

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie



Année Universitaire 2025/2026

No 2026/ 001



THEME :

**PALUDISME PENDANT LA GROSSESSE DANS LE DISTRICT
SANITAIRE DE KITA (MALI), 2020–2023 : CHARGE,
DÉTERMINANTS, EFFET DOSE–RÉPONSE DU TPIg-SP ET IMPACT
D'UNE INTERVENTION « CPN POUR UNE EXPÉRIENCE POSITIVE
DE LA GROSSESSE » ÉVALUÉ PAR
DIFFÉRENCE-EN-DIFFÉRENCES**

Présentée et soutenue publiquement le 06 / 06 / 2026

Par : **M. ALPHA TOURE**

Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat).

JURY

Président : M. Abdoulaye DJIMDE, Professeur titulaire

Directeur : M. Ibrahima TEGUETE, Professeur titulaire

Membres : M. Kassoum KAYENTAO, Directeur de recherche

M. Augustin Tioukani THÉRA, Professeur titulaire

M. Cheick Amadou Tidiane TRAORÉ, Médecin

DEDICACES

Au nom d'Allah, le Tout-Miséricordieux, le Très-Miséricordieux, dont la lumière et les bénédictions guident mes pas.

À Son noble Prophète Mohamed (paix et salut sur lui), modèle suprême de vertu, de droiture et d'humanité, dont les enseignements continuent d'illuminer ma quête de savoir et de service.

Ce travail, fruit de persévérance, de patience et d'une passion ardente, je le dédie avec une profonde gratitude :

À mes parents, piliers de ma vie, pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices discrets et leur soutien indéfectible.

Que cette thèse soit le reflet de votre influence précieuse et un humble hommage à votre présence dans ma vie.

REMERCIEMENTS

Ce travail, fruit d'un long et exigeant cheminement, n'aurait pu voir le jour sans la grâce d'Allah et le soutien précieux de nombreuses personnes et institutions.

Je tiens à exprimer mes remerciements les plus sincères à mes enseignants du primaire et du secondaire, qui ont éveillé en moi le goût de l'étude et posé les fondations de mon parcours. Ma profonde gratitude va également à mes professeurs d'université, ainsi qu'aux structures de santé qui m'ont accueilli lors de mes premiers pas en médecine, en m'offrant un cadre à la fois formateur et bienveillant.

À ma famille, je dédie une reconnaissance toute particulière. Merci pour votre amour inconditionnel, votre patience infinie et votre soutien constant, véritables piliers de ce parcours. À mes oncles, figures de sagesse et de rectitude, dont les conseils avisés m'ont guidé et encouragé tout au long de ce voyage. À ma grand-mère maternelle, présence lumineuse et irremplaçable, à qui cette thèse est tout particulièrement dédiée. Que ton âme repose en paix. À mes frères et sœurs, compagnons de cœur, pour leur solidarité indéfectible, leurs encouragements permanents et leur affection chaleureuse.

À mes amis fidèles, qui ont partagé mes joies, apaisé mes peines et m'ont soutenu dans les moments de doute.

Je garde une pensée émue pour Halla Diarra, dont la mémoire continue d'éclairer ma route. Sa rencontre a profondément marqué mon parcours, m'apportant une maturité nouvelle et une redéfinition salutaire de mes priorités. Repose en paix.

J'adresse mes vifs remerciements aux vingt aires de santé du district, en particulier celles de Sandiambougou et Djidian, ainsi qu'au CSRef de Kita et à l'ensemble de leurs équipes pour leur engagement remarquable. Je salue avec gratitude tout le personnel de la maternité du CSRef : médecins, sages-femmes, infirmières obstétriciennes, anesthésistes, matrones, stagiaires, techniciens et ambulanciers, pour leur dévouement quotidien. Un remerciement particulier aux Drs Ly, Kayentao, Keita, Sanogo et Doumbia pour leur générosité, leur collaboration et la qualité de leur enseignement.

Ma reconnaissance va également à mes camarades de promotion, et tout spécialement à ceux du projet CPN 8 Contacts_TPIg/Kita. Votre esprit d'équipe, votre entraide et votre rigueur ont grandement enrichi cette aventure scientifique.

À moi-même, enfin, pour avoir cru en mes aspirations et persévéré malgré les épreuves, par la grâce d'Allah.

Je remercie chaleureusement les familles d'accueil de Niantanso, Bamako et Kita, dont la générosité et la bienveillance ont rendu mon séjour agréable et fructueux.

À toutes les personnes et entités qui, par leur aide, leurs conseils ou leur simple présence, ont contribué à la réalisation de cette thèse : vous avez, chacun à votre manière, laissé une empreinte durable dans ce parcours.

Enfin, je rends un hommage vibrant aux patientes, en particulier aux femmes enceintes touchées par le paludisme, qui m'ont accordé leur confiance et ont participé à cette étude. Que cette thèse, par la grâce d'Allah, contribue à renforcer la lutte contre le paludisme au Mali et honore la confiance que ces femmes ont placée en nous.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maitre et Président du jury

Professeur Abdoulaye DJIMDE, Professeur titulaire de Parasitologie- Mycologie à la FMOS/USTTB

- Directeur de PMRTC (Parasites & Microbes Research & Training center)
- Directeur du programme DELGEME (*Developing Excellence in Leadership and Genetics Training for Malaria Elimination*)
- Membre du Comité Scientifique Consultatif du Secrétaire Général de l'ONU
- Membre de l'Académie Africaine des Sciences
- Président-Fondateur de l'Association Africaine pour la Recherche et le Contrôle de la Résistance aux Antimicrobiens
- Président du Réseau Africain pour la Diversité Génomique des Pathogènes (PDNA)
- Lauréat du Prix Hideyo Noguchi Afrique pour la Recherche Médicale

Cher Maitre

C'est un immense privilège et un honneur insigne que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Votre stature scientifique internationale, votre expertise mondialement reconnue et votre engagement pour la recherche au Mali et en Afrique rehaussent la valeur de ce travail.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle vous avez accepté de juger notre œuvre scientifique.

A notre Maitre et Juge

Professeur Kassoum KAYENTAO

- Maître de Recherche / Enseignant-Chercheur en Épidémiologie, Biostatistique et Santé Publique (FMOS / USTTB)
- Co-Responsable de l'unité Paludisme et Grossesse au PMRTC
- Expert international du paludisme pendant la grossesse
- Investigateur principal d'essais cliniques majeurs (anticorps monoclonaux, TPIg)

Cher Maitre

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury. Votre rigueur méthodologique, votre brillant parcours d'investigateur clinique international et vos contributions scientifiques majeures notamment vos travaux de référence mondiale sur la prévention du paludisme chez la femme enceinte et l'enfant forcent notre admiration. Vos remarques et orientations éclairées seront de précieux repères pour notre carrière professionnelle.

Veillez agréer, Cher Maître, l'hommage de notre très haute considération et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Professeur Augustin Tioukani THÉRA

- Maître de Conférences Agrégé en Gynécologie-Obstétrique (FMOS / USTTB)
- Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique au CHU du Point G
- Président de la Commission Médicale du CHU du Point G
- Secrétaire Général de la Société Malienne de Gynécologie-Obstétrique (SOMAGO)
- Ancien Faisant Fonction d'Interne des Hôpitaux de Lyon (France)

Cher Maître

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi nos juges pour évaluer ce travail scientifique. Votre regard critique, vos compétences cliniques reconnues et vos conseils avisés nous permettront de parfaire ce document et d'orienter notre future carrière médicale.

Trouvez ici, Cher Maître, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre haute considération.

A notre Maitre et Juge

Docteur Cheick Amadou Tidiane TRAORÉ, Directeur Général de la Santé et de l'hygiène Publique (DGSHP)

- Médecin Spécialiste en Santé Publique, Gestion des Programmes et Planification Sanitaire
- Expert en Gestion des Programmes de Santé et Développement Humain

Cher Maitre

C'est un immense privilège et un honneur insigne que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse. Malgré vos immenses responsabilités à la tête de la pyramide sanitaire nationale et la charge que représente la direction des politiques de santé publique du Mali, vous vous êtes rendu disponible pour évaluer notre travail.

Votre regard d'expert de haut niveau, votre maîtrise des réalités du système de santé (du niveau communautaire au niveau national) et vos précieux conseils méthodologiques sont pour nous une aide inestimable pour parfaire cette œuvre. Vous représentez un modèle d'engagement républicain et de leadership sanitaire pour toute notre génération.

Veillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude, de notre très haute considération et de notre sincère respect

A notre Maitre et Directeur de thèse

Professeur Ibrahima TEGUETE, Professeur Titulaire de Gynécologie-Obstétrique (FMOS/USTTB)

- Chef de Service de Gynécologie au CHU Gabriel Touré
- Enseignant-Chercheur à la FMOS / USTTB
- Point focal du dépistage du cancer du col de l'utérus au Mali.
- Président de la Société Malienne de Gynécologie-Obstétrique (SOMAGO)
- Secrétaire Général de la Société Africaine de Gynécologie et d'Obstétrique (SAGO)

Cher Maitre

Vous êtes et demeurez une référence par votre expérience et par votre parcours professionnel. Honorable Maître, ce travail est le fruit de votre volonté d'assurer une formation de qualité. Professeur, nous vous envions et souhaiterons emboiter vos pas, bien que difficile. Nous avons trouvé en vous un maître d'une rigueur exceptionnelle, d'une culture scientifique immense et d'une profonde bienveillance humaine. Votre rigueur méthodologique, votre amour du travail bien fait et votre quête permanente de l'excellence, resteront pour nous un modèle tout au long de notre parcours professionnel

Que le bon Dieu vous gratifie d'une longue et heureuse vie.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AC : Association Communautaire

AFRO : Bureau régional pour l'Afrique (OMS)

ALMA : African Leaders Malaria Alliance

AMCP-SP : Alliance Malienne Contre le Paludisme- Santé Population

AMRO : Bureau régional pour les Amériques (OMS)

ANC / CPN : Antenatal Care / Consultation Périnatale

ASACO : Association de Santé Communautaire

ASC : Agent de Santé Communautaire

CHU: Centre Hospitalier et Universitaire

CSA: Chondroïtine Sulfate A

CSCom : Centre de Santé Communautaire

CSRéf : Centre de Santé de Référence

DiD : Difference in Difference

DOT : Directly Observed Therapy (prise supervisée du traitement)

DP: Dihydro Pipéraquline

DTC : Directeur Technique du CSCom

EMRO : Bureau régional pour la Méditerranée orientale (OMS)

FAF : Fer Acide Folique

FAST : Faculté des Sciences Techniques

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

GAC : Groupe d'Action Communautaire

GE : Goutte Épaisse (méthode de diagnostic du paludisme)

GEE : Equation d'Estimation Généralisée

GF/AF : Groupement féminin/Association des femmes

HPPI : Hémorragie du Post-Partum Immédiat

IC : Intervalle de Confiance

IPD : Individual Participant Data (données individuelles de participant)

IPTp-SP/TPIg-SP: Intermittent Preventive Treatment in pregnancy with Sulfadoxine-Pyriméthamine/Traitement Préventif Intermittent pendant la Grossesse par la Sulfadoxine-Pyriméthamine

ISTp: Intermittent Screening and Treatment in pregnancy

ITN / MILD / LLIN : Moustiquaire Imprégnée d’Insecticide à Longue Durée d’Action (Long-Lasting Insecticidal Net)

MFIU : Mort Fœtale Intra-Utérine

MiP : Malaria in Pregnancy (Paludisme pendant la grossesse)

MIS : Malaria Indicator Survey (Enquête sur les indicateurs du paludisme)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR/ ORa: Odds Ratio/Odds Ratio ajusté

PMI: Presidency Malaria Initiative

PMRTC: Parasites &Microbes Research and Training Center

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PPN : Petit Poids de Naissance

RBM : Roll Back Malaria Partnership

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérine

RR/aRR: Risque Relatif/ Risque Relatif ajusté

SDSR : Sous Division de la Santé de la Reproduction

SEARO : Bureau régional pour l’Asie du Sud-Est (OMS)

SOMAGO : Société malienne de Gynécologie et Obstétrique

SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

T1, T2, T3 : Premier, Deuxième et Troisième trimestre de la grossesse

TDR : Test de Diagnostic Rapide

TPR : Test Positivity Rate (Taux de positivité des tests)

USTTB : Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako

WPRO : Bureau régional pour le Pacifique occidental (OMS)

LISTE DES TABELAUX

Tableau 1: Analyse univariée — OR bruts du paludisme (TDR+). Erreur ! Signet non défini.	
Tableau 2: Analyse multivariée principale — aRR ajustés (Poisson modifié).....	50
Tableau 3: Prévalence du paludisme selon les catégories d'exposition 0, 1 – 2 et ≥ 3 doses de SP et la visite prénatale	52
Tableau 4: Risque relatif de paludisme selon la dose de SP et la période d'étude (Modèle GEE Poisson)	53
Tableau 5: Risque relatif de paludisme grave selon la dose de SP et la période d'étude (Modèle GEE Poisson)	54
Tableau 6: Prévalences brutes de paludisme selon le type d'aire et la période	54
Tableau 7: Tableau détaillé des coefficients GEE (logRR), RR et IC 95 %.....	55
Tableau 8: Prévalences brutes des critères secondaires de jugement avant et pendant l'intervention dans les aires d'intervention et dans les aires contrôles	56
Tableau 9 : Effets Différence-en-différences (GEE Poisson, 18 clusters).....	56

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Estimations des grossesses dans les zones de transmission de Plasmodium en 2007-2020, par niveau d'endémicité et par région OMS avec intervalles d'incertitude à 95 %.	8
Figure 2: Répartition des grossesses survenues dans les zones de transmission du paludisme à Plasmodium falciparum et Plasmodium vivax en 2020, par régions de l'OMS (proportion des estimations mondiales).	13
Figure 3: Voies possibles par lesquelles la séquestration placentaire d'érythrocytes infectés pourrait activer les monocytes et d'autres cellules, entraînant des modifications de la fonction placentaire et un retard de croissance.	17
Figure 4: Physiopathologie du paludisme et rôle du VAR2CSA du CSA.	19
Figure 5: Carte sanitaire du district sanitaire de Kita.	30
Figure 6: Déroulement de l'étude et rôle des acteurs communautaires dans la mise en œuvre du modèle CPN_8Contacts.	36
Figure 7: Prévalence du paludisme pendant la grossesse par année dans le district sanitaire de Kita entre 2020 et 2023.	42
Figure 8: Courbe de saisonnalité (toutes années confondues) du paludisme (TDR ou goutte épaisse positive) chez les femmes enceintes lors des CPN dans le district sanitaire de Kita entre le 01er janvier 2020 et le 30 juin 2023.	43
Figure 9: Tendances mensuelles du paludisme biologique par femme (TDR/GE positif) selon l'aire de santé d'étude, Kita, janvier 2020 – juin 2023.	44
Figure 10: Fréquence du paludisme selon les aires de santé.	45
Figure 11: Funnels plots de la prévalence du paludisme selon les aires et la période de la gravido-puerpéralité.	46
Figure 12: Représentation cosinor-like de l'évolution de la prévalence du paludisme selon les périodes biologiques de la gravido-puerpéralité.	46
Figure 13: Fréquence du paludisme pendant la grossesse selon les tranches d'âge.	47
Figure 14: Fréquence du paludisme pendant la grossesse selon les tranches de parité.	47
Figure 15: Distribution des doses de SP reçues pendant la CPN dans le district sanitaire de Kita entre le 01er janvier 2020 et le 30 juin 2023.	51
Figure 16: Évolution mensuelle de la couverture préventive (MILD et IPTp SP ≥ 3 doses) selon le bras de l'étude, district sanitaire de Kita, janvier 2020–juin 2023.	52

LISTE DES MATIERES

1.INTRODUCTION.....	1
2.OBJECTIF.....	4
2.1. Objectif général	4
2.2. Objectifs spécifiques	4
3.GENERALITES.....	5
3.1 Préambule.....	5
3.1.1 Justification et intérêt du sujet.....	5
3.1.2 Problématique générale : le « gap » entre recommandations et mise en œuvre.....	5
3.1.3 Innovations programmatiques : approches communautaires et modèles de soins	6
3.1.4 Enjeux scientifiques actuels : résistance à la SP et alternatives thérapeutiques.....	6
3.1.5 Objectifs du chapitre « Généralités / Revue de littérature ».....	6
3.1.6 Choix des sources et principe de lecture critique (méthode documentaire du chapitre)	7
3.1.7 Organisation du chapitre « Généralités »	7
3.2 Contexte et importance du paludisme pendant la grossesse (MiP).....	7
3.2.1 Le paludisme pendant la grossesse : une entité clinique et de santé publique spécifique	7
3.2.2 Un fardeau important en Afrique subsaharienne, porté par la démographie et la transmission.....	8
3.2.3 L' « iceberg » du MiP : infections asymptomatiques et submicroscopiques.....	9
3.2.4 Conséquences maternelles, fœtales et néonatales : un impact démontré par de grandes études.....	10
3.2.4.1 Impact sur la santé maternelle	10
3.2.4.2 Impact sur la santé fœtale et néonatale.....	10
3.2.5 Coûts et implications pour les systèmes de santé : un problème au-delà de la clinique	10
3.2.6 La CPN comme plateforme stratégique de prévention : potentiel et limites	10
3.2.7 Défis contemporains : résistance à la SP et recherche d'alternatives.....	11
3.2.8 Conclusion du chapitre MiP : entité clinique et de santé publique	11
3.3 Épidémiologie du paludisme pendant la grossesse (MiP) en Afrique subsaharienne	12
3.3.1 Concepts épidémiologiques et indicateurs utilisés pour décrire le MiP.....	12

3.3.2 Charge du MiP et femmes exposées : une problématique amplifiée par la démographie	12
3.3.3 Hétérogénéité spatiale et « micro-épidémiologie » du MiP	13
3.3.4 Infections asymptomatiques et submicroscopiques : un déterminant majeur des estimations de charge	14
3.3.5 Saisonnalité et dynamique temporelle du MiP en Afrique de l’Ouest et au Sahel..	14
3.3.6 Facteurs associés au MiP : un cadre multi-niveaux (individuel, communautaire, système de santé).....	15
3.3.6.1 Déterminants individuels.....	15
3.3.7 Conclusion du chapitre.....	15
3.4 Physiopathologie et mécanismes des complications du paludisme pendant la grossesse	16
3.4.1 Spécificité physiopathologique du paludisme pendant la grossesse	16
3.4.2 Mécanismes maternels : anémie, inflammation et vulnérabilité clinique	17
3.4.2.1 Anémie maternelle.....	17
3.4.2.2 Infections submicroscopiques et inflammation chronique.....	18
3.4.2.3 Persistance du risque malgré la prévention	18
3.4.3 Mécanismes placentaires : séquestration, VAR2CSA et dysfonction placentaire ...	18
3.4.3.1 Séquestration placentaire et rôle de VAR2CSA	18
3.4.3.2 Inflammation placentaire et altération des échanges.....	19
3.4.3.3 Fenêtres critiques d’exposition.....	19
3.4.4 Mécanismes fœtaux et néonataux : RCIU, prématurité et mortinaissance	20
3.4.5 Interactions avec les cofacteurs maternels et efficacité des stratégies	20
3.4.6 Conclusion du chapitre physiopathologie	20
3.5 Diagnostic du paludisme pendant la grossesse : outils et limites.....	20
3.5.1 Tests de routine (TDR, goutte épaisse/frottis) : performances et limites en grossesse	20
3.5.1.1 Spécificités diagnostiques du MiP	20
3.5.1.2 Microscopie (goutte épaisse et frottis)	21
3.5.1.3 Tests de diagnostic rapide (TDR).....	21
3.5.1.4 Conséquences des limites des tests de routine	21
3.5.2 PCR/NAAT et approches avancées : apport, contraintes et usages (recherche, surveillance)	22
3.5.2.1 PCR/NAAT : révéler les infections submicroscopiques.....	22
3.5.2.2 PCR/NAAT en routine : limites de faisabilité	22

