, Chaccour C, Bassat Q. Update on malaria. Medicina Clínica (English Edition). 2020;155(9):395-402.
37. Doolan DL, Dobaño C, Baird JK. Acquired immunity to malaria. Clinical microbiology reviews. 2009;22(1):13-36.
38. Crompton PD, Moebius J, Portugal S, Waisberg M, Hart G, Garver LS, et al. Malaria immunity in man and mosquito: insights into unsolved mysteries of a deadly infectious disease. Annual review of immunology. 2014;32:157-87.
39. World Health Organization. WHO malaria terminology. 2016.
40. Rek J, Katrak S, Obasi H, Nayebare P, Katureebe A, Kakande E, et al. Characterizing microscopic and submicroscopic malaria parasitaemia at three sites with varied transmission intensity in Uganda. Malaria journal. 2016;15(1):1-8.
41. Dorsey G, Staedke S, Clark TD, Njama-Meya D, Nzarubara B, Maiteki-Sebuguzi C, et al. Combination therapy for uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children: a randomized trial. Jama. 2007;297(20):2210-9.
42. Jagannathan P, Muhindo MK, Kakuru A, Arinaitwe E, Greenhouse B, Tappero J, et al. Increasing incidence of malaria in children despite insecticide-treated bed nets and prompt anti-malarial therapy in Tororo, Uganda. Malaria journal. 2012;11(1):1-8.
43. Organisation Moniale de la Santé. Programme mondial de lutte antipaludique. : 2021 [cité le 06/06/2022]. Disponible: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/case-management/treatment>
44. Nankabirwa JI, Yeka A, Arinaitwe E, Kigozi R, Drakeley C, Kanya MR, et al. Estimating malaria parasite prevalence from community surveys in Uganda: a comparison of microscopy, rapid diagnostic tests and polymerase chain reaction. Malaria journal. 2015;14(1):1-11.
45. Uwimana A, Umulisa N, Venkatesan M, Svigel SS, Zhou Z, Munyaneza T, et al. Association of Plasmodium falciparum kelch13 R561H genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda:



an open-label, single-arm, multicentre, therapeutic efficacy study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(8):1120-8.

46. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature*. 2002;415(6872):680-5.

47. European alliance against malaria. *Malaria & Poverty*. : Red Cross EU Office. p. 4.

48. Kihara M, Carter JA, Newton CR. The effect of *Plasmodium falciparum* on cognition: a systematic review. *Tropical Medicine & International Health*. 2006;11(4):386-97.

49. Milner EM, Kariger P, Pickering AJ, Stewart CP, Byrd K, Lin A, et al. Association between malaria infection and early childhood development mediated by anemia in rural Kenya. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(3):902.

50. Boivin MJ, Gladstone MJ, Vokhiwa M, Birbeck GL, Magen JG, Page C, et al. Developmental outcomes in Malawian children with retinopathy-positive cerebral malaria. *Tropical Medicine & International Health*. 2011;16(3):263-71.

51. Fernando D, Wickremasinghe R, Mendis K, Wickremasinghe A. Cognitive performance at school entry of children living in malaria-endemic areas of Sri Lanka. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003;97(2):161-5.

52. Wassmer S. Malaria and the brain – what long-term impact does malaria have on brain function? : London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2021 [modifié le 15 December 2021; cité le 18/07/2022]. Disponible: <https://www.lshtm.ac.uk/newsevents/expert-opinion/malaria-and-brain-what-long-term-impact-does-malaria-have-brain-function>

53. McGready R, Lee S, Wiladphaingern J, Ashley E, Rijken M, Boel M, et al. Adverse effects of *falciparum* and *vivax* malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(5):388-96.

54. Lagerberg RE. Malaria in pregnancy: a literature review. *Journal of midwifery & women's health*. 2008;53(3):209-15.

55. Dellicour S, Tatem AJ, Guerra CA, Snow RW, Ter Kuile FO. Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. *PLoS medicine*. 2010;7(1):e1000221.

56. Agyekum TP, Botwe PK, Arko-Mensah J, Issah I, Acquah AA, Hogarh JN, et al. A systematic review of the effects of temperature on *Anopheles* mosquito development and survival:

Implications for malaria control in a future warmer climate. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(14):7255.

57. Dale P, Sipe N, Anto S, Hutajulu B, Ndoen E, Papayungan M, et al. Malaria in Indonesia: a summary of recent research into its environmental relationships. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health*. 2005;36(1):1-13.

58. Egbendewe-Mondzozo A, Musumba M, McCarl BA, Wu X. Climate change and vector-borne diseases: an economic impact analysis of malaria in Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(3):913-30. Epub 2011/05/11.

59. Craig MH, Snow R, le Sueur D. A climate-based distribution model of malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Parasitology today*. 1999;15(3):105-11.

60. Wang P, Zhang X, Hashizume M, Goggins WB, Luo C. A systematic review on lagged associations in climate–health studies. *International Journal of Epidemiology*. 2021;50(4):1199-212.

61. Baharom M, Ahmad N, Hod R, Arsad FS, Tangang F. The Impact of Meteorological Factors on Communicable Disease Incidence and Its Projection: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(21):11117.

62. Brugueras S, Fernández-Martínez B, Martínez-de la Puente J, Figuerola J, Porro TM, Rius C, et al. Environmental drivers, climate change and emergent diseases transmitted by mosquitoes and their vectors in southern Europe: A systematic review. *Environmental research*. 2020;191:110038.

63. Reid HL, Haque U, Roy S, Islam N, Clements AC. Characterizing the spatial and temporal variation of malaria incidence in Bangladesh, 2007. *Malaria Journal*. 2012;11(1):1-8.

64. Dhimal M, O'Hara RB, Karki R, Thakur GD, Kuch U, Ahrens B. Spatio-temporal distribution of malaria and its association with climatic factors and vector-control interventions in two high-risk districts of Nepal. *Malaria journal*. 2014;13(1):1-14.

65. Sehgal M, Ghosh S. Exploring the Usefulness of Meteorological Data for Predicting Malaria Cases in Visakhapatnam, Andhra Pradesh. *Weather, Climate, and Society*. 2020;12(2):323-30.

66. Clements AC, Barnett AG, Cheng ZW, Snow RW, Zhou HN. Space-time variation of malaria incidence in Yunnan province, China. *Malaria journal*. 2009;8(1):1-12.

67. Haghdoost AA, Alexander N, Cox J. Modelling of malaria temporal variations in Iran. *Tropical Medicine & International Health*. 2008;13(12):1501-8.
68. Manh BH, Clements AC, Thieu NQ, Hung NM, Hung LX, Hay SI, et al. Social and environmental determinants of malaria in space and time in Viet Nam. 2011;41(1):109-16.
69. Zacarias OP, Andersson M. Spatial and temporal patterns of malaria incidence in Mozambique. *Malaria journal*. 2011;10(1):1-10.
70. Mabaso M, Craig M, Vounatsou P, Smith T. Towards empirical description of malaria seasonality in southern Africa: the example of Zimbabwe. *Tropical Medicine & International Health*. 2005;10(9):909-18.
71. Giardina F, Gosoni L, Konate L, Diouf MB, Perry R, Gaye O, et al. Estimating the burden of malaria in Senegal: Bayesian zero-inflated binomial geostatistical modeling of the MIS 2008 data. 2012;7(3):e32625.
72. Riedel N, Vounatsou P, Miller JM, Gosoni L, Chizema-Kawesha E, Mukonka V, et al. Geographical patterns and predictors of malaria risk in Zambia: Bayesian geostatistical modelling of the 2006 Zambia national malaria indicator survey (ZMIS). *Malaria journal*. 2010;9(1):1-13.
73. Gosoni L, Msengwa A, Lengeler C, Vounatsou P. Spatially explicit burden estimates of malaria in Tanzania: Bayesian geostatistical modeling of the malaria indicator survey data. *PloS one*. 2012;7(5):e23966.
74. Bennett A, Yukich J, Miller JM, Keating J, Moonga H, Hamainza B, et al. The relative contribution of climate variability and vector control coverage to changes in malaria parasite prevalence in Zambia 2006–2012. *Parasites & vectors*. 2016;9(1):1-12.
75. Tompkins AM, Ermert V. A regional-scale, high resolution dynamical malaria model that accounts for population density, climate and surface hydrology. *Malaria journal*. 2013;12(1):1-24.
76. Lingala MAL, Singh P, Verma P, Dhiman RC. Determining the cutoff of rainfall for *Plasmodium falciparum* malaria outbreaks in India. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(7):1034-41.
77. Gaaboub I, El-Sawaf S, El-Latif M. Effect of Different Relative Humidities and Temperatures on Egg-Production and Longevity of Adults of *Anopheles (Myzomyia) pharoensis* Theob. 1. *Zeitschrift Für Angewandte Entomologie*. 1971;67(1-4):88-94.

78. Yamana TK, Eltahir EA. Incorporating the effects of humidity in a mechanistic model of *Anopheles gambiae* mosquito population dynamics in the Sahel region of Africa. *Parasites & vectors*. 2013;6(1):1-10.
79. André Bergeron et Colette Naud. L'humidité relative et la température Centre de conservation Québec.: 2011 [cité le 05/07/2022]. Disponible: <https://www.ccq.gouv.qc.ca/index-id=171.html>
80. Haque U, Hashizume M, Glass GE, Dewan AM, Overgaard HJ, Yamamoto T. The role of climate variability in the spread of malaria in Bangladeshi highlands. *PloS one*. 2010;5(12):e14341.
81. Kabaria CW, Molteni F, Mandike R, Chacky F, Noor AM, Snow RW, et al. Mapping intra-urban malaria risk using high resolution satellite imagery: a case study of Dar es Salaam. *International journal of health geographics*. 2016;15(1):1-12.
82. Rueda LM, Brown TL, Kim HC, Chong S-T, Klein TA, Foley DH, et al. Species composition, larval habitats, seasonal occurrence and distribution of potential malaria vectors and associated species of *Anopheles* (Diptera: Culicidae) from the Republic of Korea. *Malaria Journal*. 2010;9(1):1-11.
83. Holliday-Hanson M, Yuval B, Washino R. Energetics and sugar-feeding of field-collected anopheline females. *Journal of vector ecology: journal of the Society for Vector Ecology*. 1997;22(1):83-9.
84. Foster WA. Mosquito sugar feeding and reproductive energetics. *Annual review of entomology*. 1995;40:443-74.
85. Yuval B, HOLLIDAY-HANSON ML, WASHING RK. Energy budget of swarming male mosquitoes. *Ecological Entomology*. 1994;19(1):74-8.
86. Adigun AB, Gajere EN, Oresanya O, Vounatsou P. Malaria risk in Nigeria: Bayesian geostatistical modelling of 2010 malaria indicator survey data. *Malaria journal*. 2015;14(1):1-8.
87. Omonijo A, Matzarakis A, Oguntoke O, Adeofun C. Influence of weather and climate on malaria occurrence based on human-biometeorological methods in Ondo State, Nigeria. *Journal of Environmental Science and Engineering*. 2011;5(9).
88. Endo N, Eltahir EA. Modelling and observing the role of wind in *Anopheles* population dynamics around a reservoir. *Malaria Journal*. 2018;17(1):1-9.