3.5.2.3 Diagnostic et surveillance : le potentiel de la CPN comme plateforme sentinelle	22
3.5.3 Implications pour les choix de stratégie (ISTp vs IPTp) et pour l'interprétation des études.....	23
3.5.3.1 Pourquoi la sensibilité des tests conditionne la stratégie	23
3.5.3.2 Lecture critique des prévalences rapportées.....	23
Conclusion du chapitre.....	23
3.6 Prévention du paludisme pendant la grossesse	24
3.6.1 Le paquet préventif recommandé : ITN/MILDA et IPTp-SP	24
3.6.2 La CPN comme plateforme de prévention : couverture, qualité et “opportunités manquées”	24
3.6.3 Stratégies communautaires et innovations d'implémentation.....	24
3.6.4 Résistances et alternatives : SP, insecticides, et nouveaux schémas	25
Conclusion du chapitre prévention.....	25
3.7.4.4 Saisonnalité et infections “pré-grossesse”.....	25
Conclusion du chapitre des grandes preuves africaines	25
3.8 Gaps / défis de mise en œuvre et cadre conceptuel (paludisme pendant la grossesse) ..	26
3.8.1 Gaps et défis de mise en œuvre : où se perd l'efficacité “réelle” des interventions ?	26
3.8.1.1 Le paradoxe “ANC élevée” vs “IPTp3+ faible”	26
3.8.1.2 Augmenter les contacts ne suffit pas : limites de l'approche “CPN8+”.....	26
3.8.1.3 Goulots d'étranglement côté “offre de soins”	26
3.8.1.4 Goulots d'étranglement côté “demande / utilisation”	26
3.8.1.5 Défis transversaux : résistance et limites du diagnostic	27
3.8.2 Cadre conceptuel proposé : de la mise en œuvre à l'impact	27
3.8.2.1 La “cascade MiP”	27
3.8.2.2 Où se situent les pertes dans la cascade ?.....	27
3.8.2.3 Modèle “multi-niveaux”	27
3.8.2.4. Tableau synthétique “étape → goulot → levier” (ultra-opérationnel)	28
Conclusion du chapitre défis	28
Conclusion des Généralités.....	28
4.MÉTHODOLOGIE.....	30
4.1 Cadre de l'étude	30
4.2 Type d'étude	31

4.3 Période.....	31
4.4 Population d'étude.....	32
4.5.2 Critères de non-inclusion	32
4.5.3 Taille et méthode d'échantillonnage.....	32
4.6.Déroulement de l'étude	33
4.6.1. Collecte des données	37
4.6.2. Variables d'étude	37
4.6.3. Analyse des données.....	38
4.7. Considérations éthiques.....	40
4.8. Définitions opératoires	40
5.RESULTATS	42
5.1. Fréquence du paludisme pendant la grossesse (Kita, 01/2020–06/2023)	42
5.1.1. Charge globale (niveau grossesse et niveau visite)	42
5.1.2. Évolution temporelle : année et saisonnalité (lecture prudente)	42
5.1.3. Variabilité spatiale et périodes biologiques de vulnérabilité	44
5.1.3.1. Hétérogénéité inter-aies	44
5.1.3.2. Variation selon la période de la grossesse (lecture descriptive)	46
5.1.4. Prévalence selon caractéristiques sociodémographiques et obstétricales	47
5.1.5. Récidives et gravité des épisodes	48
5.2. Facteurs associés au paludisme (TDR+)	48
5.3. Couverture préventive et association dose-effet de l'IPTp-SP	51
5.3.1. Couverture IPTp-SP et MILD	51
5.3.2. Descriptif (niveau visite) : paludisme selon la dose.....	52
5.3.3. Analyse ajustée (GEE Poisson, niveau visite) : interaction dose×période.....	53
5.4. Impact de l'intervention "CPN expérience positive" sur le paludisme.....	54
5.4.1. Prévalences brutes (avant vs pendant)	54
5.4.2. Analyse principale ajustée (DiD, GEE au niveau visite)	54
5.4.3. Critères secondaires.....	55
6.COMMENTAIRES ET DISCUSSION	57
6.1. Principaux enseignements de l'étude.....	57
6.2. Mise en perspective : où situer Kita par rapport à la littérature (Mali / Afrique subsaharienne) ?	57
6.2.1 Une charge élevée, compatible avec un contexte de transmission intense et saisonnière	57

6.2.2 Mali/SSA : une pression démographique qui maintient un “réservoir” de grossesses à risque	58
6.3 Saisonnalité : cohérence épidémiologique et conséquences programmatiques	58
6.4 Déterminants du paludisme en grossesse : convergence avec l’évidence et spécificités locales.....	58
6.4.1 Faible gestité : déterminant robuste et biologiquement plausible	58
6.4.2 Ruralité : exposition vectorielle et contraintes d’offre de services	59
6.4.3 Trimestre : interprétation prudente (calendrier CPN, saison, début IPTp).....	59
6.5 Couverture IPTp SP et “ANC–IPTp gap” : comparaison avec Mali et Afrique subsaharienne	59
6.5.1 Niveau de couverture : Kita (IPTp3+ 34,4%) et tendance régionale	59
6.5.2 Contacts ANC (4 vs 8) : levier nécessaire mais souvent insuffisant	59
6.5.3 Mali données probantes récentes sur des stratégies d’amélioration de l’offre (haut impact).....	60
6.6 Effet dose–réponse de l’IPTp SP : cohérence avec l’évidence et débat sur la résistance	60
6.6.1 Dose–réponse à Kita un signal opérationnel fort	60
6.6.2 Résistance SP : pourquoi la qualité d’implémentation reste décisive	60
6.7 Pourquoi l’effet de l’IPTp paraît-il renforcé pendant l’intervention ?	61
6.8 Effet de l’intervention « CPN expérience positive » sur le paludisme : interprétation causale et prudence.....	61
6.9 Issues secondaires : tendances favorables, manque de puissance, et signal HPPI.....	61
6.10 Forces et limites de l’étude.....	62
6.11 Implications	62
7.CONCLUSION	64
8.RECOMMANDATIONS.....	65
9.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	67
10.ANNEXES	71

1. INTRODUCTION

Le paludisme est un lourd fardeau pour l'humanité. En effet, il demeure l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde malgré des décennies de lutte, avec une concentration majeure en Afrique.

Selon le World Malaria Report 2024, on estime à 263 millions le nombre de cas de paludisme et à 597 000 le nombre de décès en 2023, et la région africaine de l'OMS concentre environ 94–95% de la charge mondiale (cas et décès) [1]

Cette persistance reflète des déterminants multiples : dynamique démographique rapide, contraintes de financement, fragilités des systèmes de santé, résistance des vecteurs aux insecticides et menaces biologiques, ainsi que variabilité climatique et crises humanitaires [2,3]

La grossesse représente une période de vulnérabilité accrue au paludisme, en raison de modifications immunologiques et de mécanismes spécifiques comme la séquestration placentaire de *Plasmodium falciparum*, qui favorise l'infection et ses complications. Les conséquences dépassent l'épisode fébrile : l'infection pendant la grossesse est associée à l'anémie maternelle, au retard de croissance intra-utérin, au petit poids de naissance, à la prématurité et au risque de mortinaissance, avec un impact direct sur la mortalité néonatale et infantile. Une méta-analyse récente (2024) estime une prévalence moyenne du paludisme pendant la grossesse d'environ 20% lors des consultations prénatales, avec une charge plus forte en Afrique, et confirme l'augmentation des risques d'anémie, de faible poids de naissance, de naissance prématurée et de mortinaissance chez les femmes infectées [4,5]

L'Afrique reste l'épicentre mondial du paludisme. Un rapport continental récent (Union Africaine/ALMA/RBM, 2024) rappelle que la quasi-totalité des cas et décès mondiaux se produit sur le continent et souligne que les cibles intermédiaires (notamment 2025) ne seront pas atteintes sans une accélération majeure. Dans les pays sahéliens, dont le Mali, la transmission est souvent saisonnière, avec une hausse marquée pendant la saison des pluies, ce qui intensifie l'exposition des femmes enceintes au moment où la demande en soins prénatals et en intrants (TDR, SP, moustiquaires) est la plus forte. Par ailleurs, les iniquités d'accès (distance, coût indirect, disponibilité des intrants, qualité de l'accueil, normes sociales) pèsent particulièrement sur les zones rurales, où résident une grande partie des femmes enceintes [6,7]

Pour réduire le fardeau du paludisme pendant la grossesse, l'OMS recommande un paquet intégré à savoir l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILD), le diagnostic et traitement rapides, et, en zones de transmission modérée à

élevée de *P. falciparum*, traitement préventif intermittent (TPIg-SP) à partir du 2^{ème} trimestre, à intervalles d'au moins un mois, avec objectif d'au moins 3 doses [8,9].

Pourtant, à l'échelle de l'Afrique, la couverture du TPIg-SP reste insuffisante : le World Malaria Report 2024 indique que, dans les pays africains mettant en œuvre le TPIg-SP, la couverture TPIg3+ n'atteint qu'environ 44% en 2023 (en dessous des cibles), malgré une fréquentation CPN1 élevée. Ce décalage met en évidence des opportunités manquées (ruptures de SP, faible observation directe, démarrage tardif des CPN, qualité des services, etc.) et justifie des approches renforçant l'utilisation et la qualité des soins anténatal [3,4, 10, 11]

L'OMS a proposé un modèle de soins anténatals centrés sur la femme, visant une "expérience positive" et recommandant un schéma de contacts prénatals plus fréquents (huit contacts) afin d'améliorer la détection précoce, la prévention et la continuité des interventions essentielles. Dans un contexte de forte endémie, ce modèle peut théoriquement [4] : augmenter les occasions d'administrer le TPIg-SP au bon moment ; renforcer l'éducation sanitaire et l'adhésion aux moustiquaires ; améliorer la détection et la prise en charge des épisodes de paludisme ; et, in fine, réduire l'impact sur les issues materno-fœtales [1,3,5]

Au Mali, le paludisme demeure un problème majeur, touchant particulièrement les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes ; des données de routine et d'enquêtes nationales confirment une charge persistante. Le profil President malaria initiative (PMI) (FY-2024) rappelle notamment une prévalence palustre importante (ex. MIS 2021 chez l'enfant) et documente aussi la couverture des moustiquaires et du TPIg-SP, montrant que le TPIg3+ reste une cible difficile à atteindre malgré des progrès. Dans ce cadre, l'évaluation d'interventions pragmatiques, ancrées dans le système de santé (CSCoM/CSRéf), combinant amélioration de la qualité des CPN et mobilisation communautaire, est essentielle pour guider les décisions programmatiques [7, 8, 10, 11]

Dans le district sanitaire de Kita, situé en zone de transmission saisonnière, le paludisme pendant la grossesse constitue vraisemblablement un fardeau élevé et fluctuant, avec des déterminants individuels (gestité, trimestre), contextuels (ruralité), et temporels (saison), tout en dépendant de la qualité et de la continuité des soins anténatals.

Cependant, la documentation locale détaillée {prévalence à plusieurs niveaux, facteurs associés, couverture (intermittent preventive treatment in pregnancy) IPTp-SP/MILD et effet d'une stratégie "expérience positive"} reste limitée et nécessaire pour prioriser les actions au niveau district [6]

Hypothèses de recherche

❖ **Hypothèse principale**

La prévalence du paludisme (TDR/GE) pendant la grossesse et le TPR (test positive rate) par visite CPN sont élevés et présentent une forte saisonnalité.

❖ **Sous hypothèses**

- a. La faible gestité, la ruralité et la saison des pluies sont associées à un risque accru de paludisme.
- b. Une exposition plus importante au TPIg-SP (≥ 3 doses) est associée à une diminution du risque de paludisme (relation dose-réponse).
- c. L'intervention "CPN expérience positive" réduit la fréquence du paludisme au-delà de la tendance observée dans les aires contrôle et pourrait améliorer certaines issues materno-fœtales.

De ce qui précède, le présent travail est donc justifié par :

- a. La charge élevée attendue du paludisme gestationnel en Afrique de l'Ouest et au Mali ;
- b. Les conséquences materno-fœtales bien établies (anémie, petit poids de naissance (PPN), prématurité, mortinaissance) ; le décalage persistant entre couverture de contact prénatal et couverture IPTp3 ;
- c. L'intérêt opérationnel d'une approche renforçant la CPN (qualité, continuité, mobilisation communautaire) dans un district sahélien ;
- d. La nécessité de recommandations contextualisées et pragmatiques pour un programme district-centré.

2. OBJECTIF

2.1. Objectif général

Étudier le paludisme au cours de la grossesse dans le district sanitaire de Kita dans le contexte de la mise en œuvre des soins anténatals pour une expérience positive.

2.2. Objectifs spécifiques

1. Déterminer la prévalence du paludisme (TDR/GE) au cours de la grossesse.
2. Identifier les facteurs associés au paludisme (TDR/GE) chez les femmes enceintes.
3. Décrire la couverture des mesures de prévention (IPTp SP par dose, MILD)
4. Analyser l'association dose réponse entre IPTp-SP et paludisme.
5. Évaluer l'effet de l'intervention "CPN expérience positive" sur la fréquence du paludisme (TDR/GE) et sur le devenir « issues » materno fœtales (anémie, PPN, mort fœtale in utéro (MFIU), hémorragie du post-partum (HPPI)).

3. GENERALITES

3.1 Préambule

3.1.1 Justification et intérêt du sujet

Le paludisme pendant la grossesse (malaria in pregnancy, MiP) demeure une priorité de santé publique en Afrique subsaharienne, car l'infection palustre survenant chez la femme enceinte peut entraîner des conséquences maternelles et périnatales graves, notamment via le paludisme placentaire et ses effets sur l'anémie maternelle, la croissance fœtale et la survie périnatale [12, 13].

L'importance du MiP est renforcée par la dynamique démographique régionale : les estimations globales montrent qu'en Afrique (région AFRO), le nombre de grossesses survenant dans des zones de transmission palustre a augmenté sur les deux dernières décennies, malgré certains progrès du contrôle, ce qui entretient un réservoir élevé de grossesses exposées et rend la prévention en CPN déterminante [13].

Par ailleurs, une proportion substantielle des infections palustres de la grossesse est asymptomatique et/ou submicroscopique, échappant aux tests usuels selon les contextes. Cette "partie cachée" du fardeau est bien documentée par des travaux de synthèse reposant sur des données individuelles, montrant que la majorité des infections détectées par des méthodes moléculaires peut être submicroscopique, avec des implications pour l'interprétation des prévalences mesurées en routine et le suivi des interventions [12].

Enfin, même dans des contextes où la chimio prévention est largement déployée, des études de cohortes en Afrique de l'Ouest indiquent que l'infection palustre pendant la grossesse demeure fréquente et reste associée à des issues graves telles que prématurité et mortalité périnatale, confirmant la nécessité d'améliorer à la fois la couverture et la qualité de mise en œuvre des stratégies de prévention [13].

3.1.2 Problématique générale : le « gap » entre recommandations et mise en œuvre

Les recommandations internationales soulignent une stratégie intégrée reposant sur : l'utilisation des MILD, la prévention médicamenteuse par IPTp (intermittent preventive treatment in pregnancy) à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans les zones à transmission modérée/élevée de *P. falciparum*, et le diagnostic/traitement précoces [14].

Toutefois, les pays font face à un ensemble de contraintes récurrentes : opportunités manquées en CPN, ruptures de SP, intégration insuffisante de l'IPTp dans le circuit de soins, et besoins de formation/supervision. Des analyses multi-pays ont montré que la disponibilité de SP et

l'intégration de l'IPTp dans la CPN sont associées à une probabilité accrue de recevoir la dose au moment de la visite, illustrant le poids des déterminants liés à l'« offre de soins » [15].

De plus, l'augmentation du nombre de contacts CPN (par exemple, la politique « 8 contacts ») ne se traduit pas mécaniquement par une amélioration substantielle de la couverture IPTp3+ à l'échelle régionale, ce qui suggère que la fréquence des contacts, bien qu'importante, doit être accompagnée d'une amélioration de la délivrance effective (SP disponible, direct observance treatment (DOT), organisation).

3.1.3 Innovations programmatiques : approches communautaires et modèles de soins

Face à ce gap, plusieurs approches ont été évaluées en Afrique pour améliorer l'accès et réduire les opportunités manquées. Les stratégies de délivrance communautaire de l'IPTp (via agents de santé communautaires) ont fait l'objet d'évaluations multicentriques et d'analyses de synthèse montrant qu'elles peuvent augmenter la couverture des doses (notamment IPTp3+) sans détériorer la fréquentation des CPN, tout en identifiant des facteurs d'acceptabilité et de faisabilité [16, 17]. Ces résultats ont conduit à la production de recommandations opérationnelles récentes, notamment un guide OMS dédié au déploiement communautaire de l'IPTp-SP, visant à aider les pays à intégrer cette approche dans les systèmes existants en complément des CPN [18].

Parallèlement, des travaux en Afrique (dont Afrique de l'Ouest) explorent des stratégies d'amélioration de la qualité de délivrance en CPN (ex. formation, organisation, DOT) et suggèrent des gains mesurables sur l'administration effective de l'IPTp-SP, confirmant le caractère « système » du problème.

3.1.4 Enjeux scientifiques actuels : résistance à la SP et alternatives thérapeutiques

La montée de la résistance de *P. falciparum* à la SP représente un défi pour la durabilité de l'IPTp-SP, avec un débat actif sur l'érosion potentielle des bénéfices dans certaines zones et la nécessité d'alternatives [19]. Dans ce contexte, des essais randomisés de grande envergure ont évalué des schémas alternatifs, notamment l'IPTp par dihydroartémisinine–pipéraquline (± azithromycine) versus SP sur des issues de grossesse, illustrant l'effort de recherche visant à optimiser la prévention dans les zones à forte résistance [20].

3.1.5 Objectifs du chapitre « Généralités / Revue de littérature »

Ce chapitre de revue de la littérature vise à :

- ❖ Décrire la charge du paludisme pendant la grossesse en Afrique subsaharienne, ses tendances et sa variabilité, en incluant la question des infections submicroscopiques [13, 12].

- ❖ Rappeler les mécanismes physiopathologiques et les principales complications maternelles et périnatales associées au MiP [21, 22].
- ❖ Synthétiser l'évidence sur les stratégies de prévention (ITN, IPTp-SP), leurs performances, et les déterminants de la couverture (offre/demande) [14, 15].
- ❖ Présenter les innovations (approches communautaires, stratégies de renforcement de la CPN, modèles organisationnels) et leurs résultats dans les grandes études africaines [16, 17, 18].
- ❖ Discuter les défis actuels (résistance SP, alternatives, implémentation) pertinents pour la planification et la recherche opérationnelle en Afrique [19, 20].