89. Endo N, Eltahir EA. Prevention of malaria transmission around reservoirs: an observational and modelling study on the effect of wind direction and village location. *The Lancet Planetary Health*. 2018;2(9):e406-e13.
90. Midega JT, Smith DL, Olotu A, Mwangangi JM, Nzovu JG, Wambua J, et al. Wind direction and proximity to larval sites determines malaria risk in Kilifi District in Kenya. *Nature communications*. 2012;3(1):1-8.
91. Snow W. Further observations on the vertical distribution of flying mosquitoes (Diptera: Culicidae) in West African savanna. *Bulletin of Entomological Research*. 1982;72(4):695-708.
92. Patz JA, Campbell-Lendrum D, Holloway T, Foley JA. Impact of regional climate change on human health. *Nature*. 2005;438(7066):310.
93. Foley JA, DeFries R, Asner GP, Barford C, Bonan G, Carpenter SR, et al. Global consequences of land use. *science*. 2005;309(5734):570-4.
94. Robert V, Macintyre K, Keating J, Trape J-F, Duchemin J-B, Warren M, et al. Malaria transmission in urban sub-Saharan Africa. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2003;68(2):169-76.
95. Patz JA, Olson SH. Malaria risk and temperature: influences from global climate change and local land use practices. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):5635-6. Epub 2006/04/06.
96. Kibret S, Wilson GG, Ryder D, Tekie H, Petros B. Malaria impact of large dams at different eco-epidemiological settings in Ethiopia. *Tropical medicine and health*. 2017;45(1):4.
97. Baidjoe AY, Stevenson J, Knight P, Stone W, Stresman G, Osoti V, et al. Factors associated with high heterogeneity of malaria at fine spatial scale in the Western Kenyan highlands. *Malaria journal*. 2016;15(1):1-9.
98. Bødker R, Akida J, Shayo D, Kisinza W, Msangeni H, Pedersen E, et al. Relationship between altitude and intensity of malaria transmission in the Usambara Mountains, Tanzania. *Journal of medical entomology*. 2003;40(5):706-17.
99. Van Der Hoek W, Konradsen F, Amerasinghe PH, Perera D, Piyaratne M, Amerasinghe FP. Towards a risk map of malaria for Sri Lanka: the importance of house location relative to vector breeding sites. *International journal of epidemiology*. 2003;32(2):280-5.

100. Oesterholt M, Bousema J, Mwerinde O, Harris C, Lushino P, Masokoto A, et al. Spatial and temporal variation in malaria transmission in a low endemicity area in northern Tanzania. *Malaria Journal*. 2006;5(1):1-7.
101. Clark TD, Greenhouse B, Njama-Meya D, Nzarubara B, Maiteki-Sebuguzi C, Staedke SG, et al. Factors determining the heterogeneity of malaria incidence in children in Kampala, Uganda. *The Journal of infectious diseases*. 2008;198(3):393-400.
102. Staedke SG, Nottingham EW, Cox J, Kanya MR, Rosenthal PJ, Dorsey G. proximity to mosquito breeding sites as a risk factor for clinical malaria episodes in an urban cohort of Ugandan children. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2003;69(3):244-6.
103. Organization WH. World malaria report 2015: World Health Organization; 2016.
104. Carnevale P, Gay F. Insecticide-treated mosquito nets. *Malaria Control and Elimination: Springer*; 2019. p. 221-32.
105. Githeko AK, Adungo NI, Karanja DM, Hawley WA, Vulule JM, Seroney IK, et al. Some Observations on the Biting Behavior of *Anopheles gambiae* ss, *Anopheles arabiensis*, and *Anopheles funestus* and Their Implications for Malaria Control. *Experimental parasitology*. 1996;82(3):306-15.
106. Zaim M, Aitio A, Nakashima N. Safety of pyrethroid-treated mosquito nets. *Medical and veterinary entomology*. 2000;14(1):1-5.
107. Staedke SG, Gonahasa S, Dorsey G, Kanya MR, Maiteki-Sebuguzi C, Lynd A, et al. Effect of long-lasting insecticidal nets with and without piperonyl butoxide on malaria indicators in Uganda (LLINEUP): a pragmatic, cluster-randomised trial embedded in a national LLIN distribution campaign. *The Lancet*. 2020;395(10232):1292-303.
108. Pennetier C, Bouraima A, Chandre F, Piameu M, Etang J, Rossignol M, et al. Efficacy of Olyset® Plus, a new long-lasting insecticidal net incorporating permethrin and piperonyl-butoxide against multi-resistant malaria vectors. *Plos one*. 2013;8(10):e75134.
109. Wills AB, Smith SC, Anshebo GY, Graves PM, Endeshaw T, Shargie EB, et al. Physical durability of PermaNet 2.0 long-lasting insecticidal nets over three to 32 months of use in Ethiopia. *Malaria journal*. 2013;12(1):1-13.

110. Randriamaherijaona S, Raharinjatovo J, Boyer S. Durability monitoring of long-lasting insecticidal (mosquito) nets (LLINs) in Madagascar: physical integrity and insecticidal activity. *Parasites & vectors*. 2017;10(1):1-11.
111. Gonahasa S, Maiteki-Sebuguzi C, Rugnao S, Dorsey G, Opigo J, Yeka A, et al. LLIN Evaluation in Uganda Project (LLINEUP): factors associated with ownership and use of long-lasting insecticidal nets in Uganda: a cross-sectional survey of 48 districts. *Malaria journal*. 2018;17(1):1-14.
112. Tan KR, Coleman J, Smith B, Hamainza B, Katebe-Sakala C, Kean C, et al. A longitudinal study of the durability of long-lasting insecticidal nets in Zambia. *Malaria journal*. 2016;15(1):1-12.
113. Andronescu LR, Buchwald AG, Coalson JE, Cohee L, Bauleni A, Walldorf JA, et al. Net age, but not integrity, may be associated with decreased protection against *Plasmodium falciparum* infection in southern Malawi. *Malaria Journal*. ;18(1):329.
114. Wangdi K, Furuya-Kanamori L, Clark J, Barendregt JJ, Gattton ML, Banwell C, et al. Comparative effectiveness of malaria prevention measures: a systematic review and network meta-analysis. *Parasites & vectors*. 2018;11(1):1-13.
115. Van Remoortel H, De Buck E, Singhal M, Vandekerckhove P, Agarwal SP. Effectiveness of insecticide-treated and untreated nets to prevent malaria in India. *Tropical Medicine & International Health*. 2015;20(8):972-82.
116. Eisele TP, Larsen D, Steketee RW. Protective efficacy of interventions for preventing malaria mortality in children in *Plasmodium falciparum* endemic areas. *International journal of epidemiology*. 2010;39(suppl\_1):i88-i101.
117. Pryce J, Richardson M, Lengeler C. Insecticide-treated nets for preventing malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).
118. Yang G-g, Kim D, Pham A, Paul CJ. A meta-regression analysis of the effectiveness of mosquito nets for malaria control: the value of long-lasting insecticide nets. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(3):546.

119. Kesteman T, Randrianarivehojosa M, Rogier C. The protective effectiveness of control interventions for malaria prevention: a systematic review of the literature. *F1000Research*. 2017;6.
120. Strode C, Donegan S, Garner P, Enayati AA, Hemingway J. The impact of pyrethroid resistance on the efficacy of insecticide-treated bed nets against African anopheline mosquitoes: systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2014;11(3):e1001619.
121. Krezanoski PJ, Bangsberg DR, Tsai AC. Quantifying bias in measuring insecticide-treated bednet use: meta-analysis of self-reported vs objectively measured adherence. *Journal of global health*. 2018;8(1).
122. World Health Organization. Indoor residual spraying: an operational manual for indoor residual spraying (IRS) for malaria transmission control and elimination: World Health Organization; 2015.
123. Sherrard-Smith E, Winskill P, Hamlet A, Ngufor C, N'Guessan R, Guelbeogo MW, et al. Optimising the deployment of vector control tools against malaria: a data-informed modelling study. 2022;6(2):e100-e9.
124. Odokonyero T, Ahaibwe G, Kirigwajjo M, Ssenooba F. Financing Indoor Residual Spraying in Uganda: Cost-cutting Options. 2020.
125. Kim D, Fedak K, Kramer R. Reduction of malaria prevalence by indoor residual spraying: a meta-regression analysis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2012;87(1):117.
126. Pluess B, Tanser FC, Lengeler C, Sharp BL. Indoor residual spraying for preventing malaria. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(4).
127. Pryce J, Medley N, Choi L. Indoor residual spraying for preventing malaria in communities using insecticide-treated nets. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(1).
128. Sherrard-Smith E, Griffin JT, Winskill P, Corbel V, Pennetier C, Djénontin A, et al. Systematic review of indoor residual spray efficacy and effectiveness against *Plasmodium falciparum* in Africa. *Nature communications*. 2018;9(1):1-13.
129. Ssempiira J, Kissa J, Nambuusi B, Mukooyo E, Opigo J, Makumbi F, et al. Interactions between climatic changes and intervention effects on malaria spatio-temporal dynamics in Uganda. *Parasite Epidemiology and Control*. ;3(3):e00070.



130. Chaves LF, Kaneko A, Taleo G, Pascual M, Wilson ML. Malaria transmission pattern resilience to climatic variability is mediated by insecticide-treated nets. *Malaria Journal*. 2008;7(1):1-14.
131. Carrasco-Escobar G, Qquellon J, Villa D, Cava R, Llanos-Cuentas A, Benmarhnia T. Time-Varying Effects of Meteorological Variables on Malaria Epidemiology in the Context of Interrupted Control Efforts in the Amazon Rainforest, 2000–2017. *Frontiers in medicine*. 2021:1649.
132. Watson RT, Zinyowera, M. C., Moss, R. H., and Dokken, D. J., . The regional impacts of climate change: An assessment of vulnerability. A Special Report of IPCC Working Group II. Cambridge University Press: Cambridge, 1998.
133. Nabi S, Qader S. Is Global Warming likely to cause an increased incidence of Malaria? *Libyan Journal of Medicine*. 2009;4(1):9-16.
134. Intergovernmental Panel on Climate Change. Climate change 2001: Third assessment report. Cambridge University Press.
135. IPCC Working Group III. Climate Change 2022 -Mitigation of Climate Change: Summary for Policymakers: Intergovernmental Panel on Climate Change; 2022.
136. Planton S, Déqué M, Chauvin F, Terray L. Expected impacts of climate change on extreme climate events. *Comptes Rendus Geoscience*. 2008;340(9-10):564-74.
137. Dunning CM, Black E, Allan RP. Later wet seasons with more intense rainfall over Africa under future climate change. *Journal of Climate*. 2018;31(23):9719-38.
138. Padrón RS, Gudmundsson L, Decharme B, Ducharne A, Lawrence DM, Mao J, et al. Observed changes in dry-season water availability attributed to human-induced climate change. *Nature Geoscience*. 2020;13(7):477-81.
139. Patz JA, Reisen WK. Immunology, climate change and vector-borne diseases. *Trends in immunology*. 2001;22(4):171-2.
140. Zell R. Global climate change and the emergence/re-emergence of infectious diseases. *International Journal of Medical Microbiology Supplements*. 2004;293:16-26.
141. Zhou G, Minakawa N, Githeko AK, Yan G. Climate variability and malaria epidemics in the highlands of East Africa. *Trends in parasitology*. 2005;21(2):54-6.