3.1.6 Choix des sources et principe de lecture critique (méthode documentaire du chapitre)

Dans une optique de généralités courtes et denses la littérature mobilisée privilégiera :

- ❖ Les synthèses de haut niveau (revues systématiques/méta-analyses avec IPD lorsque disponible) pour l'épidémiologie et les infections submicroscopiques, ainsi que les stratégies communautaires [12, 17].
- ❖ Les grandes études et essais publiés dans des revues à fort impact pour les alternatives et l'évaluation des stratégies [13, 20].
- ❖ Les références normatives et documents de cadrage (OMS) pour l'alignement des recommandations, en s'appuyant sur les documents les plus récents [14, 18].

3.1.7 Organisation du chapitre « Généralités »

Le chapitre sera structuré autour de :

- ❖ L'épidémiologie du MiP en Afrique subsaharienne (charge, infections submicroscopiques, saisonnalité, facteurs associés) [12, 13].
- ❖ La physiopathologie et les complications maternelles/périnatales [21, 22].
- ❖ La prévention et l'organisation des soins : IPTp-SP/ANC, déterminants de couverture, stratégies communautaires et renforcement de la délivrance [14, 16, 17].
- ❖ Les défis et perspectives : résistance, alternatives, priorités programmatiques et de recherche [19, 20].

3.2 Contexte et importance du paludisme pendant la grossesse (MiP)

3.2.1 Le paludisme pendant la grossesse : une entité clinique et de santé publique spécifique

Le paludisme pendant la grossesse (malaria in pregnancy, MiP) constitue une entité particulière, car la grossesse s'accompagne de modifications immunologiques et physiologiques qui

augmentent la susceptibilité aux infections, y compris chez des femmes vivant en zone d'endémie et ayant acquis une immunité partielle [18].

Dans le cas de *Plasmodium falciparum*, la spécificité repose largement sur la séquestration placentaire : des hématies parasitées exprimant des ligands d'adhérence (notamment VAR2CSA) s'accumulent dans l'espace intervilloux, induisant inflammation placentaire et altération des échanges materno-fœtaux [27, 28].

Cette physiopathologie éclaire le risque observé lors des premières grossesses : l'immunité protectrice dirigée contre les parasites à tropisme placentaire se construit progressivement au fil des grossesses [27].

3.2.2 Un fardeau important en Afrique subsaharienne, porté par la démographie et la transmission

À l'échelle mondiale, le nombre de grossesses survenant dans des zones de transmission palustre demeure considérable. Une étude démographique de référence estime qu'en 2020, des millions de grossesses se déroulaient dans des zones de transmission et que contrairement à d'autres régions la région Afrique (AFRO) a connu une augmentation du nombre de grossesses à risque depuis 2007, en lien avec la croissance démographique [13].

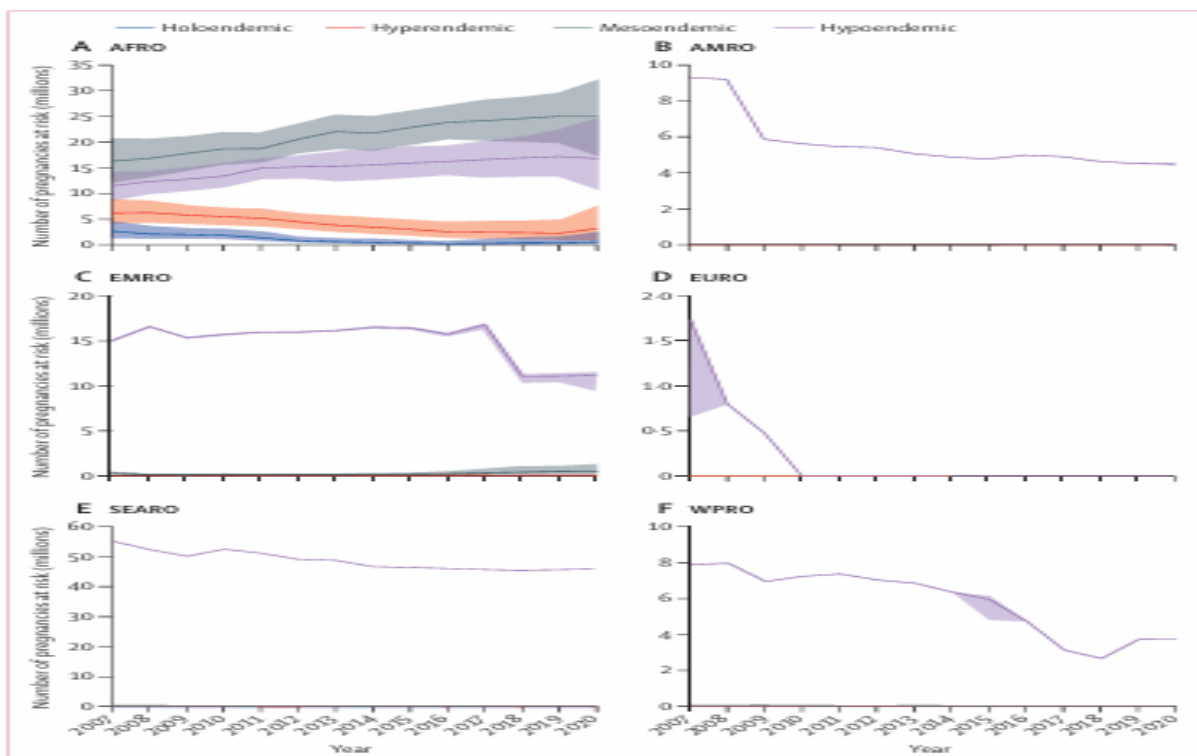


Figure 1:Estimations des grossesses dans les zones de transmission de Plasmodium en 2007-2020, par niveau d'endémicité et par région OMS avec intervalles d'incertitude à 95 %.

*La définition des strates d'endémicité repose sur la prévalence ponctuelle du parasite chez les personnes âgées de 2 à 10 ans pour *P. falciparum* et chez les personnes âgées de 1 à 99 ans pour *P. vivax*. Une prévalence de 0 à 10 % est considérée comme hypoendémique, une prévalence de > 10 à 50 % comme mésoendémique, une prévalence de > 50 à 75 % comme hyperendémique et une prévalence supérieure à 75 % comme holoendémique. AFRO = Bureau régional pour l'Afrique. AMRO = Bureau régional pour les Amériques. EMRO = Bureau régional pour la Méditerranée orientale. SEARO = Bureau régional pour l'Asie du Sud-Est. WPRO = Bureau régional pour le Pacifique occidental. Tirée de: Reddy V, Weiss DJ, Rozier J, Ter Kuile FO, Dellicour S. Global estimates of the number of pregnancies at risk of malaria from 2007 to 2020: a demographic study. *Lancet Glob Health*. 2023 Jan;11(1):e40-e47. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00431-4. PMID: 36521951; PMCID: PMC9764451.*

Cette dynamique est essentielle pour comprendre l'ampleur du MiP en Afrique subsaharienne : même lorsque des progrès de contrôle sont observés, l'augmentation du nombre de femmes enceintes exposées peut maintenir une charge élevée [13, 18].

En outre, la transmission est hétérogène en Afrique, avec des gradients de risque liés au climat, à l'écologie vectorielle, à l'urbanisation et à des déterminants socio-économiques ; la prévention en grossesse dépend donc fortement du contexte local et de l'organisation des services de santé, notamment de la capacité des structures à délivrer les interventions recommandées [13, 15].

3.2.3 L' « iceberg » du MiP : infections asymptomatiques et submicroscopiques

Une caractéristique majeure du MiP est la fréquence des infections asymptomatiques et/ou à faible densité parasitaire, parfois mal détectées par la microscopie ou les tests de diagnostic rapide (TDR), ce qui complique l'estimation du fardeau et le suivi des stratégies de contrôle [18, 12]. La méta-analyse avec données individuelles publiée dans *The Lancet Global Health* a quantifié cette réalité : parmi les femmes enceintes positives par NAAT, une proportion importante des infections est submicroscopique, y compris en Afrique ; cela impose une lecture prudente des prévalences basées sur les tests de routine et renforce la pertinence des stratégies préventives (IPTp/MILD) qui ne reposent pas uniquement sur le dépistage [12]. Cette sous-détection est d'autant plus importante que l'infection placentaire peut être présente malgré une parasitémie périphérique faible, et que les conséquences fœtales et néonatales peuvent survenir même en l'absence de tableau clinique bruyant [18, 21].

3.2.4 Conséquences maternelles, fœtales et néonatales : un impact démontré par de grandes études

3.2.4.1 Impact sur la santé maternelle

Le MiP est associé à une augmentation du risque d'anémie maternelle et de morbidité chez la femme enceinte, avec des implications directes sur le pronostic maternel, notamment en contexte de forte transmission et de vulnérabilités cumulées [18, 13].

3.2.4.2 Impact sur la santé fœtale et néonatale

Les conséquences périnatales sont au cœur du fardeau du MiP : restriction de croissance, prématurité, faible poids de naissance, mortinatalité et mortalité néonatale [18, 21].

Une méta-analyse majeure publiée dans *The Lancet Global Health* a quantifié l'association entre MiP et mortinatalité, renforçant l'argument épidémiologique et programmatique d'une prévention intensifiée pendant la grossesse dans les zones endémiques [21].

Des analyses multi-pays utilisant des ensembles de données nationales en Afrique ont également mis en évidence, en conditions programmatiques, des bénéfices des stratégies de prévention en grossesse (IPTp /MILD) sur des conséquences comme le faible poids de naissance et la mortalité néonatale [22].

Enfin, des cohortes d'Afrique de l'Ouest ont montré que l'infection palustre pendant la grossesse peut rester fréquente et associée à des issues sévères malgré l'utilisation de la chimio-prévention, soulignant l'importance de la couverture effective et de la qualité de mise en œuvre des interventions [13, 18].

3.2.5 Coûts et implications pour les systèmes de santé : un problème au-delà de la clinique

Le MiP impose un fardeau additionnel dans des contextes où les systèmes de santé sont contraints : consommation accrue de diagnostics, traitements, suivi prénatal, hospitalisations et soins néonataux, avec un impact attendu sur les ressources et l'organisation des services [18].

Au-delà des conséquences médicales, des études multi-pays documentent l'existence de coûts significatifs pour les ménages et pour le système, susceptibles de limiter l'accès aux services et de contribuer aux inégalités de prévention et de prise en charge [23, 18].

3.2.6 La CPN comme plateforme stratégique de prévention : potentiel et limites

L'OMS recommande un paquet intégré de prévention du MiP comprenant l'usage des moustiquaires imprégnées, le diagnostic/traitement précoces, et l'IPTp-SP dans les zones de transmission modérée à élevée de *P. falciparum*, administré à partir du 2^e trimestre à chaque contact prénatal éligible [14, 19]. En théorie, la CPN constitue une plateforme idéale : contacts répétés, opportunité d'éducation sanitaire, et délivrance structurée de la prévention médicamenteuse [19]. En pratique, plusieurs enjeux persistent : opportunités manquées

(ruptures, organisation), intégration insuffisante de l'IPTp dans le circuit CPN, et besoins continus de formation/supervision. Une analyse multi-pays a notamment montré que la disponibilité de SP et l'intégration de l'IPTp dans la CPN augmentent la probabilité de recevoir une dose au moment de la visite [15].

De plus, l'augmentation du nombre de contacts prénatals (p. ex. adoption de la politique CPN8 contacts) ne garantit pas à elle seule une amélioration substantielle de la couverture IPTp3+ dans la plupart des pays, ce qui renforce l'idée que la qualité de délivrance (SP disponible, DOT, organisation) est déterminante [24].

Pour le suivi comparatif, l'OMS met à disposition des indicateurs standardisés, dont la couverture IPTp3+ parmi les femmes ayant eu au moins une CPN, utile pour apprécier les tendances et les écarts entre pays [25].

3.2.7 Défis contemporains : résistance à la SP et recherche d'alternatives

La résistance croissante à la SP menace l'efficacité parasitologique de l'IPTp-SP dans certaines zones. Des analyses prospectives multi sites ont montré que l'efficacité de la SP pour éliminer les parasites périphériques diminue dans les zones de forte résistance, tout en documentant un effet persistant sur certaines issues comme le faible poids de naissance selon les contextes [26, 19].

Face à ce défi, des essais randomisés multicentriques ont évalué des alternatives, notamment l'IPTp par dihydroartémisinine–pipéraquine (\pm azithromycine) versus SP sur des issues défavorables de grossesse, illustrant l'effort de recherche visant à optimiser la prévention dans les zones à forte résistance [20].

3.2.8 Conclusion du chapitre MiP : entité clinique et de santé publique

En Afrique subsaharienne, le paludisme pendant la grossesse reste un problème majeur, alimenté par l'augmentation du nombre de grossesses exposées, la fréquence d'infections asymptomatiques/submicroscopiques, et l'impact démontré sur la santé maternelle et périnatale [13, 12, 21, 18].

Le potentiel de la CPN comme plateforme de prévention est considérable, mais les bénéfices attendus dépendent de la couverture effective et de la qualité de délivrance des interventions (IPTp-SP, MILD), ainsi que de la capacité des systèmes à réduire les opportunités manquées [14, 15, 24, 19].

3.3 Épidémiologie du paludisme pendant la grossesse (MiP) en Afrique subsaharienne

3.3.1 Concepts épidémiologiques et indicateurs utilisés pour décrire le MiP

L'épidémiologie du paludisme pendant la grossesse est décrite à l'aide d'indicateurs complémentaires, dont :

- ❖ La prévalence de l'infection chez les femmes enceintes (à la CPN ou à l'accouchement),
- ❖ L'incidence (nouveaux épisodes sur une période),
- ❖ Et les indicateurs dérivés des services, tels que la positivité des tests en CPN (test positivity rate, TPR).

Ces mesures ne sont pas interchangeables : elles sont influencées par la fréquence des contacts CPN, les pratiques diagnostiques et la sensibilité des tests [18, 19].

Une difficulté majeure est que les tests de routine (TDR/microscopie) ont une sensibilité limitée en cas de parasitémie faible, fréquente pendant la grossesse. Ainsi, les indicateurs fondés sur les tests usuels peuvent sous-estimer la charge réelle, surtout quand les infections submicroscopiques sont nombreuses [12, 18].

3.3.2 Charge du MiP et femmes exposées : une problématique amplifiée par la démographie

L'Afrique subsaharienne concentre l'essentiel du fardeau palustre mondial, et la dynamique démographique y maintient un nombre très élevé de grossesses se déroulant dans des zones de transmission. Une étude démographique de référence a montré qu'entre 2007 et 2020, le nombre de grossesses à risque a augmenté dans la région Afrique, contrairement à plusieurs autres régions, principalement sous l'effet de la croissance de la population et du nombre de grossesses [13].

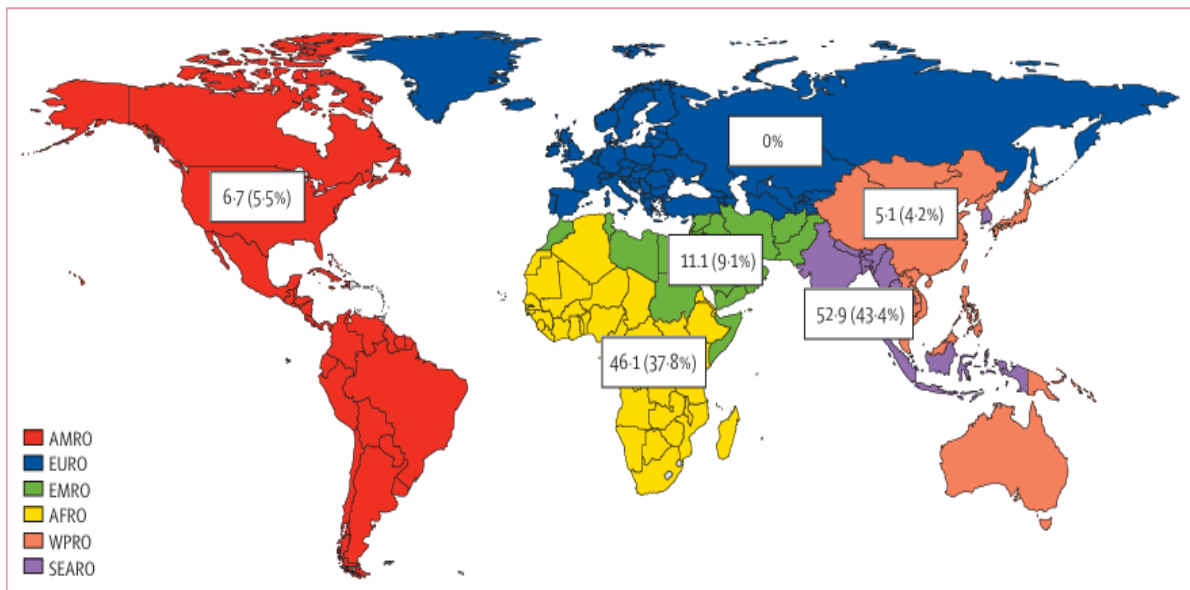


Figure 2: Répartition des grossesses survenues dans les zones de transmission du paludisme à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* en 2020, par régions de l’OMS (proportion des estimations mondiales).

Source: Reddy V, Weiss DJ, Rozier J, Ter Kuile FO, Dellicour S. Global estimates of the number of pregnancies at risk of malaria from 2007 to 2020: a demographic study. *Lancet Glob Health*. 2023 Jan;11(1):e40-e47. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00431-4. PMID: 36521951; PMCID: PMC9764451.

À l’échelle continentale, les progrès de contrôle depuis 2000 ont réduit la prévalence parasitaire et l’incidence clinique dans de nombreuses zones, mais de façon hétérogène. Les travaux du *Malaria Atlas Project* publiés dans *Nature* ont estimé une réduction substantielle de la prévalence de *P. falciparum* entre 2000 et 2015, avec des gains attribuables surtout aux moustiquaires imprégnées, tout en soulignant la variabilité spatiale des résultats [27].

Cette hétérogénéité s’observe aussi sur la mortalité palustre, cartographiée à haute résolution spatio-temporelle en Afrique subsaharienne dans une analyse publiée dans le *New England Journal of Medicine*, montrant des contrastes importants entre pays et au sein des pays [28].

3.3.3 Hétérogénéité spatiale et « micro-épidémiologie » du MiP

Le MiP reflète la transmission communautaire mais avec des spécificités liées à la grossesse (immunité, gestité, accès CPN). Les séries et revues de haut niveau insistent sur l’idée que la grossesse peut, en contexte d’élimination/contrôle, servir aussi de fenêtre de surveillance de la transmission, car les femmes enceintes constituent une population accessible via la CPN [18]. L’intérêt d’utiliser les femmes enceintes comme population sentinelle est discuté depuis plusieurs années : la CPN test-positivity/recherche active en CPN peut permettre de suivre les tendances et d’identifier des zones à risque, tout en reconnaissant que la relation avec la prévalence chez l’enfant varie selon l’intensité de transmission, la parité et le type de test [29,

30]. Des travaux récents de très haut niveau renforcent cette approche. Dans *Nature Communications*, une étude a montré que les tendances spatio-temporelles de la positivité *P. falciparum* observée à la première CPN pouvaient refléter celles observées chez les enfants (avec un décalage temporel), et permettre d'identifier des « hotspots » dans un contexte africain [28].