142. Short EE, Caminade C, Thomas BN. Climate change contribution to the emergence or re-emergence of parasitic diseases. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2017;10:1178633617732296.
143. Stanke C, Kerac M, Prudhomme C, Medlock J, Murray V. Health effects of drought: a systematic review of the evidence. *PLoS currents*. 2013;5.
144. Yu W, Mengersen K, Dale P, Ye X, Guo Y, Turner L, et al. Projecting future transmission of malaria under climate change scenarios: Challenges and research needs. 2015;45(7):777-811.
145. Tjaden NB, Caminade C, Beierkuhnlein C, Thomas SM. Mosquito-borne diseases: advances in modelling climate-change impacts. *Trends in parasitology*. 2018;34(3):227-45.
146. Yang G-J, Gao Q, Zhou S-S, Malone JB, McCarroll JC, Tanner M, et al. Mapping and predicting malaria transmission in the People's Republic of China, using integrated biology-driven and statistical models. *Geospatial health*. 2010;5(1):11-22.
147. Mandal S, Sarkar RR, Sinha SJMj. Mathematical models of malaria-a review. 2011;10(1):202.
148. Kakmeni FMM, Guimapi RY, Ndjomatchoua FT, Pedro SA, Mutunga J, Tonnang HEJljohg. Spatial panorama of malaria prevalence in Africa under climate change and interventions scenarios. 2018;17(1):2.
149. Tompkins AM, Caporaso LJGh. Assessment of malaria transmission changes in Africa, due to the climate impact of land use change using Coupled Model Intercomparison Project Phase 5 earth system models. 2016.
150. Caminade C, Kovats S, Rocklov J, Tompkins AM, Morse AP, Colon-Gonzalez FJ, et al. Impact of climate change on global malaria distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(9):3286-91. Epub 2014/03/07.
151. World Health Organization. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s. 2014.
152. Centre of disease control. Projecting Climate-Related Disease Burden: : ; . Disponible: [https://www.cdc.gov/climateandhealth/pubs/projectingclimaterelateddiseaseburden1\\_508.pdf](https://www.cdc.gov/climateandhealth/pubs/projectingclimaterelateddiseaseburden1_508.pdf)

153. Yi L, Xu X, Ge W, Xue H, Li J, Li D, et al. The impact of climate variability on infectious disease transmission in China: Current knowledge and further directions. *Environmental research*. 2019;173:255-61.
154. Kulkarni MA, Duguay C, Ost K. Charting the evidence for climate change impacts on the global spread of malaria and dengue and adaptive responses: a scoping review of reviews. *Globalization and health*. 2022;18(1):1-18.
155. Khormi HM, Kumar L. Future malaria spatial pattern based on the potential global warming impact in South and Southeast Asia. *Geospatial health*. 2016;11(3).
156. Fischer L, Gültekin N, Kaelin MB, Fehr J, Schlagenhauf P. Rising temperature and its impact on receptivity to malaria transmission in Europe: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;36:101815.
157. Kurane I. The effect of global warming on infectious diseases. *Osong public health and research perspectives*. 2010;1(1):4-9.
158. Kanya MR, Arinaitwe E, Wanzira H, Katureebe A, Barusya C, Kigozi SP, et al. Malaria transmission, infection, and disease at three sites with varied transmission intensity in Uganda: implications for malaria control. *The American journal of tropical medicine*,. 2015;92(5):903-12.
159. Talisuna AO, Noor AM, Okui AP, Snow RW. The past, present and future use of epidemiological intelligence to plan malaria vector control and parasite prevention in Uganda. *Malaria journal*. 2015;14(1):158.
160. Uganda Ministry of Health. Uganda national malaria control policy. 2011.
161. Wanzira H, Katamba H, Rubahika D. Use of long-lasting insecticide-treated bed nets in a population with universal coverage following a mass distribution campaign in Uganda. *Malaria Journal*. 2016;15(1):1-8.
162. Uganda Ministry of Health. National Malaria Annual Report 2017-2018. Dans: National Malaria Control Division, rédacteur. Kampala, Uganda2019.
163. Rek JC, Alegana V, Arinaitwe E, Cameron E, Kanya MR, Katureebe A, et al. Rapid improvements to rural Ugandan housing and their association with malaria from intense to reduced transmission: a cohort study. 2018;2(2):e83-e94.

164. Zinszer K, Charland K, Vahey S, Jahagirdar D, Rek JC, Arinaitwe E, et al. The impact of multiple rounds of indoor residual spraying on malaria incidence and hemoglobin levels in a high-transmission setting. *The Journal of infectious diseases*. 2020;221(2):304-12.
165. Namuganga JF, Epstein A, Nankabirwa JI, Mpimbaza A, Kiggundu M, Sserwanga A, et al. The impact of stopping and starting indoor residual spraying on malaria burden in Uganda. *Nature communications*. 2021;12(1):1-9.
166. Hartig F. DHARMA: residual diagnostics for hierarchical (multi-level/mixed) regression models. R package version 03. 2020;3.
167. Patz JA, Gibbs HK, Foley JA, Rogers JV, Smith KR. Climate change and global health: quantifying a growing ethical crisis. *EcoHealth*. 2007;4(4):397-405.
168. Sorensen PJIJoES. The chronic water shortage in Cape Town and survival strategies. 2017;74(4):515-27.
169. Trainor SF, Stuart Chapin III F, Huntington HP, Natcher DC, Kofinas GJLE. Arctic climate impacts: environmental injustice in Canada and the United States. 2007;12(6):627-43.
170. Shultz JM, Kossin JP, Ettman C, Kinney PL, Galea SJTLPH. The 2017 perfect storm season, climate change, and environmental injustice. 2018;2(9):e370-e1.
171. Shultz JM, Sands DE, Kossin JP, Galea SJNEJoM. Double environmental injustice—climate change, Hurricane Dorian, and the Bahamas. 2020;382(1):1-3.
172. Schantz-Dunn J, Nour NMJRio, gynecology. Malaria and pregnancy: a global health perspective. 2009;2(3):186.
173. Alonso S, Chaccour CJ, Elobolobo E, Nacima A, Candrinho B, Saifodine A, et al. The economic burden of malaria on households and the health system in a high transmission district of Mozambique. 2019;18(1):1-10.
174. Nissan H, Ukawuba I, Thomson M. Climate-proofing a malaria eradication strategy. *Malaria journal*. 2021;20(1):1-16.
175. Shimaponda-Mataa NM, Tembo-Mwase E, Gebreslasie M, Achia TN, Mukaratirwa SJAt. Modelling the influence of temperature and rainfall on malaria incidence in four endemic provinces of Zambia using semiparametric Poisson regression. 2017;166:81-91.

176. Ninphanomchai S, Chansang C, Hii YL, Rocklöv J, Kittayapong P, Joer, health p. Predictiveness of disease risk in a global outreach tourist setting in Thailand using meteorological data and vector-borne disease incidences. 2014;11(10):10694-709.
177. Matsushita N, Kim Y, Ng CFS, Moriyama M, Igarashi T, Yamamoto K, et al. Differences of rainfall–malaria associations in lowland and highland in western Kenya. 2019;16(19):3693.
178. Ouedraogo B, Inoue Y, Kambiré A, Sallah K, Dieng S, Tine R, et al. Spatio-temporal dynamic of malaria in Ouagadougou, Burkina Faso, 2011–2015. 2018;17:1-12.
179. Kigozi SP, Pindolia DK, Smith DL, Arinaitwe E, Katureebe A, Kilama M, et al. Associations between urbanicity and malaria at local scales in Uganda. 2015;14:1-12.
180. Alegana VA, Kigozi SP, Nankabirwa J, Arinaitwe E, Kigozi R, Mawejje H, et al. Spatio-temporal analysis of malaria vector density from baseline through intervention in a high transmission setting. 2016;9(1):1-10.
181. Okiring J, Routledge I, Epstein A, Namuganga JF, Kanya EV, Obeng-Amoako GO, et al. Associations between environmental covariates and temporal changes in malaria incidence in high transmission settings of Uganda: a distributed lag nonlinear analysis. 2021;21:1-11.
182. Ermert V, Fink AH, Morse AP, Paeth H. The impact of regional climate change on malaria risk due to greenhouse forcing and land-use changes in tropical Africa. *Environmental health perspectives*. 2012;120(1):77-84.
183. Leedale J, Tompkins AM, Caminade C, Jones AE, Nikulin G, Morse AP. Projecting malaria hazard from climate change in eastern Africa using large ensembles to estimate uncertainty. *Geospatial health*. 2016;11:102-14.
184. Ngarakana-Gwasira ET, Bhunu CP, Masocha M, Mashonjowa E. Assessing the role of climate change in malaria transmission in Africa. *Malaria research and treatment*. 2016;2016.
185. Peterson AT. Shifting suitability for malaria vectors across Africa with warming climates. *BMC infectious diseases*. 2009;9(1):1-6.
186. Ryan SJ, McNally A, Johnson LR, Mordecai EA, Ben-Horin T, Paaijmans K, et al. Mapping physiological suitability limits for malaria in Africa under climate change. 2015;15(12):718-25.
187. Githinji S, Herbst S, Kistemann T, Noor AM. Mosquito nets in a rural area of Western Kenya: ownership, use and quality. *Malaria journal*. 2010;9(1):1-6.

188. Baume CA, Reithinger R, Woldehanna S. Factors associated with use and non-use of mosquito nets owned in Oromia and Amhara regional states, Ethiopia. *Malaria Journal*. 2009;8(1):1-11.
189. Legesse Y, Tegegn A, Belachew T, Tushune K. Ownership and use of treated bed nets in urban communities of Assosa Zone. Western Ethiopia. *Ethiopian Journal of Health Sciences*. 2008;18(1).
190. Korenromp EL, Miller J, Cibulskis RE, Kabir Cham M, Alnwick D, Dye C. Monitoring mosquito net coverage for malaria control in Africa: possession vs. use by children under 5 years. *Tropical Medicine & International Health*. 2003;8(8):693-703.
191. Le PV, Kumar P, Ruiz MO, Mbogo C, Muturi EJ. Predicting the direct and indirect impacts of climate change on malaria in coastal Kenya. *PloS one*. 2019;14(2):e0211258.
192. Vicedo-Cabrera AM, Sera F, Gasparrini A. Hands-on tutorial on a modeling framework for projections of climate change impacts on health. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2019;30(3):321.
193. Agyekum TP, Arko-Mensah J, Botwe PK, Hogarh JN, Issah I, Dadzie SK, et al. Relationship between temperature and *Anopheles gambiae* sensu lato mosquitoes' susceptibility to pyrethroids and expression of metabolic enzymes. *Parasites & Vectors*. 2022;15(1):1-11.
194. Oliver SV, Brooke BD. The effect of elevated temperatures on the life history and insecticide resistance phenotype of the major malaria vector *Anopheles arabiensis* (Diptera: Culicidae). *Malaria journal*. 2017;16:1-13.
195. Field CB, Barros V, Stocker TF, Dahe Q. Managing the risks of extreme events and disasters to advance climate change adaptation: special report of the intergovernmental panel on climate change: Cambridge University Press; 2012.
196. Nissan H, Conway D. From advocacy to action: Projecting the health impacts of climate change. *PLoS medicine*. 2018;15(7):e1002624.
197. Thomson MC, Garcia-Herrera R, Beniston M. *Seasonal Forecasts, Climatic Change and Human Health*: Springer; 2008.
198. Myers MF, Rogers D, Cox J, Flahault A, Hay SI. Forecasting disease risk for increased epidemic preparedness in public health. *Advances in parasitology*. 2000;47:309-30.