Dans *The Lancet Global Health* (2025), une étude en RDC a montré que les femmes enceintes recrutées en CPN peuvent aussi constituer une population utile pour la surveillance génomique des marqueurs de résistance, avec des profils d'allèles comparables à ceux observés chez les enfants vivant dans les mêmes zones [31].

Implication épidémiologique : l'épidémiologie du MiP doit être pensée en termes de « mosaïque » (zones à forte vs faible transmission), et la CPN peut contribuer à la stratification spatiale, à condition de trianguler les sources (enquêtes communautaires, surveillance routine, données modèles) [28, 29, 30].

3.3.4 Infections asymptomatiques et submicroscopiques : un déterminant majeur des estimations de charge

Une contribution majeure des travaux récents est la quantification de la proportion d'infections submicroscopiques chez la femme enceinte. La méta-analyse incluant des données individuelles (IPD) publiée dans *The Lancet Global Health* a montré que, parmi les femmes enceintes NAAT positives, une grande fraction des infections est submicroscopique, y compris en Afrique, ce qui explique pourquoi les TDR/microscopie peuvent sous-détecter une part importante du fardeau [12].

Cette réalité a deux conséquences épidémiologiques :

1. Les prévalences issues de la routine (TDR/GE) peuvent être non comparables entre districts/études si la stratégie de test varie [18, 12].
2. Des stratégies centrées sur la prévention (IPTp/MILD) gardent leur pertinence car une partie substantielle des infections est silencieuse et n'entrera pas systématiquement dans le circuit de soins [19, 12].

3.3.5 Saisonnalité et dynamique temporelle du MiP en Afrique de l'Ouest et au Sahel

Dans les zones de transmission saisonnière (Sahel et régions soudano-sahéliennes), la saisonnalité joue un rôle central dans l'épidémiologie du MiP. Une étude multicentrique en Afrique de l'Ouest (Ghana, Burkina Faso, Mali, Gambie) a montré que la prévalence à la première CPN augmente avec le temps passé enceinte pendant la saison des pluies, mais reste non négligeable même lorsque le début de grossesse se déroule en saison sèche, suggérant des infections acquises avant la conception ou précocement, persistant jusqu'au premier contact

CPN [27]. Cette observation est cohérente avec les synthèses de haut niveau qui soulignent la persistance des infections à faible densité pendant la grossesse et les limites des stratégies reposant uniquement sur le dépistage, notamment en contexte de tests peu sensibles [18, 12, 19]. À l'échelle des systèmes d'information, la CPN peut aussi servir à décrire des tendances temporelles. Les analyses de surveillance CPN (par exemple en Tanzanie) ont mis en évidence une relation interprétable mais imparfaite entre la positivité CPN et la prévalence mesurée chez les enfants, avec davantage d'incertitude en transmission élevée/per annuelle, ce qui plaide pour une utilisation prudente (tendance/stratification plutôt que prédiction directe) [29].

3.3.6 Facteurs associés au MiP : un cadre multi-niveaux (individuel, communautaire, système de santé)

3.3.6.1 Déterminants individuels

La gestité/parité, l'âge maternel et les comorbidités (y compris VIH dans certains contextes) modulent le risque d'infection, via des mécanismes immunologiques et d'exposition. Les revues de référence soulignent la susceptibilité accrue des primigestes, et l'importance de la prévention précoce [18, 27].

3.3.6.2 Déterminants communautaires et environnementaux

Le risque varie selon l'urbanisation, la pauvreté, les conditions d'habitat et l'accès aux services. Les travaux d'Atlas/estimation continentale montrent une hétérogénéité structurée par l'écologie et la couverture des interventions, avec des « poches » de forte transmission malgré des progrès globaux [27, 28].

3.3.6.3 Déterminants du système de santé

La capacité à délivrer efficacement la prévention et la prise en charge (disponibilité des outils, intégration des services) influence directement l'épidémiologie observée dans les données de routine CPN. Une analyse multi-pays a montré que la disponibilité de SP et l'intégration IPTp-CPN augmentent la probabilité de recevoir IPTp à la visite, ce qui façonne in fine la charge et sa mesure en routine [15].

3.3.7 Conclusion du chapitre

L'épidémiologie du MiP en Afrique subsaharienne est caractérisée par :

- ❖ Un nombre très important de grossesses exposées, amplifié par la dynamique démographique [13] ;
- ❖ Une forte hétérogénéité spatiale et des tendances temporelles contrastées, documentées par des analyses continentales à haute résolution [27, 28] ;
- ❖ Une proportion élevée d'infections submicroscopiques chez les femmes enceintes, affectant la comparabilité des mesures [12] ;

- ❖ Une saisonnalité marquée en Afrique de l'Ouest/Sahel et la possibilité d'infections acquises avant ou très tôt pendant la grossesse [27] ;
- ❖ Et un intérêt croissant pour la CPN comme plateforme de surveillance (épidémiologique et même génomique), soutenu par des études récentes à haut impact [28, 31].

Ces caractéristiques justifient, pour les travaux appliqués en Afrique, une approche combinant

- (i) la stratification spatio-temporelle,
- (ii) la prise en compte des infections submicroscopiques,
- (iii) l'analyse des déterminants de l'offre de soins, afin de mieux comprendre la charge et orienter les réponses [12, 15, 27, 28].

3.4 Physiopathologie et mécanismes des complications du paludisme pendant la grossesse

3.4.1 Spécificité physiopathologique du paludisme pendant la grossesse

Le paludisme pendant la grossesse constitue une entité physiopathologique distincte du paludisme hors grossesse, du fait des adaptations immunologiques maternelles, de la présence du placenta et du tropisme spécifique de *Plasmodium falciparum* pour le tissu placentaire [18, 32]. La grossesse induit un état d'immunomodulation nécessaire à la tolérance fœtale, mais qui s'accompagne d'une susceptibilité accrue à certaines infections, dont le paludisme, même chez des femmes vivant en zone d'endémie et disposant d'une immunité acquise partielle [18]. L'élément central de cette spécificité est le paludisme placentaire, caractérisé par l'accumulation d'érythrocytes parasités dans l'espace intervilloux, avec des conséquences locales et systémiques expliquant l'essentiel des complications maternelles et périnatales [18, 32].

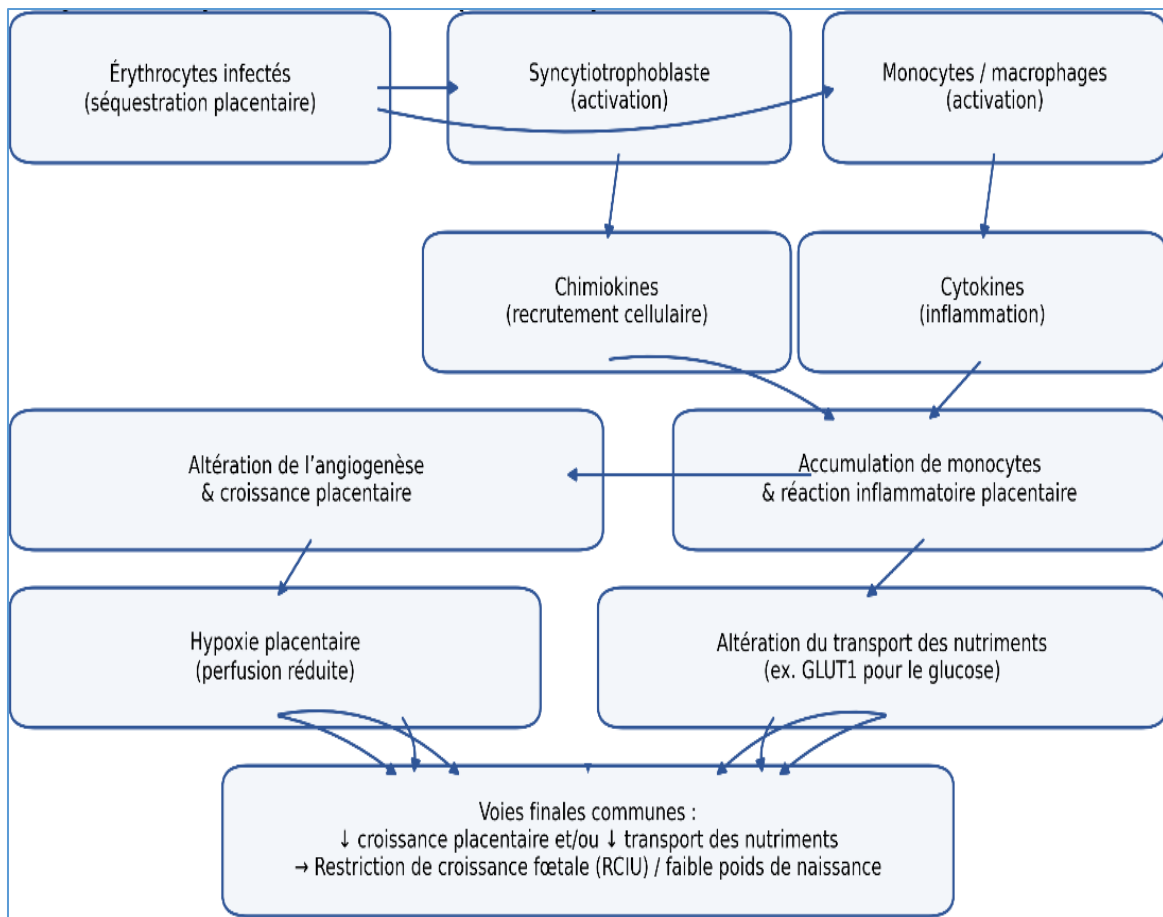


Figure 3: Voies possibles par lesquelles la séquestration placentaire d'érythrocytes infectés pourrait activer les monocytes et d'autres cellules, entraînant des modifications de la fonction placentaire et un retard de croissance.

source : Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RF, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis.* 2007 Feb;7(2):105-17. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70022-1. PMID: 17251081.

3.4.2 Mécanismes maternels : anémie, inflammation et vulnérabilité clinique

3.4.2.1 Anémie maternelle

L'anémie est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus importantes du paludisme pendant la grossesse. Elle résulte d'un ensemble de mécanismes incluant l'hémolyse des globules rouges infectés et non infectés, la suppression de l'érythropoïèse médullaire induite par l'inflammation, ainsi que des facteurs aggravants fréquents en Afrique (carences nutritionnelles, parasitoses, infections chroniques) [18].

L'anémie maternelle associée au paludisme contribue à la morbidité maternelle et augmente le risque d'issues défavorables de grossesse, notamment via une diminution de l'oxygénation placentaire et fœtale [18, 32].

3.4.2.2 Infections submicroscopiques et inflammation chronique

Une proportion substantielle des infections palustres pendant la grossesse est asymptomatique et submicroscopique, détectable uniquement par des méthodes moléculaires (NAAT/PCR) [12, 18].

Ces infections, bien que silencieuses cliniquement, peuvent entretenir une inflammation chronique de bas grade, contribuant à l'anémie et aux altérations placentaires sur la durée de la grossesse [12, 32].

3.4.2.3 Persistance du risque malgré la prévention

Des cohortes africaines ont montré que, même en présence d'une large utilisation de la chimio-prévention, l'infection palustre pendant la grossesse reste associée à des issues sévères telles que la prématurité et la mortalité périnatale, soulignant que l'incomplète couverture ou la délivrance imparfaite des interventions peut laisser persister des mécanismes pathogènes actifs [13].

3.4.3 Mécanismes placentaires : séquestration, VAR2CSA et dysfonction placentaire

3.4.3.1 Séquestration placentaire et rôle de VAR2CSA

Le mécanisme clé du paludisme placentaire est l'adhérence des érythrocytes infectés aux chondroïtines sulfate A (CSA) exprimé à la surface du syncytiotrophoblaste. Cette adhérence est médiée par la protéine parasitaire VAR2CSA, spécifiquement exprimée par des souches de *P. falciparum* infectant la femme enceinte [18, 33].

Des travaux récents ont précisé la structure et la fonction de VAR2CSA, montrant comment cette protéine permet l'évasion immunitaire et la persistance parasitaire au placenta, tout en constituant une cible potentielle pour des stratégies vaccinales [34].

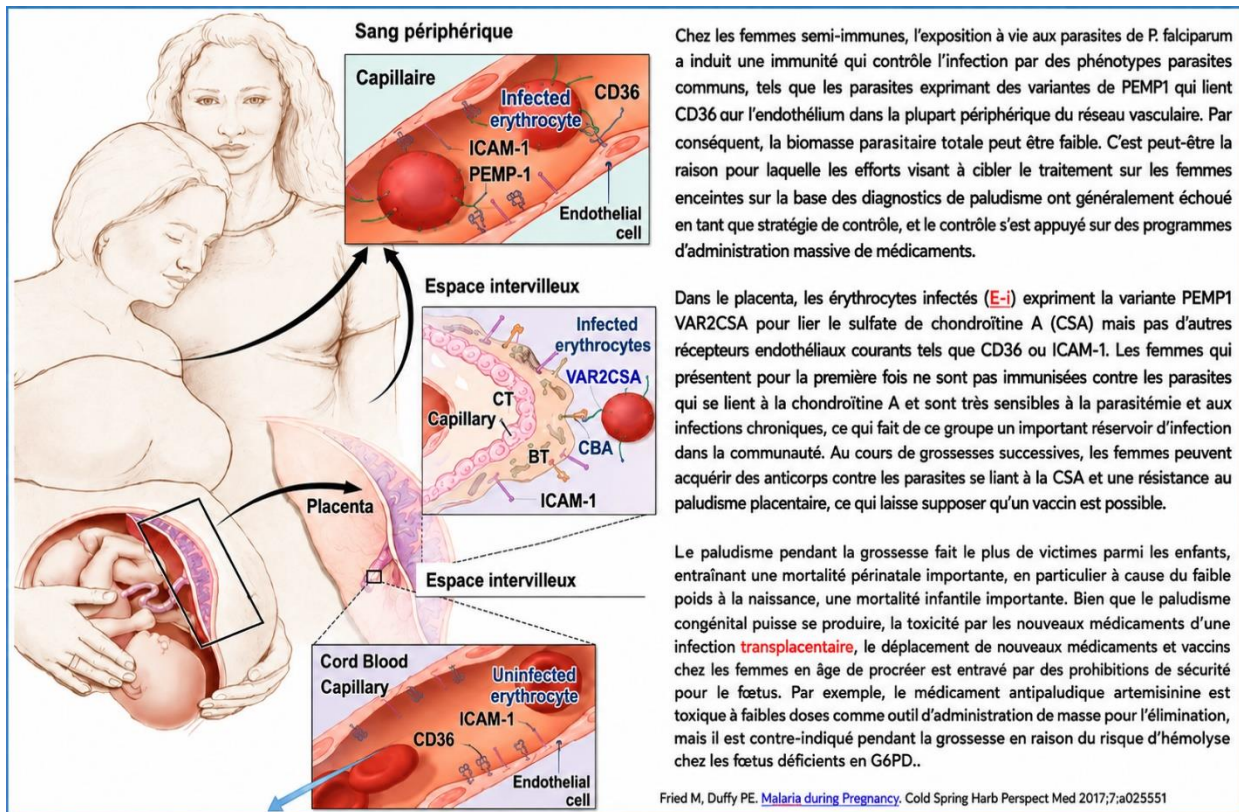


Figure 4: Physiopathologie du paludisme et rôle du VAR2CSA du CSA

3.4.3.2 Inflammation placentaire et altération des échanges

La séquestration parasitaire s'accompagne d'une réaction inflammatoire locale marquée par une infiltration de monocytes/macrophages, la production de cytokines pro-inflammatoires et des lésions du trophoblaste [18, 32]. Cette inflammation entraîne une dysfonction placentaire, réduisant les échanges nutritionnels et gazeux entre la mère et le fœtus, et constituant un mécanisme central du retard de croissance intra-utérin et du faible poids de naissance [12, 18].

3.4.3.3 Fenêtres critiques d'exposition

Des données expérimentales et observationnelles suggèrent que des infections acquises avant la conception ou très précocement pendant la grossesse peuvent avoir des conséquences durables sur le développement placentaire, même si l'infection devient ultérieurement submicroscopique ou indétectable [32]. Cette notion de « fenêtre critique » explique en partie pourquoi certaines complications surviennent malgré des interventions initiées plus tardivement au cours de la grossesse.

3.4.4 Mécanismes fœtaux et néonataux : RCIU (retard de croissance intra utérine), prématurité et mortinaissance

Les complications fœtales et néonatales associées au paludisme pendant la grossesse résultent principalement de l'insuffisance placentaire, de l'anémie maternelle et de l'inflammation systémique [18].

Une méta-analyse de référence publiée dans *The Lancet Global Health* a montré une association robuste entre paludisme pendant la grossesse et mortinaissance, confirmant le poids du MiP dans la mortalité périnatale en zones endémiques [21].

D'autres synthèses à grande échelle, basées sur des données nationales africaines, ont montré que l'accès effectif aux stratégies de prévention en grossesse est associé à une réduction du faible poids de naissance et de la mortalité néonatale, soulignant la traduction populationnelle de ces mécanismes biologiques [22].

3.4.5 Interactions avec les cofacteurs maternels et efficacité des stratégies

Les effets physiopathologiques du MiP peuvent être modulés par des cofacteurs tels que la nutrition maternelle, l'état inflammatoire basal et la charge parasitaire cumulée. Des analyses IPD ont montré que les interactions entre paludisme, état nutritionnel et croissance fœtale sont complexes et contextuelles [35].

Par ailleurs, la résistance croissante à la sulfadoxine-pyriméthamine modifie l'efficacité parasitologique de l'IPTp-SP, bien que des bénéfices sur certaines issues (notamment le faible poids de naissance) puissent persister selon les contextes, ce qui souligne la dissociation partielle entre clairance parasitaire et bénéfice clinique [26].

3.4.6 Conclusion du chapitre physiopathologie

La physiopathologie du paludisme pendant la grossesse en Afrique subsaharienne est dominée par la séquestration placentaire médiée par VAR2CSA, l'inflammation placentaire et systémique, et l'insuffisance placentaire, expliquant l'anémie maternelle, le retard de croissance fœtale, la prématurité et la mortinaissance [18, 32, 21].

La fréquence élevée des infections submicroscopiques et l'existence de fenêtres précoces de vulnérabilité renforcent l'importance d'interventions préventives efficaces, bien délivrées et suffisamment précoces pour interrompre ces mécanismes pathogènes [12, 32, 19].

3.5 Diagnostic du paludisme pendant la grossesse : outils et limites

3.5.1 Tests de routine (TDR, goutte épaisse/frottis) : performances et limites en grossesse

3.5.1.1 Spécificités diagnostiques du MiP

Le diagnostic du paludisme pendant la grossesse présente des défis distincts de la population générale. En Afrique, une part importante des infections pendant la grossesse est

asymptomatique et à faible densité parasitaire, ce qui réduit la sensibilité des outils de routine (microscopie et TDR) et complique l'estimation du fardeau réel ainsi que l'identification des femmes infectées au moment opportun [18, 12].

En outre, l'infection à *P. falciparum* peut se manifester par une séquestration placentaire alors que la parasitémie périphérique est faible, phénomène au cœur du paludisme placentaire et de ses complications. Cette dissociation entre placenta et sang périphérique contribue à la sous-détection par les tests usuels lors des consultations prénatales [18].

3.5.1.2 Microscopie (goutte épaisse et frottis)

La microscopie (goutte épaisse/frottis) reste un outil central en de nombreux contextes pour confirmer l'infection, préciser parfois l'espèce et estimer la densité parasitaire. Cependant, sa performance dépend fortement de la qualité du prélèvement, de la préparation, des compétences du lecteur et du temps disponible. En grossesse, les parasitémies faibles et intermittentes diminuent sa sensibilité effective [18, 12].

3.5.1.3 Tests de diagnostic rapide (TDR)

Les TDR apportent une réponse rapide et standardisée, mais leur sensibilité est plus limitée lorsque la densité parasitaire est faible, situation fréquente chez la femme enceinte partiellement immunisée, notamment en cas d'infections asymptomatiques ou submicroscopiques. Les revues de haut niveau sur le MiP soulignent que les TDR peuvent être peu performants pour détecter certaines infections en grossesse, ce qui a des implications directes sur les stratégies fondées sur le dépistage [18, 19].

3.5.1.4 Conséquences des limites des tests de routine

Ces limites ont trois implications clés :

1. Sous-estimation du fardeau lorsque les indicateurs reposent sur TDR/microscopie, surtout en contexte de forte proportion d'infections submicroscopiques [12].
2. Comparabilité réduite entre études/sites, car des différences de stratégie diagnostique (TDR vs microscopie vs PCR) peuvent expliquer une part des écarts de prévalence observés, indépendamment de la transmission réelle [18, 12].
3. Limite des stratégies "dépister et traiter" (ex. ISTp/Intermittent Screening and Treatment) si les tests utilisés manquent de sensibilité aux faibles parasitémies, particulièrement en zones de transmission modérée à élevée [19].

3.5.2 PCR/NAAT et approches avancées : apport, contraintes et usages (recherche, surveillance)

3.5.2.1 PCR/NAAT : révéler les infections submicroscopiques

Les méthodes moléculaires (NAAT/PCR) sont plus sensibles que la microscopie/TDR et permettent de détecter les infections à faible densité. La méta-analyse avec données individuelles (IPD) publiée dans *The Lancet Global Health* montre qu'une proportion importante des infections au cours de la grossesse est submicroscopique ; parmi les femmes NAAT positives, la fraction submicroscopique est élevée y compris en Afrique [12].

Sur le plan conceptuel, cela signifie que :

- Les tests de routine détectent seulement une partie des infections,
- Et que la prévention (IPTp, MILD) conserve une importance majeure car elle cible aussi des infections silencieuses qui ne seraient pas identifiées par des stratégies dépendantes du dépistage [19, 12].

3.5.2.2 PCR/NAAT en routine : limites de faisabilité

Malgré leur intérêt, les NAAT/PCR posent des contraintes (logistique, coût, chaîne de froid, plateau technique, délais de rendu) qui limitent leur utilisation de routine à grande échelle dans de nombreux contextes africains. Les revues "série MiP" insistent sur le fait que, même si la PCR met en évidence une forte prévalence d'infections à faible densité, l'intégration opérationnelle de ces outils demeure difficile et leur signification clinique exacte peut varier selon les contextes [18].

3.5.2.3 Diagnostic et surveillance : le potentiel de la CPN comme plateforme sentinelle

Les limites des données issues des cas cliniques (biais de recours aux soins, population dénominateur incertaine, asymptomatiques) ont conduit à proposer l'utilisation des femmes enceintes en CPN comme population sentinelle [29, 30].

- En Tanzanie, une analyse a montré que la positivité des tests en ANC peut être utilisée pour suivre l'hétérogénéité et les tendances, mais ne permet pas de prédire directement la prévalence dans d'autres groupes avec précision, particulièrement en transmission élevée/per annuelle [29].
- Une étude publiée dans *Nature Communications* a montré que les tendances spatio-temporelles observées à la première CPN (avec qPCR) peuvent refléter celles observées chez l'enfant et aider à identifier des foyers ("hotspots"), suggérant un potentiel fort pour une surveillance plus fréquente et plus fine que les enquêtes transversales coûteuses [28].

- Plus récemment, *The Lancet Global Health* a montré que les femmes enceintes en CPN peuvent aussi contribuer à la surveillance génomique des marqueurs de résistance, avec des profils comparables à ceux des enfants de la même zone [31].

3.5.3 Implications pour les choix de stratégie (ISTp vs IPTp) et pour l'interprétation des études

3.5.3.1 Pourquoi la sensibilité des tests conditionne la stratégie

Dans la littérature de référence, l'intermittent screening and treatment (ISTp) n'a pas montré de performances suffisantes avec les TDR actuels dans plusieurs contextes, précisément parce que le dépistage rate une proportion non négligeable des infections à faible densité chez la femme enceinte [19].

À l'inverse, le TPIg-SP a été recommandé car il permet une prévention/traitement présomptif intermittent, indépendant de la sensibilité des tests, tout en restant compatible avec la délivrance en CPN [19].

3.5.3.2 Lecture critique des prévalences rapportées

Dans les comparaisons entre pays, districts ou études africaines, il est indispensable de considérer :

- Le type de test utilisé (TDR, microscopie, PCR),
- Le moment du prélèvement (CPN1, visites ultérieures, accouchement),
- Et l'intensité de transmission.

Les travaux IPD sur submicroscopiques et les revues MiP convergent pour indiquer que le "niveau" de prévalence observé peut varier fortement selon l'outil, même à exposition comparable [12, 18].

Conclusion du chapitre

Le diagnostic du paludisme pendant la grossesse repose principalement sur la microscopie et les TDR, mais ces outils présentent des limites importantes en raison de la fréquence des infections asymptomatiques et à faible densité parasitaire, ainsi que de la séquestration placentaire [18, 12].

Les méthodes moléculaires améliorent la détection et éclairent la charge "cachée", mais restent difficiles à déployer en routine [18, 12].

Ces éléments soutiennent la centralité de l'IPTp et l'intérêt grandissant de la CPN comme plateforme de surveillance (épidémiologique et potentiellement génomique) dans les systèmes africains [19, 28, 29, 31].

3.6 Prévention du paludisme pendant la grossesse

3.6.1 Le paquet préventif recommandé : ITN/MILDA et IPTp-SP

La prévention du paludisme pendant la grossesse repose sur un paquet intégré comprenant :

- L'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée (MILDA/ITN/LLIN),
- La chimio prévention par traitement préventif intermittent (IPTp) à la sulfadoxine–pyriméthamine (SP) dans les zones de transmission modérée à élever de *P. falciparum*,
- et le diagnostic et traitement précoces des épisodes cliniques [19].

Les MILDA constituent un pilier central et ont été identifiées comme l'un des principaux contributeurs aux progrès continentaux observés depuis 2000, en particulier dans les analyses du *Malaria Atlas Project* [27].

L'OMS recommande l'IPTp-SP à chaque contact ANC éligible à partir du 2^e trimestre, avec des doses espacées d'au moins un mois [19]. La logique est double :

- Prévenir/traiter des infections souvent asymptomatiques et parfois submicroscopiques [12, 18],
- Réduire le risque d'issues défavorables comme le faible poids de naissance [19, 26].

Des analyses multi-pays en Afrique suggèrent un bénéfice des stratégies de prévention (IPTp/MILDA) sur le faible poids de naissance et la mortalité néonatale [22].

3.6.2 La CPN comme plateforme de prévention : couverture, qualité et “opportunités manquées”

La CPN est le vecteur privilégié de délivrance de l'IPTp-SP et des messages/pratiques de prévention, ce qui fait de la qualité de l'ANC un déterminant majeur de l'efficacité réelle [19].

- **Contacts CPN (4 vs 8)** : une analyse multi-pays (2018–2023) montre que la couverture CPN8+ demeure faible et que le gain sur IPTp3+ reste limité [24].
- **Facteurs d'offre de soins** : disponibilité de SP, intégration de l'IPTp dans le circuit CPN, formation et supervision. Une étude multi-pays confirme que la “readiness” des services conditionne la couverture effective [15].
- **Indicateur OMS** : IPTp3+ parmi les femmes ayant eu ≥ 1 CPN, utile pour suivre les progrès et identifier les goulots d'étranglement [25].

3.6.3 Stratégies communautaires et innovations d'implémentation

Face aux limites de l'ANC seule, les stratégies communautaires visent à augmenter la couverture IPTp-SP et à réduire les opportunités manquées.

- **TIPTOP (4 pays africains)** : la délivrance communautaire a montré une augmentation de la couverture IPTp [16].

- **Synthèse Lancet Global Health** : implication des agents communautaires associée à une augmentation de la réception de doses (dont IPTp3+) sans diminution des visites CPN4+ [17].
- **Appui normatif OMS** : guide opérationnel pour l'offre communautaire de l'IPTp-SP [18].

3.6.4 Résistances et alternatives : SP, insecticides, et nouveaux schémas

- **Résistance à la SP** : analyses multi-sites montrent une diminution de la clairance parasitaire, mais un bénéfice persistant sur certaines issues comme le faible poids de naissance [26, 19].
- **Résistance aux insecticides** : menace sur l'efficacité des MILDA, nécessitant une vigilance accrue [27, 30].
- **Alternatives IPTp** : essai multicentrique (Kenya–Malawi–Tanzanie) sur dihydroartémisinine–pipéraquline (\pm azithromycine) comparée à la SP [20].
- **Rapports OMS récents** : rappellent que des populations vulnérables, dont les femmes enceintes, manquent encore de services de prévention/dépistage/traitement [30].

Conclusion du chapitre prévention

La prévention du MiP en Afrique subsaharienne repose sur un paquet éprouvé (MILDA + IPTp-SP via la CPN), mais son impact réel dépend de l'accès, de la régularité des contacts CPN et surtout de la qualité de l'offre (disponibilité SP, intégration IPTp-CPN, DOT, formation/supervision) [19, 15].

Les stratégies communautaires disposent désormais d'une base de preuves solide pour augmenter l'IPTp3+ et réduire les opportunités manquées [16–18].

Enfin, la résistance à la SP et aux insecticides impose de maintenir la performance des outils actuels tout en poursuivant l'évaluation d'alternatives comme le DP, dans une logique d'adaptation au contexte local et de renforcement des systèmes [20, 26, 27, 30].

3.7.4.4 Saisonnalité et infections “pré-grossesse”

En Afrique de l'Ouest, la saisonnalité est un déterminant clé. Une étude multicentrique (Ghana, Burkina Faso, Mali, Gambie) a suggéré que des infections acquises avant grossesse ou très précocement peuvent persister jusqu'au premier contact CPN, ce qui a des implications directes pour les issues et la prévention [27, 32].

Conclusion du chapitre des grandes preuves africaines

Dans l'ensemble des grandes preuves africaines, le MiP est solidement associé à des issues obstétricales et périnatales majeures, particulièrement PPN, prématurité, mortinaissance et

décès néonatal, avec un poids épidémiologique important confirmé par des méta-analyses de haut niveau [21, 22].

Les cohortes africaines (notamment en Afrique de l'Ouest) montrent que des issues sévères peuvent persister malgré la prévention, ce qui souligne l'importance du timing, de la qualité de délivrance et de l'attention aux groupes vulnérables (primigestes, adolescentes, femmes en contexte d'insécurité nutritionnelle) [13, 31, 35, 32].

3.8 Gaps / défis de mise en œuvre et cadre conceptuel (paludisme pendant la grossesse)

3.8.1 Gaps et défis de mise en œuvre : où se perd l'efficacité "réelle" des interventions ?

3.8.1.1 Le paradoxe "ANC élevée" vs "IPTp3+ faible"

Malgré l'existence d'un paquet préventif clair (ITN/LLIN + IPTp-SP via CPN), la couverture IPTp3+ reste souvent insuffisante, illustrant un décalage entre contacts CPN et l'offre effective [19, 25]. Ce décalage est bien documenté : dans les enquêtes multi-pays et districts du projet TIPTOP, une proportion importante de femmes ayant ≥ 4 visites CPN n'atteint pas IPTp3+, traduisant des opportunités manquées [17]. Au Nigeria, une analyse DHS (2018) rapporte une proportion importante de femmes avec ≥ 4 ANC mais < 3 doses d'IPTp-SP [36].

3.8.1.2 Augmenter les contacts ne suffit pas : limites de l'approche "CPN8+"

L'OMS recommande davantage de contacts CPN, mais l'évidence récente montre que passer de 4 à 8 contacts ne se traduit que marginalement par une augmentation d'IPTp3+ dans la plupart des pays, car l'élément limitant est souvent la capacité du système à délivrer la SP à chaque contact [24, 15].

3.8.1.3 Goulots d'étranglement côté "offre de soins"

Les déterminants "offre" incluent : disponibilité de SP, protocoles, intégration IPTp-CPN et formation/supervision. Une analyse multi-pays a montré que la disponibilité de SP et l'intégration au circuit ANC augmentent la probabilité de recevoir la dose [15]. Des enquêtes d'observation montrent aussi que des doses ne sont pas proposées malgré l'éligibilité, ou sont perdues lors des ruptures [37].

3.8.1.4 Goulots d'étranglement côté "demande / utilisation"

Le recours tardif à l'ANC, l'irrégularité des visites, les contraintes financières et la distance influencent l'accès. Les analyses multi-pays montrent que la CPN précoce augmente la probabilité d'atteindre IPTp3+ [34]. L'acceptabilité de la SP peut être affectée par des perceptions (effets indésirables, "médicament inutile si pas malade"), et par la confiance dans les acteurs. Une grande étude qualitative multi-pays (DRC/Madagascar/Mozambique/Nigeria) a identifié ces dimensions sociales comme déterminantes [35].

3.8.1.5 Défis transversaux : résistance et limites du diagnostic

Les menaces biologiques (résistance parasite à la SP, résistance insecticide) peuvent éroder les gains et exigent une adaptation continue [11, 27, 30]. Le diagnostic de routine (TDR/microscopie) manque de sensibilité pour les infections à faible densité, ce qui soutient la pertinence d'une prévention "indépendante du test" comme l'IPTp [12, 19].

3.8.2 Cadre conceptuel proposé : de la mise en œuvre à l'impact

3.8.2.1 La "cascade MiP"

Un cadre conceptuel utile est une cascade de couverture effective :

1. Grossesse exposée (transmission)
2. Accès / recours CPN (≥ 1 visite)
3. ANC précoce et continuité (≥ 4 contacts, idéalement davantage)
4. Éligibilité IPTp (≥ 13 SA, absence de contre-indication)
5. Offre correcte (SP disponible + prescription + DOT + documentation)
6. Achèvement IPTp3+ (espacement ≥ 1 mois, absence de rupture)
7. Réduction infection / paludisme placentaire
8. Réduction issues (FPN, prématurité, mortinaissance, mortalité néonatale)

Ce schéma reflète les éléments discutés dans les revues de référence et l'importance des opportunités manquées à chaque étape [19, 25].

3.8.2.2 Où se situent les pertes dans la cascade ?

- Étapes 2–3 : la CPN précoce augmente la probabilité d'atteindre IPTp3+ [34].
- Étapes 5–6 : la "readiness" (SP, intégration, formation) augmente la délivrance au point de service [15], mais les opportunités manquées restent élevées [17, 36].
- Étape 3 : CPN8+ n'améliore que faiblement IPTp3+ si l'offre n'est pas optimisée [24].
- Étape 8 : la prévention en conditions programmatiques est associée à des bénéfices sur FPN et mortalité néonatale [22], et le MiP est associé à la mortinaissance dans une méta-analyse majeure [21].

3.8.2.3 Modèle "multi-niveaux"

Le cadre conceptuel peut être structuré en quatre niveaux de déterminants :

- **Femme/ménage** : précocité CPN, adhésion, perceptions SP, autonomie [34, 35].
- **Prestataire** : connaissance du protocole, prescription, DOT, counseling [15, 37].
- **Système** : stocks SP, organisation ANC, supervision, intégration IPTp, données [15, 25].
- **Contexte transmission/biologique** : saisonnalité, résistance, infections submicroscopiques [12, 11, 27].

3.8.2.4. Tableau synthétique “étape → goulot → levier” (ultra-opérationnel)

Étape de la cascade	Goulot d'étranglement dominant	Leviers recommandés (preuve)
CPN précoce	Arrivée tardive / contraintes d'accès	Mobilisation communautaire, messages ciblés [34, 35]
Offre IPTp au point de service	SP indisponible, intégration faible, prestataires non formés	Readiness (SP + intégration + formation) [15, 37]
Achèvement IPTp3+	Opportunités manquées malgré ≥4 CPN	Suivi des <i>missed opportunities</i> + stratégies additionnelles [17, 36]
Impact sur issues	Infections submicroscopiques + résistance	Prévention indépendante du test (IPTp) + adaptation résistance [12, 11, 19]

Conclusion du chapitre défis

Les “gaps” de mise en œuvre du MiP en Afrique subsaharienne s’expliquent par des pertes à plusieurs niveaux de la cascade, notamment entre visites ANC et délivrance effective/complétion IPTp3+ [17, 24, 15, 36].

Le cadre conceptuel proposé (cascade + déterminants multi-niveaux) permet de lier de façon logique :

- (i) accès/continuité CPN,
- (ii) readiness et qualité de délivrance,
- (iii) complétion IPTp3+,
- (iv) infection/paludisme placentaire,
- (v) issues périnatales [21, 19, 22].

Conclusion des Généralités

Le paludisme pendant la grossesse (malaria in pregnancy, **MiP**) demeure un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne, en raison d’un contexte démographique qui maintient un nombre élevé de grossesses exposées et d’une transmission très hétérogène dans l’espace et le temps. Cette charge est d’autant plus difficile à appréhender qu’une part importante des infections pendant la grossesse est **asymptomatique et/ou submicroscopique**,

échappant fréquemment aux tests de routine (TDR/microscopie), ce qui influence les estimations de prévalence, la comparabilité des études et les stratégies de surveillance.

Sur le plan physiopathologique, la spécificité du MiP est dominée par la **séquestration placentaire** des hématies infectées, notamment médiée par l'adhérence VAR2CSA–CSA, induisant une **inflammation placentaire** et une **dysfonction des échanges materno-fœtaux**. Ces mécanismes expliquent la fréquence de l'**anémie maternelle** et, surtout, les complications fœtales et néonatales—faible poids de naissance, prématurité, mortinaissance confirmées par des synthèses de haut niveau. Les grandes cohortes africaines montrent par ailleurs que des issues sévères peuvent persister malgré la chimio prévention, soulignant l'importance du **timing** (exposition précoce, infections persistantes) et de la qualité de mise en œuvre des interventions.

La prévention du MiP repose sur un paquet éprouvé (MILD/ITN/LLIN, IPTp-SP, diagnostic/prise en charge), et l'OMS recommande l'IPTp-SP à chaque contact CPN éligible à partir du 2e trimestre. Toutefois, les données récentes documentent un **“CPN–IPTp gap”** persistant : l'augmentation des contacts prénatals (CPN8+) ne garantit pas une amélioration substantielle d'IPTp3+ lorsque les contraintes d'offre (disponibilité SP, intégration IPTp-CPN, formation/supervision) ne sont pas levées. Dans ce contexte, les approches communautaires (ASC/c-IPTp) disposent désormais d'une base de preuves solide pour réduire les opportunités manquées et améliorer la couverture, avec une faisabilité et une acceptabilité dépendantes des contextes sociaux et organisationnels.

Enfin, les défis contemporains résistance aux insecticides et à la SP, limites des tests rapides en grossesse imposent une stratégie adaptative combinant renforcement de la qualité des services, surveillance plus fine et exploration d'alternatives thérapeutiques (ex. dihydroartémisinine-pipéraquine) évaluées dans des essais de haut niveau.