199. Isere EE, Fatiregun AA, Ajayi IO. An overview of disease surveillance and notification system in Nigeria and the roles of clinicians in disease outbreak prevention and control. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*. 2015;56(3):161.
200. DaSilva J, Garanganga B, Teveredzi V, Marx SM, Mason SJ, Connor SJJMJ. Improving epidemic malaria planning, preparedness and response in Southern Africa. 2004;3:1-5.
201. Malaria Roll Back. WHO, The Abuja Declaration and the Plan of Action. An Extract from the African Summit on Roll Back Malaria, Abuja, 25 April 2000. WHO/CDS/RBM/2000.1, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000.
202. Myers MF, Rogers D, Cox J, Flahault A, Hay SIJAip. Forecasting disease risk for increased epidemic preparedness in public health. 2000;47:309-30.
203. Gasparrini A, Armstrong B, Kenward MGJSim. Distributed lag non-linear models. 2010;29(21):2224-34.
204. Zinszer K, Verma AD, Charland K, Brewer TF, Brownstein JS, Sun Z, et al. A scoping review of malaria forecasting: past work and future directions. 2012;2(6):e001992.
205. Hashizume M, Kim Y, Jayanthi VR, Doi T, Morioka Y, Ikeda T, et al., rédacteurs. Malaria prediction using weather-based time-series distributed lag nonlinear model. *AGU Fall Meeting Abstracts*; 2018.
206. Kim Y, Ratnam J, Morioka Y, Behera S, Tsuzuki A, Minakawa N, et al. Malaria predictions based on seasonal climate forecasts in South Africa: A time series distributed lag nonlinear model. 2019;9(1):1-10.
207. Organization WH. Global technical strategy for malaria 2016-2030: World Health Organization; 2015.
208. O'Neill BC, Tebaldi C, Van Vuuren DP, Eyring V, Friedlingstein P, Hurtt G, et al. The scenario model intercomparison project (ScenarioMIP) for CMIP6. 2016;9(9):3461-82.
209. Paaijmans KP, Thomas MB. Wealth versus warming. *Nature Climate Change*. 2011;1(7):349-50.
210. World Health Organization. World malaria report 2020: 20 years of global progress and challenges. 2020.

211. Dako-Gyeke P, Amazigo UV, Halpaap B, Manderson LJDoP. Social innovation for health: engaging communities to address infectious diseases. 2020;9:1-4.
212. Muhwezi WW, Palchik EA, Kiwanuka DH, Mpanga F, Mukundane M, Nanungi A, et al. Community participation to improve health services for children: a methodology for a community dialogue intervention in Uganda. 2019;19(1):1574-81.
213. Bangirana P, Birabwa A, Nyakato M, Nakitende AJ, Kroupina M, Ssenkusu JM, et al. Use of the creating opportunities for parent empowerment programme to decrease mental health problems in Ugandan children surviving severe malaria: a randomized controlled trial. 2021;20:1-9.
214. Kitutu FE, Mayora C, Johansson EW, Peterson S, Wamani H, Bigdeli M, et al. Health system effects of implementing integrated community case management (iCCM) intervention in private retail drug shops in South Western Uganda: a qualitative study. 2017;2(Suppl 3):e000334.
215. Waiswa P, Mpanga F, Bagenda D, Kananura RM, O'Connell T, Henriksson DK, et al. Child health and the implementation of Community and District-management Empowerment for Scale-up (CODES) in Uganda: a randomised controlled trial. 2021;6(6):e006084.
216. Tekle AH, Zouré HG, Noma M, Boussinesq M, Coffeng LE, Stolk WA, et al. Progress towards onchocerciasis elimination in the participating countries of the African Programme for Onchocerciasis Control: epidemiological evaluation results. 2016;5(1):1-25.



## Annexes

**Tableau 1.** – Résumé des méthodes et principaux résultats d'études ayant considéré la non-linéarité des associations entre le paludisme et l'environnement

Auteur [référence]	Pays	Modèle	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique environnementale	Covariables	Principaux résultats
Matsushita et al. [177]	Kenya (comparaison basses terres et hautes terres)	DLNM, quasi-Poisson	Mensuelle	Incidence	Précipitations cumulées	Niveau de l'eau du lac, mois, année	Dans les basses terres, relation non linéaire avec pic du risque à 120mm de pluie mensuelle (RR = 7.32, IC 95% : 2.74-2-19.56).
					Température à la surface de la Terre		Pas d'association mise en évidence avec les précipitations dans les hautes terres
							Réduction du risque avec l'augmentation des températures, mais associations non significatives

**Tableau 1.** – Résumé des méthodes et principaux résultats d'études ayant considéré la non-linéarité des associations entre le paludisme et l'environnement (suite)

Auteur [référence]	Pays	Modèle	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique environnementale	Covariables	Principaux résultats
Ouedraogo et al. [178]	Burkina Fasso	GAM avec une distribution binomiale et dénombrement de population transformé comme offset	Hebdo- madaire	Incidence	Précipitations, le nombre d'événements de pluie par semaine, moyennes de l'humidité relative minimale et maximale	NA	Relation quasi-linéaire avec les pluies, événements pluvieux, humidité, indiquant une augmentation significative de l'incidence du paludisme
					Moyennes des températures minimales et maximales		Augmentation de l'incidence du paludisme avec la température, mais forte diminution lorsque la température est élevée

**Tableau 1.** – Résumé des méthodes et principaux résultats d'études ayant considéré la non-linéarité des associations entre le paludisme et l'environnement (suite)

Auteur [référence]	Pays	Modèle	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique environnementale	Covariables	Principaux résultats
Shimapon a-Mataa et al. [175]	Zambie	Modèle de régression Poisson semi- paramétri que additif structuré	Mensuelle	Incidence	Température maximale et minimale	NA	Relation linéaire positive avec les températures minimales
					Précipitations moyennes		Relation quadratique avec les températures maximales : diminution incidence avec l'augmentation de la température maximale jusqu'à environ 30°C, puis augmentation par la suite.
							Relation quadratique avec l'incidence : augmentation linéaire jusqu'à environ 100 mm de pluie, puis diminution avec l'augmentation des précipitations.