En synthèse, ces généralités montrent que la réduction du fardeau du MiP en Afrique subsaharienne dépend moins de l'existence des outils déjà disponibles que de la capacité des systèmes de santé à : (i) assurer une délivrance effective et continue de l'IPTp-SP et des MILD, (ii) réduire les opportunités manquées tout au long de la cascade CPN→IPTp3+, (iii) intégrer des stratégies communautaires lorsque pertinent, et (iv) adapter les politiques à la résistance et aux limites diagnostiques.

Dans ce contexte africain marqué par une forte hétérogénéité, une prévalence importante d'infections silencieuses et un écart durable entre recommandations et couverture effective, l'évaluation opérationnelle de stratégies de renforcement de la CPN et de la prévention du MiP apparaît particulièrement pertinente.

4. MÉTHODOLOGIE

4.1 Cadre et lieu l'étude

Le district sanitaire de Kita, situé à environ 180 km au nord-ouest de Bamako, est délimité au nord par les cercles de Diéma et de Nioro, au sud par la République de Guinée, à l'est par les cercles de Kati et de Kolokani, et à l'ouest par les cercles de Bafoulabé et de Kéniéba. Selon la carte sanitaire de 2022, la population du district est estimée à 535 375 habitants. Les résidents de cette localité ont des habitudes socio-économiques similaires avec un revenu essentiellement basé sur l'agriculture. Les principales ethnies rencontrées sont les Malinkés, les Bambaras, les Peuls, les Sarakolés et les Bozos. Administrativement, la région de Kita comprend trois districts sanitaires : Kita, Séfeto et Sagabari. Le district de Kita compte à lui seul 40 CSCom, dont 3 urbains.

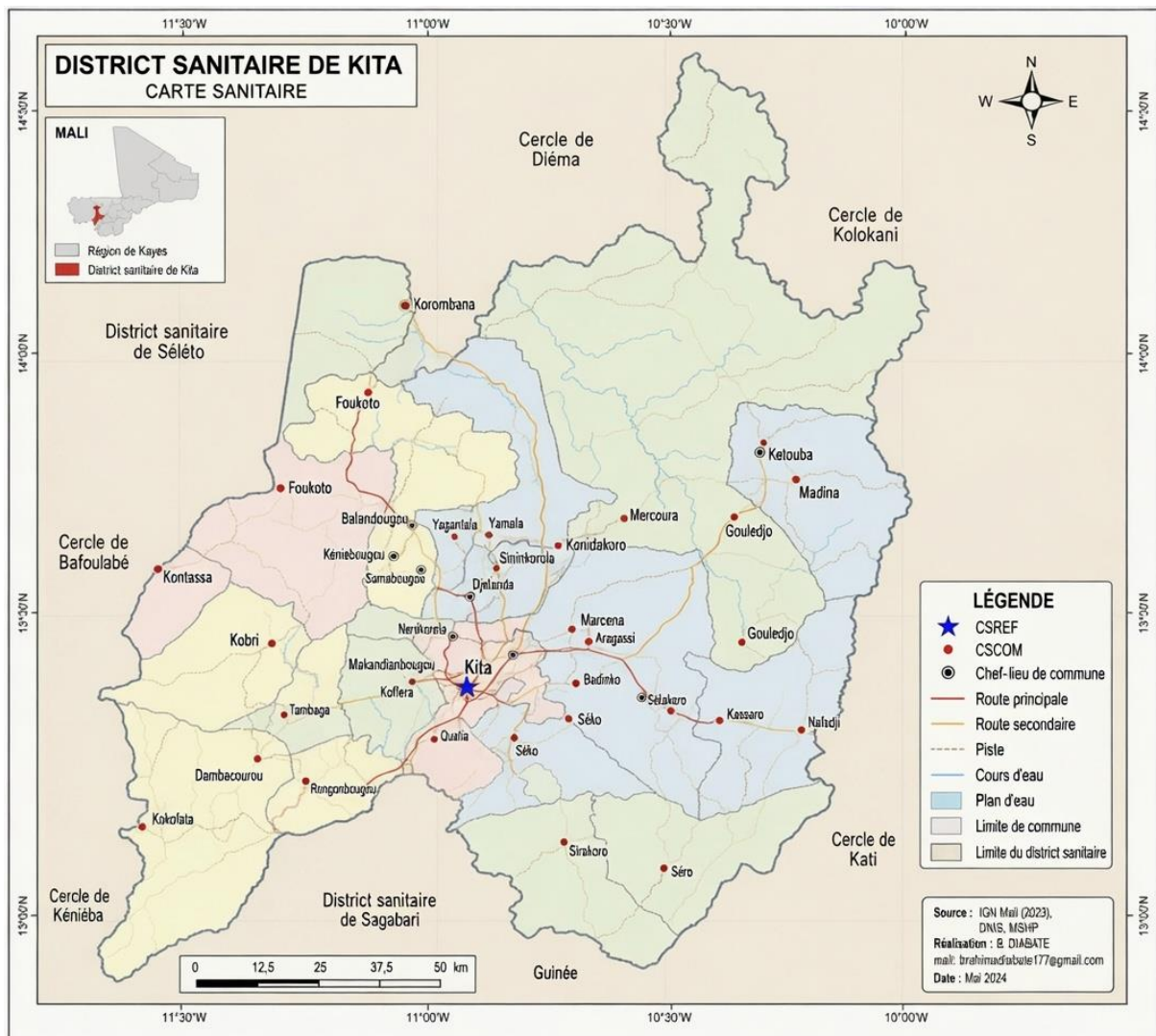


Figure 5: Carte sanitaire du district sanitaire de Kita

Le district sanitaire Kita est une zone de forte endémicité palustre, avec une transmission saisonnière marquée entre les mois de juin et septembre, période correspondant à la saison des pluies dans cette région soudano-sahélienne. L'espèce de Plasmodium prédominante est *P. falciparum*, connue pour sa sévérité, notamment chez la femme enceinte.

4.2 Type d'étude

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé par grappes (cluster randomized trial) interrompu, analysé selon un design quasi-expérimental avant-après avec groupes parallèles. Cela se justifie par le fait qu'il y a eu une randomisation initiale des 20 aires en deux bras (intervention et contrôle). Ensuite il y a eu une interruption du protocole après trois mois ; ce qui nous a amené à faire une analyse avant/après et calculer les RR, IC95 %, Chi².

Après une phase d'enquête de base, 20 aires avaient été tirés au hasard parmi les 37 opérationnelles du district. Les vingt CSCom sélectionnés (Darsalam, Makandiamougou, Krounikoto, Djidjan, Daféla, Mambiri, Toukoto, Sandiamougou, Badinko, Kassaro, Makono, Senko, Founia Moribougou, Kofèba, Tambaga, Bankassikoto, Bougaribaya, Fladougou Bangassi, Boudefo, Brénimba), ainsi que le CSRef de Kita, ont été choisis pour refléter la diversité géographique, économique et fonctionnelle du district. Tous les CSCom étaient approvisionnés en tests de diagnostic rapide (TDR), en MILD et en SP par le PNLP (programme national de lutte contre le paludisme) et certaines organisations partenaires, bien que des ruptures ponctuelles aient été signalées.

Seuls trois CSCom (Darsalam, Makandiamougou, Djidjan) ainsi que le CSRef disposaient des capacités techniques nécessaires à la réalisation de la goutte épaisse pour la confirmation microscopique du paludisme.

4.3 Période

La période d'étude s'étend du 1er janvier 2020 au 30 juin 2023, avec deux phases distinctes : Phase pré-intervention (1^{er} janvier 2020 – 30 juin 2022) et Phase interventionnelle (1^{er} juillet 2022 – 30 juin 2023), correspondant à la mise en œuvre partielle du modèle OMS des 8 contacts prénatals (CPN8+) pour une expérience positive de la grossesse. L'intervention a été conçue pour concerner 20 aires de santé réparties en 10 aires d'intervention et 10 aires contrôles. Après l'arrêt du financement, elle a été restreinte à 18 aires (9 aires d'intervention et 9 aires contrôles).

4.4 Population d'étude

L'étude a porté sur l'ensemble des femmes enceintes prises en charge dans les sites inclus dans le protocole de recherche. Il s'agissait de femmes enceintes de tous âges et de toutes parités, indépendamment de leur origine géographique, dès lors qu'elles bénéficiaient d'un suivi prénatal dans l'un des 20 CSCCom ou au CSRéf du district sanitaire de Kita.

4.5 Echantillonnage

4.5.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

a. Pour les CSCCom

- ❖ CSCCom appartenant au district de Kita
- ❖ CSCCom qui assurent le paquet complet des soins prénatals avec 8 contacts (en conformité avec les politiques & protocoles nationaux).
- ❖ CSCCom fonctionnels pour assurer les soins prénatals (en conformité avec les politiques, normes & procédures en vigueur au Mali).

b. Pour les femmes enceintes

Les femmes enceintes qui consultent ou accouchent dans les CSCCom retenus.

4.5.2 Critères de non-inclusion

a. Pour les CSCCom :

- ❖ CSCCom qui n'appartiennent pas au district de Kita
- ❖ CSCCom qui n'assurent pas le paquet complet des soins prénatals avec 8 contacts (en conformité avec les politiques & protocoles nationaux).
- ❖ CSCCom des aires non fonctionnelles.

b. Pour les femmes enceintes

- ❖ Les femmes enceintes venant d'aires n'appartenant pas au district sanitaire de Kita
- ❖ Les femmes qui ont des antécédents d'allergie à la sulfadoxine-pyriméthamine (SP).

4.5.3 Taille et méthode d'échantillonnage

Nous avons calculé la taille minimum de l'échantillon en utilisant la proportion de femmes ayant accouché au cours des 6 derniers mois et ayant reçu au moins 3 doses de TPIg-SP par le biais du bras standard ou du bras d'intervention. En supposant une prévalence de base de 3 doses de couverture TPIg-SP de 28% [4], 10 grappes par bras avec 118 femmes échantillonnées par grappe seront nécessaires pour détecter une augmentation d'au moins 40% ou plus de la proportion des femmes avec au moins 3 doses de TPIg-SP dans le groupe d'intervention, avec 90% de puissance, 5% de risque alpha, un coefficient de corrélation intra-cluster (ICC) de 5%

et 5% de critère principal manquant. Un nombre total de 2 350 femmes (1 175 par bras) seront incluses. Le même nombre de femmes sera inclus aussi bien à l'enquête de base qu'à l'enquête finale

L'essai a porté sur vingt CSCom répartis aléatoirement en deux groupes : dix aires d'intervention et dix aires contrôle. Les aires d'intervention ont bénéficié d'un renforcement du modèle de consultation prénatale (CPN_8Contacts) accompagné d'une mobilisation communautaire et d'un appui au renforcement des capacités du personnel de santé. Les aires de contrôle, quant à elles, ont uniquement appliqué le modèle standard de CPN_8Contacts, conformément aux recommandations de l'OMS.

4.6. Déroulement de l'étude

Le déroulement opérationnel de l'étude a été structuré en (i) préparation, (ii) lancement, (iii) renforcement des capacités, et (iv) supervision formative. La figure N°14 ci-dessous présente une synthèse.

La phase préparatoire (pré-intervention) a d'abord combiné des formations et enquêtes de base, incluant un volet anthropologique conduit par le département de socio-anthropologie de la Faculté des Sciences et des Techniques (FAST), afin de documenter le contexte et d'outiller les équipes avant la mise en route. Cette enquête de base comprenait également une enquête de ménage pour évaluer la couverture en TPIg et ses déterminants, un questionnaire d'observation de l'offre des soins dans les structures et un questionnaire de satisfaction des usagères. La phase pré-intervention couvrant la période de janvier 2020 à juin 2022, a été documentée aussi par une collecte et une saisie rétrospective des données extraites des registres de maternité des structures sanitaires sélectionnées. Ces données concernaient les CPN, les accouchements, les soins obstétricaux néonataux d'urgence (SONU) ainsi que les soins post-avortement. Elles ont été collectées dans 20 CSCom et au CSRéf du district sanitaire de Kita.

Le lancement du projet a ensuite été suivi du démarrage de l'intervention. Parmi les activités clés, il y avait la sensibilisation et l'information des acteurs impliqués, avec une composante de mobilisation communautaire. Cette activité d'engagement et de mobilisation des acteurs communautaires était sous la responsabilité de l'ONG AMCP-SP (alliance médicale contre le paludisme, santé population). Dans cette optique, les ASC (agent de santé communautaire) ont joué un rôle fondamental dans le suivi des femmes enceintes. En coordination avec les directeurs techniques (DTC) des CSCom et les responsables des maternités, les ASC ont identifié les femmes ayant effectué leur première CPN. Une liste nominative a été établie, comprenant les noms, adresses et contacts téléphoniques, et transmise aux relais

communautaires, membres des Groupes d'Action Communautaire (GAC), ainsi qu'aux groupements de femmes/association de femmes (GF/AF).

Grâce à cette organisation, les ASC ont assuré le suivi actif des femmes, en effectuant des visites à domicile et en utilisant les appels téléphoniques pour rappeler les dates des CPN suivantes. Ils ont aussi documenté les absences ou retards et relancé les femmes concernées. Cette stratégie de rappel structuré a été essentielle pour atteindre l'objectif des huit contacts prénatals.

Les animateurs communautaires (AC), placés sous la coordination de l'AMCP-SP, ont été les facilitateurs de l'approche communautaire. Ils ont encadré les ASC, les relais, les GAC, et les GF/AF, et ont assuré la formation, la supervision et la motivation des équipes locales. Les AC ont aussi recensé les accoucheuses traditionnelles et les belles-mères influentes dans les communautés, et ont organisé des sessions de sensibilisation à leur intention, les encourageant à promouvoir les consultations prénatales et les accouchements dans les structures de santé.

Les GAC, composés de leaders communautaires et d'acteurs locaux, ont renforcé la portée des activités de sensibilisation. Ils ont mené des actions ciblées auprès des chefs de ménages, dont le pouvoir décisionnel est déterminant, en les impliquant activement dans l'adhésion au modèle CPN_8Contacts. Cette mobilisation a permis d'ancrer les bonnes pratiques au sein des communautés et d'améliorer l'acceptabilité des soins formels.

Ainsi, la collaboration étroite entre les structures sanitaires et les acteurs communautaires ASC, AC, GAC, relais, GF/AF, a constitué un levier fondamental dans l'atteinte des objectifs de cette intervention, assurant un suivi rapproché, une forte sensibilisation, et une meilleure adhésion des femmes aux services prénatals renforcés.

Sur le plan du renforcement des capacités, des formations initiales ont été réalisées au profit des **prestataires de CPN** notamment le module de l'OMS consacré à l'offre des soins anténals pour une expérience positive de la grossesse. Cet atelier a été réalisé selon les orientations l'OMS. Il met l'accent sur la réalisation d'au moins huit consultations prénatales pendant la grossesse. La lutte contre le paludisme est un des éléments clés abordés avec l'administration mensuelle du TPIg-SP à partir du deuxième trimestre (au moins trois doses), la distribution gratuite de MILD et la prise en charge prompte des cas confirmés de paludisme ; ainsi que la supplémentation en fer et acide folique (FAF). Ce modèle vise à prévenir efficacement le paludisme gestationnel et à améliorer les résultats maternels et néonataux dans les zones de forte transmission. Cet atelier a été complété par d'autres plus techniques, notamment la formation à l'utilisation des échographes, l'examen du placenta et la mesure de l'hémoglobine (Hemocue). Ces activités de renforcement des capacités étaient sous la responsabilité de la Société Malienne de Gynécologie – Obstétrique (SOMAGO), du Parasites & Microbes Research and Training

Center de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (PMRTC / FMOS) et la Sous-Direction de la Santé de la Reproduction (SDSR) – Office National de la Santé de la Reproduction.

Enfin, la qualité de la mise en œuvre a été soutenue par des supervisions formatives régulières des ASC et des prestataires de CPN, ainsi que par une formation relative au prélèvement placentaire dans le cadre du suivi paludisme-grossesse.

Les renforcements de capacité ont concerné et les aires d'intervention et les aires contrôle, tandis que la mobilisation communautaire et les supervisions formatives étaient réalisées uniquement dans les aires d'intervention.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Phase pré-intervention

Jan. 2020 - Juin 2022



Collecte rétrospective de données

Consultations prénatales

Accouchements

SONU et soins post-avortement

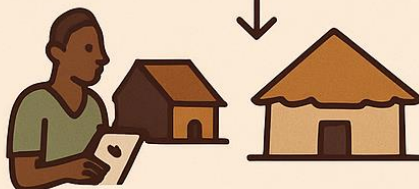


Phase d'intervention

Juil. 2022 - Juin 2023



Mise en œuvre du modèle CPN_8Contacts



Rôle des ASC

Recueil des références des femmes ayant réalisé un 1^{er} contact

Rappel des dates de consultations à venir



Figure 6: Déroulement de l'étude et rôle des acteurs communautaires dans la mise en œuvre du modèle CPN_8Contacts.

AMCP-SP : Alliance Médicale Contre le Paludisme - Santé Population ; **AC** : Animateurs Communautaires, coordinateurs des interventions sur le terrain ; **ASC** : Agents de Santé Communautaire, en première ligne pour l'identification et le suivi des femmes enceintes ; **Relais communautaires & GAC** : Acteurs relais de proximité

pour la sensibilisation sociale et le rappel ; **GF/AF** : Groupements de femmes / associations féminines impliquées dans la dynamique communautaire.

4.6.1. Collecte des données

Pour cette étude avant / après intervention, les données ont été collectées à partir des registres de CPN, des registres d'accouchement, des registres SONU, registres des soins après avortement.

Les données issues de ces sources ont été collectées de manière numérique à l'aide des applications ODK Collect v.2024.2.1 et KoBoCollect, installées sur des tablettes Samsung. Cette méthode a permis une saisie directe sur le terrain, réduisant les erreurs de transcription et facilitant la centralisation des données.

Concernant le diagnostic du paludisme gestationnel, deux méthodes ont été utilisées : le TDR, disponible dans tous les CSCom, et la GE (microscopie), pratiquée uniquement dans trois CSCom (Darsalam, Makandiamougou, Djidjan) ainsi qu'au CSRéf. Les cas douteux ou graves ont systématiquement été confirmés par microscopie. Pendant toute la période d'étude, le TDR était systématique et gratuit dans les structures publiques du district sanitaire de Kita.

Un suivi rigoureux des intrants a été intégré dans la collecte, notamment pour documenter la disponibilité des MILD, de la SP et des TDR dans les structures de santé. Les périodes de rupture de stock ont été consignées afin d'évaluer leur impact potentiel sur l'accès au diagnostic et à la prévention du paludisme pendant la grossesse.

4.6.2. Variables d'étude

L'étude a pris en compte un ensemble de variables quantitatives et qualitatives, regroupées selon leur nature et leur importance analytique, afin d'évaluer les déterminants du paludisme gestationnel et les effets des interventions mises en œuvre dans les aires d'étude.

Les variables principales portaient sur les indicateurs directement liés à la prévention et au contrôle du paludisme pendant la grossesse. Il s'agissait notamment de :

- la fréquence des cas de paludisme diagnostiqués pendant la grossesse (par TDR et/ou GE),
- le recours aux soins (consultations prénatales et traitement reçu),
- la couverture de la TPI-SP,
- et l'utilisation effective des MILD.

Les variables secondaires exploraient les effets du paludisme et des interventions préventives sur les issues de grossesse. Elles incluaient:

- la fréquence des CPN (nombre total de CPN),
- et l'anémie maternelle (selon les valeurs d'hémoglobine, si disponibles).

À cela s'ajoutaient des variables quantitatives comme l'âge maternel (en années), la gestité, la parité, le nombre d'avortements, ainsi que le nombre de doses de SP reçues.

Enfin, les variables qualitatives le statut matrimonial, la supplémentation en fer (oui/non), la réception de MILD (oui/non), le résultat du TDR et celui de la goutte épaisse (positif/négatif).

4.6.3. Analyse des données

Après consolidation de la base (extraction des registres CPN, accouchement, SONU et soins post-avortement), les analyses ont été réalisées sous SPSS v22 et Stata v9. Une valeur de $p < 0,05$ (bilatérale) a été considérée comme statistiquement significative.

1) Définition des unités d'analyse et des indicateurs

Trois niveaux d'analyse ont été considérés selon la question étudiée :

- (i) niveau grossesse (femme) : prévalence cumulée (≥ 1 épisode durant la grossesse) ;
- (ii) niveau visite CPN : taux de positivité par visite (**TPR CPN**) ;
- (iii) niveau agrégé par femme-mois et femme-période pour certaines analyses temporelles comparatives.

Le paludisme biologique a été défini par un TDR positif et/ou une goutte épaisse positive (selon disponibilité), avec confirmation microscopique privilégiée pour les cas graves/douteux dans les sites disposant de la GE.

2) Analyses descriptives

Les variables qualitatives ont été décrites par effectifs et pourcentages ; les estimations de proportions (prévalences, TPR) ont été accompagnées d'IC95% calculés par la méthode de Wilson.

Pour la comparaison descriptive de proportions entre groupes (ex. avant vs pendant ; intervention vs contrôle), les tests du χ^2 de Pearson ont été utilisés ; en cas de faibles effectifs attendus, un test exact de **Fisher** a été privilégié (notamment pour des évènements rares tels que l'HPPI).

3) Facteurs associés au paludisme pendant la grossesse (tableaux univarié et multivarié)

Pour l'étude des facteurs associés au paludisme (issue binaire : test paludisme positif), une approche en deux temps a été appliquée :

- Analyse univariée : estimation d'OR bruts par régression (logistique), avec erreurs standards robustes et corrélation intra-femme prise en compte par clustering sur l'identifiant femme (Survey_id), conformément à la présentation de vos OR bruts.
- Analyse multivariée principale : estimation des risques relatifs ajustés (aRR) par régression de Poisson modifiée (lien log) avec variance robuste, incluant simultanément les

covariables : âge, gestité, parité, trimestre, résidence, saison et année ; les erreurs standards ont été robustes et clusterisées par femme (Survey_id).

4) Saisonnalité et analyses exploratoires (spatial et périodes biologiques)

La saisonnalité a été décrite par courbes mensuelles. Pour l'hétérogénéité inter-aire, des funnel plots ont été construits à partir de la prévalence observée par aire et période biologique, avec limites binomiales à 95% et version ajustée pour surdispersion.

La variation selon la période de la gravido-puerpéralité (T1, T2, T3, postpartum) a été explorée par une approche cosinor-like, visant principalement une description lissée non linéaire (interprétation exploratoire).

5) Effet de la dose de SP sur le paludisme (niveau visite)

L'association entre la dose d'IPTp-SP (0 ; 1-2 ; ≥ 3) et le paludisme détecté en CPN a été analysée au **niveau visite**, en tenant compte du caractère répété des visites au sein d'une même grossesse :

- Modèle principal : GEE de Poisson (lien log) fournissant des **RR ajustés**, avec structure de corrélation échangeable ;
- Ajustement sur : parité, âge gestationnel à la 1^{re} CPN, trimestre de visite, aire d'étude, période, charge de suivi (nombre de visites antérieures) et autres Co variables spécifiées
- Test d'interaction : un **test de Wald** (z/Wald) a été utilisé pour évaluer l'interaction SP \times période ;
- **Test de tendance** : un test de tendance a été réalisé en modélisant la dose comme un score ordinal (0-1-2), avec estimation de β , z et p-value.

6) Impact de l'intervention (Différence-en-différences)

L'effet du paquet "CPN expérience positive" sur le paludisme a été estimé par une approche différence-en-différences (DiD) :

- **Descriptif brut** : calcul des différences absolues (points de pourcentage) entre périodes et bras ; comparaison des proportions par χ^2 lorsque pertinent.
- **Analyse principale ajustée** : modèle **GEE de Poisson (lien log)** au **niveau visite**, incluant *aire* (intervention vs contrôle), *période* (avant vs pendant) et leur **interaction (effet DiD)** ; les résultats sont présentés en **RRDiD**, avec IC95% et p-values issues des **tests de Wald (z)**.

Les critères secondaires (anémie, PPN, prématurité, MFIU, HPPI) ont été analysés dans le même cadre DiD (GEE Poisson), avec interprétation prudente pour les événements rares (ex. HPPI) en raison de la largeur attendue des IC.

4.7. Considérations éthiques

Le protocole de recherche a été soumis pour validation et approuvé par le Comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) (N°2021/134/CE/USTTB), conformément aux normes nationales et internationales en matière de recherche biomédicale impliquant des êtres humains.

Avant toute participation à l'enquête de ménage, un consentement éclairé, libre et écrit a été systématiquement recueilli auprès de chaque femme participante ou de son tuteur légal et l'anonymat des données a été rigoureusement préservé par l'utilisation d'identifiants codés.

4.8. Définitions opératoires

Dans le cadre de cette étude, plusieurs concepts clés ont été définis de manière opérationnelle pour garantir la rigueur de l'analyse.

Le paludisme gestationnel est défini comme la présence de *Plasmodium falciparum* détectée par un TDR positif et/ou une goutte épaisse positive dans le sang périphérique au cours de la grossesse.

La gestité représente le nombre total de grossesses d'une femme, tandis que la parité désigne le nombre d'accouchements, quelle que soit l'issue de la grossesse. Ainsi, une femme est dite primigeste si elle en est à sa première grossesse, paucigeste lorsqu'elle en est à sa deuxième ou troisième, multigeste entre la quatrième et la sixième grossesse, et grande multigeste à partir de la septième. En parallèle, une femme est nullipare si elle n'a jamais accouché, primipare après un premier accouchement, paucipare après deux ou trois accouchements, multipare entre quatre et six accouchements, et grande multipare au-delà de sept accouchements.

L'asphyxie fœtale est définie comme la présence d'une anomalie du rythme cardiaque fœtal détectée associée à un liquide amniotique méconial, elle traduit un état de détresse intra-utérine.

La MFIU correspond à un décès fœtal survenu après 22 semaines d'aménorrhée, confirmé par l'absence de mouvements fœtaux ou d'activité cardiaque à l'échographie. Enfin, un PPN est défini par un poids inférieur à 2 500 grammes mesuré dans les 24 heures suivant la naissance.

Le paludisme grave a été défini selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme la présence d'une parasitémie asexuée à *Plasmodium falciparum* associée à au moins un signe de gravité, en l'absence d'une autre cause identifiée. Les critères retenus étaient : (i) altération de la conscience (score de Glasgow <11 chez l'adulte) ; (ii) prostration (incapacité à s'asseoir, se tenir debout ou marcher sans aide) ; (iii) convulsions multiples (>2 épisodes/24 h)

; (iv) acidose (déficit de base >8 mEq/L, ou bicarbonate <15 mmol/L, ou lactate veineux ≥ 5 mmol/L ; se manifestant souvent par une détresse respiratoire) ; (v) hypoglycémie (glycémie $<2,2$ mmol/L [<40 mg/dl]) ; (vi) anémie palustre sévère (Hb <7 g/dl ou Ht $<20\%$ chez l'adulte, avec densité parasitaire $>10\ 000/\mu\text{L}$) ; (vii) insuffisance rénale (créatinine >265 $\mu\text{mol/L}$ [3 mg/dl] ou urée >20 mmol/L) ; (viii) ictère (bilirubine >50 $\mu\text{mol/L}$ [3 mg/dl] avec densité parasitaire $>100\ 000/\mu\text{L}$) ; (ix) œdème pulmonaire (confirmé radiologiquement ou SpO₂ $<92\%$ à l'air ambiant avec FR $>30/\text{min}$) ; (x) saignement significatif ; (xi) choc (temps de recoloration capillaire ≥ 3 s ou gradient thermique du membre, avec ou sans hypotension) ; (xii) hyperparasitémie (parasitémie $>10\%$). Compte tenu du plateau technique, pour la définition du paludisme grave dans ce travail, nous uniquement utilisé les critères cliniques; le taux d'hémoglobine / hématocrite et les cas ayant nécessité une hospitalisation pour traitement parentéral.

5. RESULTATS

5.1. Fréquence du paludisme pendant la grossesse (Kita, 01/2020–06/2023)

5.1.1. Charge globale (niveau grossesse et niveau visite)

Sur **29 556 grossesses** enregistrées, 12 729 femmes ont présenté au moins un épisode de paludisme au cours de la grossesse, soit une prévalence cumulée de 43,1% (IC95% **42,5–43,6**). Au niveau des consultations, sur 74 163 visites de CPN, 30 576 diagnostics de paludisme ont été posés, correspondant à un taux de positivité par visite (**TPR CPN**) de **41,2%** (IC95% **40,9–41,6**).

5.1.2. Évolution temporelle : année et saisonnalité (lecture prudente)

a) Variation annuelle (niveau “grossesse”)

Les effectifs annuels de grossesses et de cas variaient selon l’année (par exemple, davantage de gestantes enregistrées en 2020 et moins en 2021). La prévalence annuelle rapportée était de **40,4%** en 2020, **31,8%** en 2021, **40,1%** en 2022 et **51,9%** en 2023 (figure 7 ci-dessous).

Il convient toutefois d’interpréter l’année **2023** avec prudence car elle couvre uniquement les 6 premiers mois d’activité.

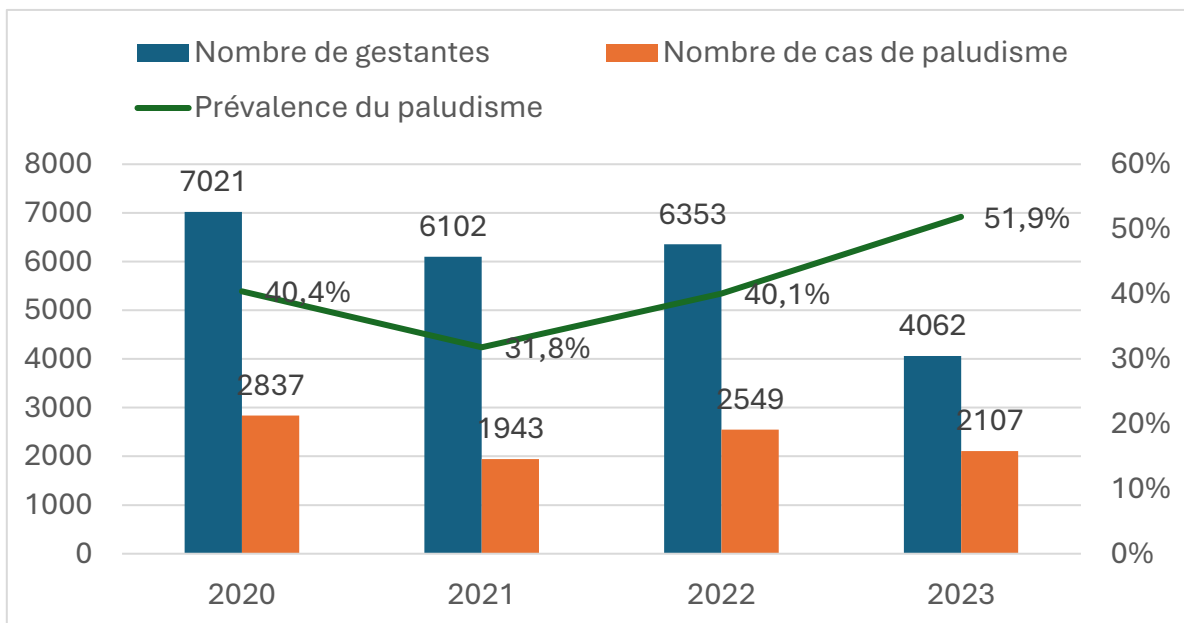


Figure 7:Prévalence du paludisme pendant la grossesse par année dans le district sanitaire de Kita entre 2020 et 2023

b) Saisonnalité (toutes années confondues, niveau “visite”)

La courbe de saisonnalité (figure 8 ci-dessous) montre une positivité plus faible en saison **sèche** (minimum autour de **février ~25,5%**) et une augmentation marquée à partir de mai juin, avec

un pic net entre juillet et octobre (mois les plus élevés : août **59,1%**, septembre **57,1%**, octobre **56,6%**, juillet **56,3%**).

Dans une comparaison simplifiée “pluies (mai–octobre)” versus “mois secs (novembre–avril)”, et après ajustement sur l’année, la saison pluvieuse était associée à une probabilité plus élevée de test positif (OR **1,88** ; IC95% **1,81–1,94**).

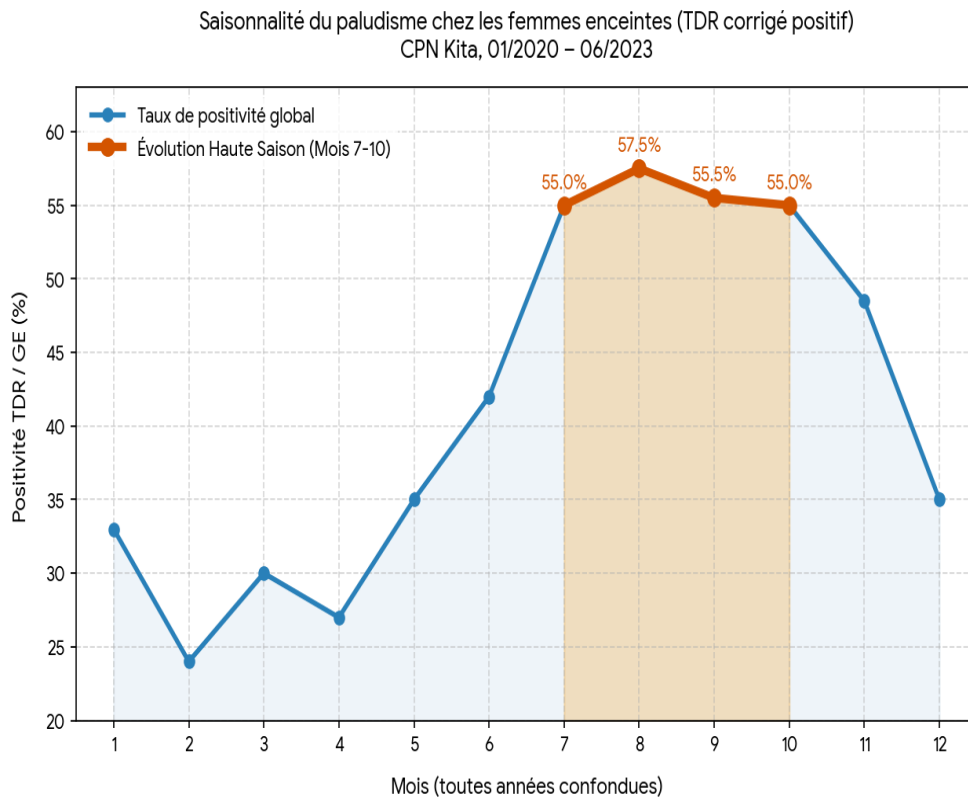


Figure 8: Courbe de saisonnalité (toutes années confondues) du paludisme (TDR ou goutte épaisse positive) chez les femmes enceintes lors des CPN dans le district sanitaire de Kita entre le 01er janvier 2020 et le 30 juin 2023.

c) Tendances mensuelles par bras (intervention vs contrôle)

L’analyse descriptive par mois (définition : proportion de femmes vues au moins une fois dans le mois avec ≥ 1 TDR/GE positif corrigé) suggère une **baisse globale après le 1er juillet 2022** (début de l’intervention). L’analyse d’interaction aire de santé \times période, ajustée sur le temps, l’aire de santé, la période, la saisonnalité et la corrélation intra-femme, retrouve une réduction significative dans les aires d’intervention par rapport aux contrôles (OR DiD $\approx 0,77$ [0,71–0,83] en femme-mois ; **0,79** [0,71–0,88] en femme-période).

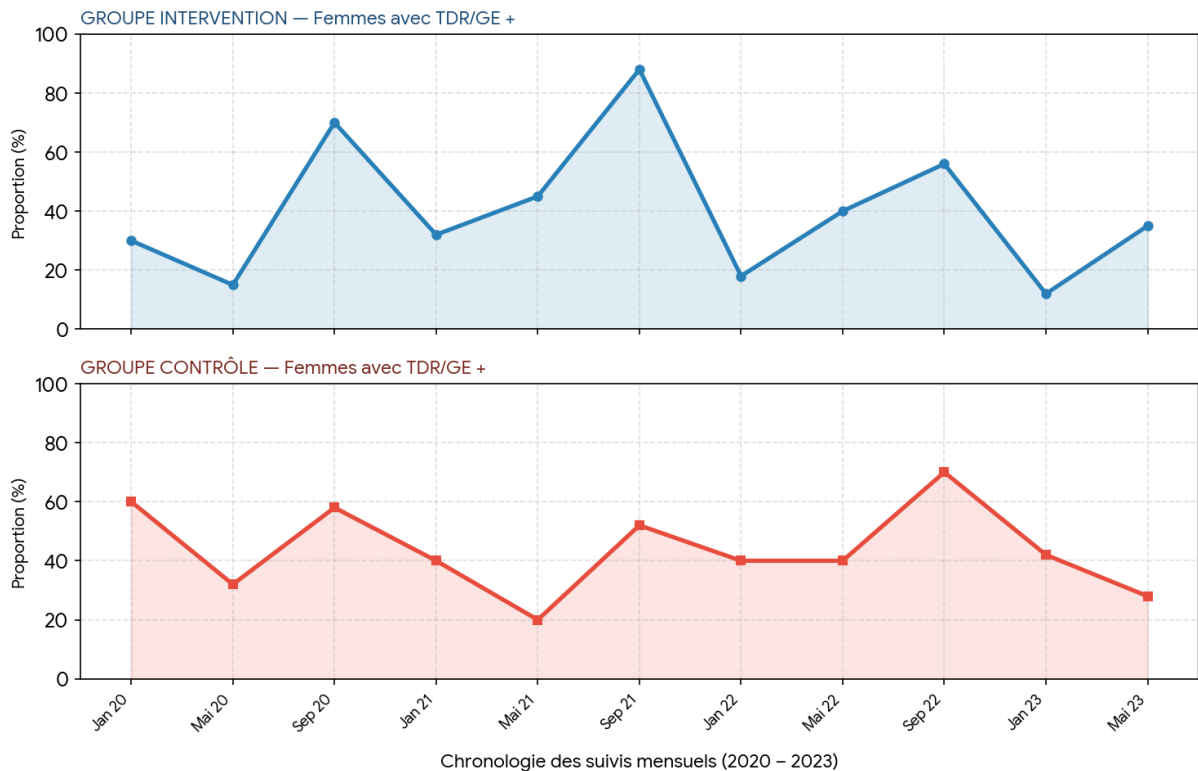


Figure 9: Tendances mensuelles du paludisme biologique par femme (TDR/GE positif) selon l'aire de santé d'étude, Kita, janvier 2020 – juin 2023

Cette figure illustre l'évolution mensuelle de la proportion de femmes présentant au moins un test de diagnostic rapide (TDR) ou une goutte épaisse (GE) positif(ve) lors d'une consultation prénatale, comparant les aires d'intervention et les aires contrôles. Le paludisme est défini par un TDR/GE corrigé positif. Chaque point correspond à la proportion de femmes vues au moins une fois dans le mois ayant eu un test positif durant ce mois. La ligne verticale marque le début de la phase d'intervention (1er juillet 2022).