**Tableau 1.** – Résumé des méthodes et principaux résultats d'études ayant considéré la non-linéarité des associations entre le paludisme et l'environnement (suite)

Auteur [référence]	Pays	Modèle	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique environnementale	Covariables	Principaux résultats
Ninphanom chai et al. [176]	Thaïlande	GAM, quasi- Poisson	Mensuelle	Incidence	Précipitations	NA	Relation non-linéaire avec un décalage de deux mois (augmentation du risque jusqu'à 500 mm, puis diminution). Avec un décalage de 5 mois : relation linéaire décroissante du risque à mesure que les précipitations augmentent
					Température maximale		Une température maximale allant de 29 °C à 32,5 °C est associée à des risques relatifs positifs de paludisme avec un décalage d'un, quatre et cinq mois. Une température maximale supérieure à 33 °C pourrait éventuellement inverser le risque d'incidence du paludisme dans la zone d'étude.

**Tableau 1.** – Résumé des méthodes et principaux résultats d'études ayant considéré la non-linéarité des associations entre le paludisme et l'environnement (suite)

Auteur [référence]	Pays	Modèle	Résolution temporelle	Métrique paludisme	Métrique environnementale	Covariables	Principaux résultats
Ninphanom chai et al. [176] (suite)	Thaïlande	GAM, quasi- Poisson	Mensuelle	Incidence	Température minimale	NA	La relation entre le risque relatif de paludisme et la température minimale avec un décalage de 1 à 2 mois est sous forme de cloche. Le risque augmente à mesure que la température minimale augmente, culmine à environ 23,5 °C, et diminue par la suite.
					Humidité relative		L'humidité relative ajustée exerce une influence positive sur le paludisme avec un décalage d'un et deux mois, mais exerce une relation inverse (influence négative) avec un décalage de trois mois.

**Tableau 2.** – Description sommaire des méthodes et résultats des études basées sur les données de cohorte et UMSP, ayant rapporté des associations entre paludisme et environnement

	Site (période)	Indicateur paludisme	Variable d'intervention	Variable environnementale	Covariables	Modèle	Principaux résultats
<b>Cohorte</b>							
Alegana et al. [180]	Nagongera (2011-2015)	Densité vectorielle	MILD et PID	Précipitations	Topographie, lumière nocturne (proxy urbanité), distance euclidienne du ménage aux sources d'eau et de la densité des ménages	Modèle mixte généralisé hiérarchique bayésien	<u>An. Gambiae</u> Rate Ratio = 1.07, IC 97.5%: 1.02-1.13
				Indice de végétation améliorée (EVI)			<u>An. Gambiae</u> Rate Ratio = 1.14, IC 97.5%: 1.05-1.24
				Température nocturne			<u>An. Gambiae</u> Rate Ratio = 0.99, IC 97.5%: 0.92-1.09
							<u>An. Funestus</u> Rate Ratio = 0.94, IC 97.5%: 0.84-1.05

**Tableau 2.** – Description sommaire des méthodes et résultats des études basées sur les données de cohorte et UMSP, ayant rapporté des associations entre paludisme et environnement (suite)

	Site (période)	Indicateur paludisme	Variable d'intervention	Variable environnementale	Covariables	Modèle	Principaux résultats
<b>Cohorte</b>							
Kigozi et al. [179]	Kihihi, Walukuba, Nagongera (2011-2013)	Densité vectorielle	NA	NDVI (>0.45)	Densité des ménages, couverture du sol, niveau de luminosité la nuit, score d'urbanicité	Régression binomiale négative	<u>Walukuba</u> RTI = 0.35, IC 95%: 0.21–0.57 <u>Kihihi</u> RTI = 0.83, IC 95% : 0.48-1.42 <u>Nagongera</u> RTI = 1.16, IC 95% : 0.87–1.54
		Prévalence	NA	NDVI (>0.45)		Régression logistique	<u>Walukuba</u> RC = 0.67, IC 95%: 0.33–1.34 <u>Kihihi</u> RC = 0.76, IC 95%: 0.34-1.67 <u>Nagongera</u> RC = 0.87, IC 95%: 0.63–1.20

**Tableau 2.** – Description sommaire des méthodes et résultats des études basées sur les données de cohorte et UMSP, ayant rapporté des associations entre paludisme et environnement (suite)

	Site (période)	Indicateur paludisme	Variable d'intervention	Variable environnementale	Covariables	Modèle	Principaux résultats
<b>Cohorte</b>							
Kigozi et al. [179] (suite)	Kihihi, Walukuba, Nagongera (2011-2013)	Incidence	NA	NDVI (>0.45)		Régression binomiale négative	<u>Walukuba</u> RTI = 0.77, IC95%: 0.46–1.28 <u>Kihihi</u> RTI = 0.97, IC 95%: 0.64–1.45 <u>Nagongera</u> RTI = 1.35, IC 95%: 1.07–1.70
<b>UMSP</b>							
Okiring et al. [181]	Aduku, Lobule, Awache, Lalogi, Patongo, Padibe,	Incidence	NA	Température mensuelle moyenne (lag 4)	NA	DLNM (70 sites combinés dans l'analyse)	Relation non linéaire avec un pic à 35°C : RTI = 8.16 (95% CI, 3.41–20.26)



	Namokora – 70 MRC au total (2019-2020)			NDVI (lag 4)			Relation non linéaire : augmentation du risque avec pic à environ 0.45, puis réduction du risque au-delà
				Précipitation mensuelle moyenne (lag4)			Relation non linéaire en U : relation négative jusqu'à 50 mm de pluie puis augmentation du risque au-delà.