5.1.3. Variabilité spatiale et périodes biologiques de vulnérabilité

5.1.3.1. Hétérogénéité inter-aires

Il ressort de la figure 10 que la distribution spatiale n'était pas homogène. On remarque que 8 aires d'intervention sur 10 ont une fréquence moins de 40% contre 3 aires contrôle sur 10. Une simple comparaison de moyennes à la fin de l'étude aurait été biaisée. L'utilisation du modèle en Différence en Différences était donc indispensable pour gommer ces écarts de base et capturer le véritable effet de l'intervention.

Fréquence du paludisme pendant la grossesse par Aire de Santé (TDR/GE +)

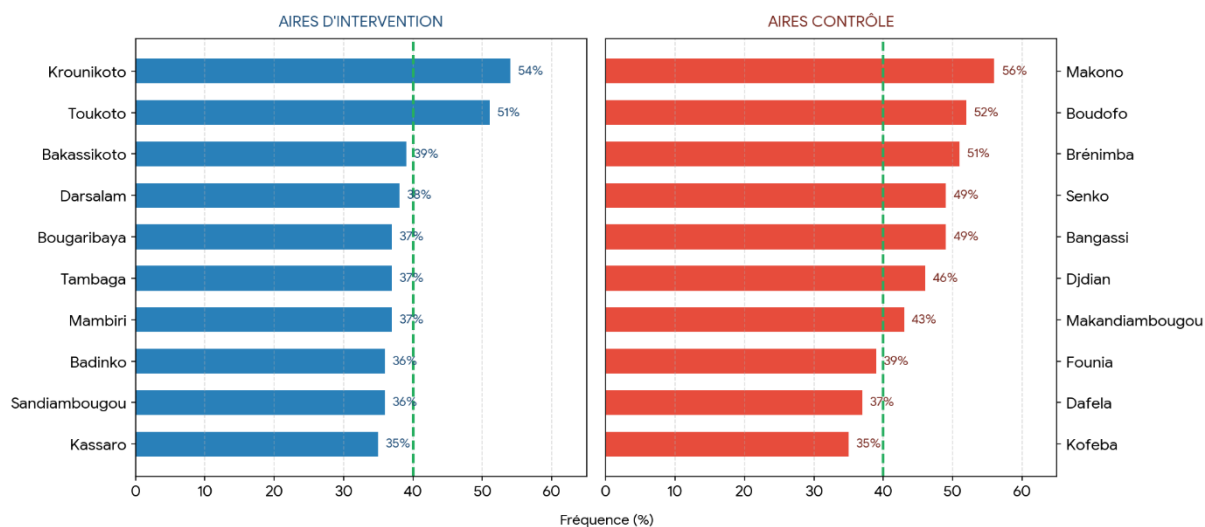
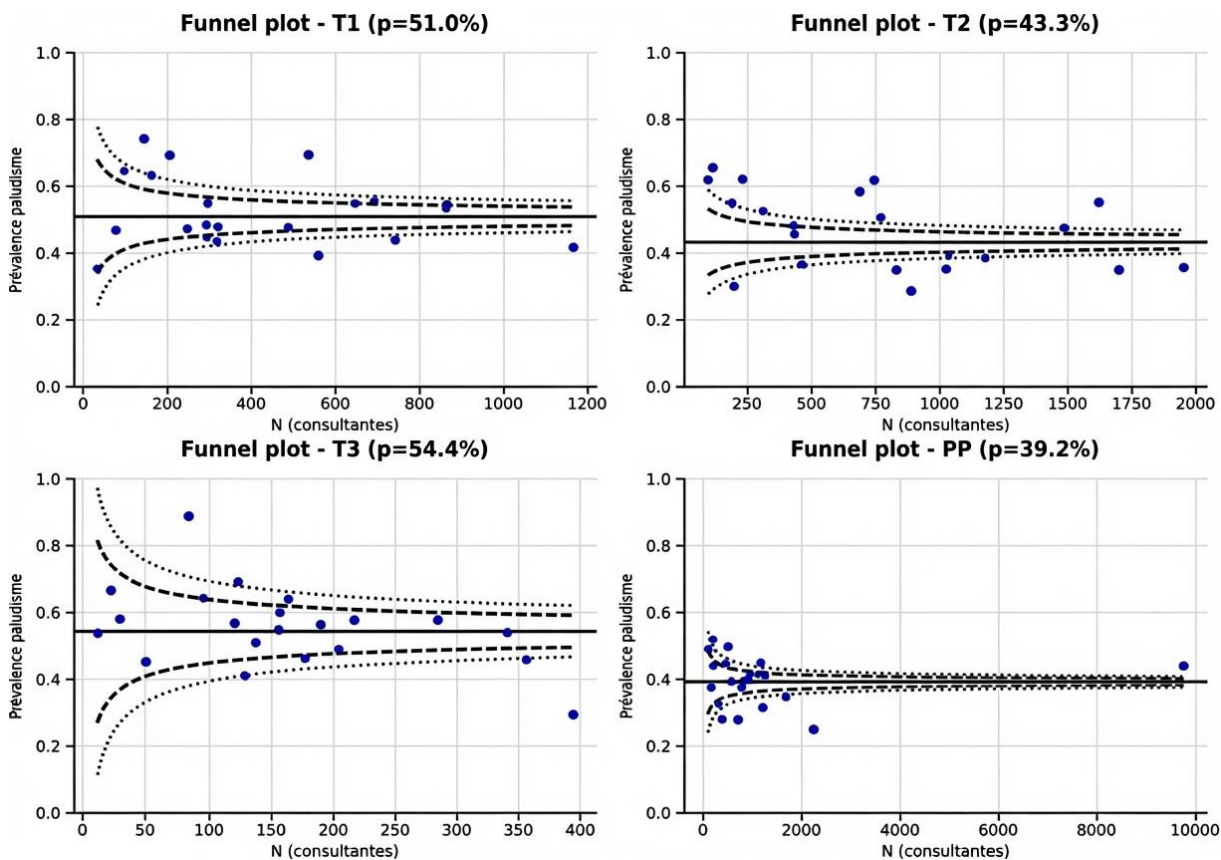


Figure 10:Fréquence du paludisme selon les aires de santé.

Les *funnel plots* (bruts puis ajustés pour surdispersion, Figure 11) confirment une variabilité inter-aires importante ; après prise en compte d'une surdispersion, une partie des écarts extrêmes devient compatible avec une hétérogénéité structurelle entre aires (contexte, intensité de transmission, pratiques diagnostiques).



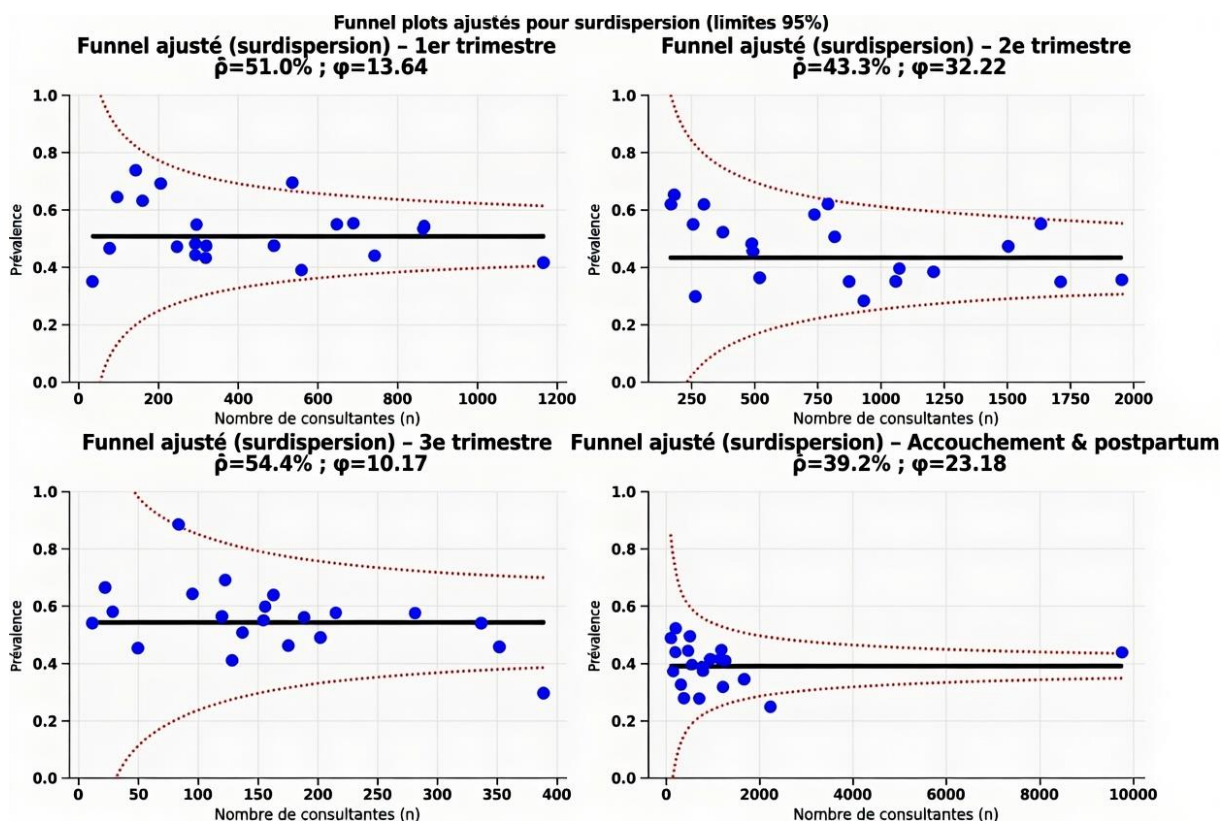


Figure 11: Funnel plots de la prévalence du paludisme selon les aires et la période de la gravidité-puerpéralité

5.1.3.2. Variation selon la période de la grossesse (lecture descriptive)

L'approche exploratoire "cosinor-like" (figure N°12) suggère un profil non linéaire selon la progression biologique : prévalences élevées au 1^{er} trimestre, plus basses au 2^{ème}, puis à **nouveau élevées au 3^{ème}**, avec une baisse en postpartum, évoquant un profil possiblement bimodal (pics T1 et T3).

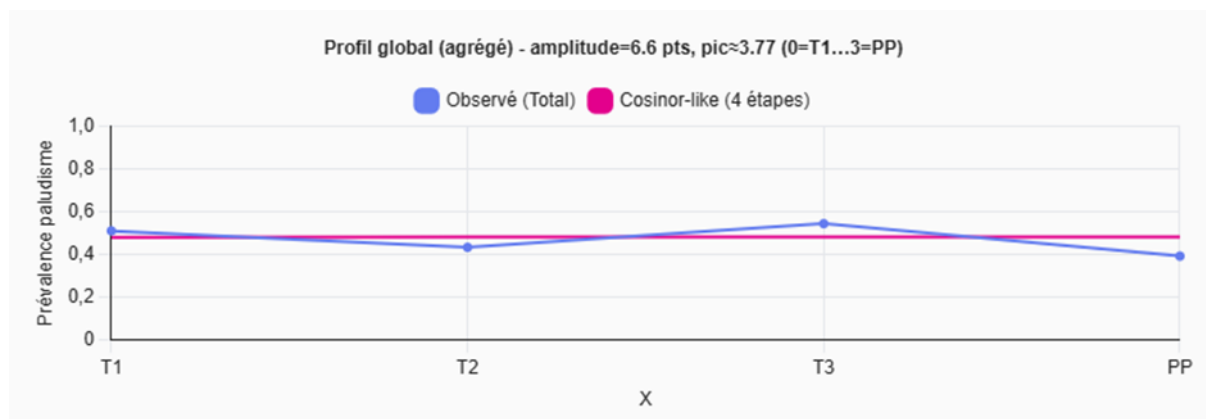


Figure 12: Représentation cosinor-like de l'évolution de la prévalence du paludisme selon les périodes biologiques de la gravidité-puerpéralité.

5.1.4. Prévalence selon caractéristiques sociodémographiques et obstétricales

Les prévalences variaient selon l'âge : <20 ans (46,0%) et les classes d'âge plus élevées présentaient des niveaux plus importants que les **20–34 ans** (35,7%). La prévalence variait également selon la parité, avec un profil non monotone (par exemple, 52,1% chez les paucipares vs 33,2% chez les multipares), suggérant l'influence conjointe d'autres facteurs (calendrier de CPN, exposition saisonnière, etc.). Enfin, parmi les femmes admises pour accouchement, l'absence totale de CPN était associée à une prévalence très élevée (81,2%), comparativement à celles ayant réalisé au moins une CPN (36,4%).

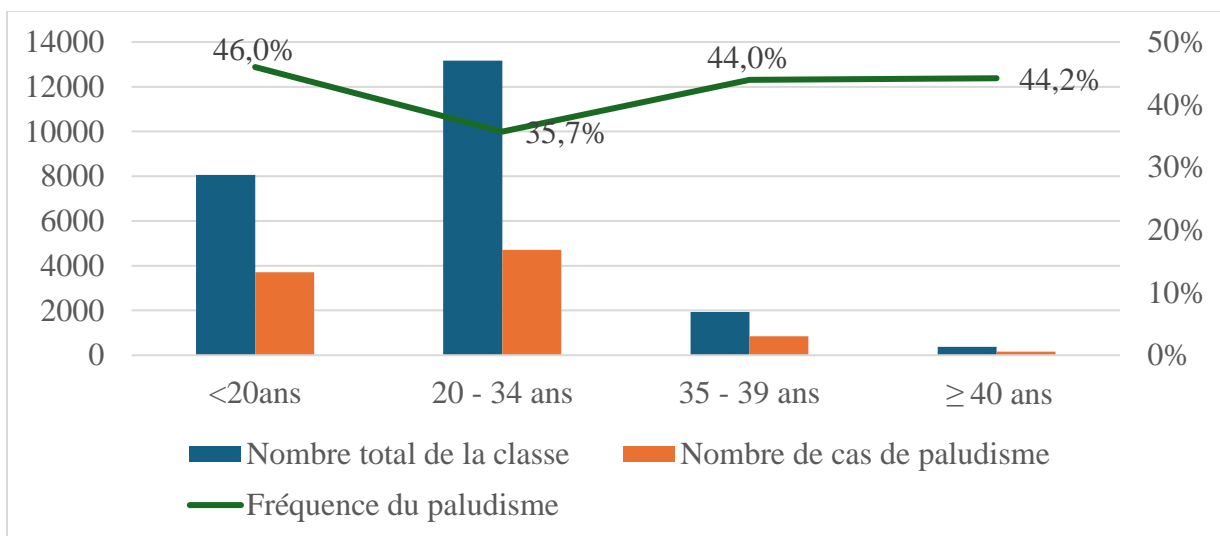


Figure 13:Fréquence du paludisme pendant la grossesse selon les tranches d'âge

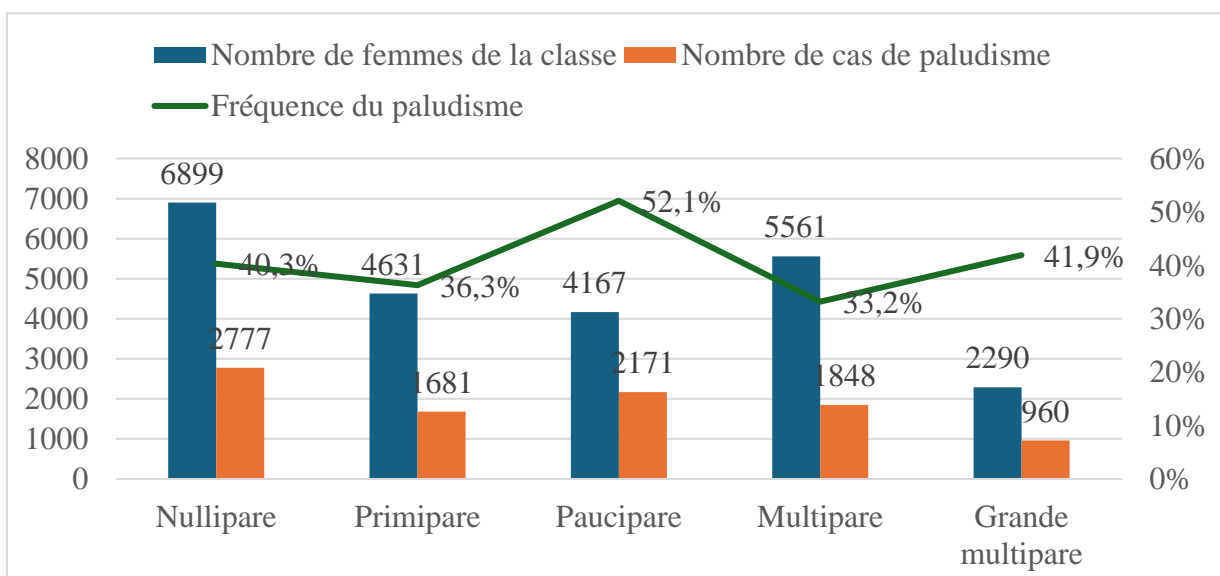


Figure 14:Fréquence du paludisme pendant la grossesse selon les tranches de parité

5.1.5. Récidives et gravité des épisodes

Parmi les **12 729 femmes** ayant eu un paludisme, **59,5%** ont eu un seul épisode, **35,0%** deux épisodes et **5,5%** trois épisodes ou plus au cours de la grossesse. Au total, 30 576 épisodes ont été recensés, dont **65,4%** classés comme paludisme simple et **34,6%** comme paludisme grave selon les critères OMS mentionnés. Cette proportion de formes graves, particulièrement élevée, doit être lue à la lumière des modalités de classement (informations cliniques/biologiques disponibles) et du contexte de diagnostic.

5.2. Facteurs associés au paludisme (TDR+)

En analyse univariée (tableau N°1), la positivité TDR était plus fréquente chez les **≤19 ans** (OR **1,10**) et chez les femmes de plus faible gestité (primigestes OR **1,30** ; paucigestes OR **1,14** ; multigestes OR **1,19**), ainsi qu'en milieu rural (OR **1,11**). Le risque variait selon le trimestre (OR **0,69** au T1 et OR **1,14** au T3 vs T2) et surtout selon la saison, avec une forte augmentation en saison pluvieuse (OR **2,49** vs saison sèche chaude). Une diminution était observée en 2022 et 2023 par rapport à 2020 (OR **0,86** et **0,42**, respectivement).

Dans l'analyse multivariée (Poisson modifié), l'âge n'était plus associé, suggérant que l'excès observé chez les plus jeunes était expliqué par d'autres facteurs. En revanche, la **gestité** demeurait un déterminant majeur : primigestes (aRR **1,34**), paucigestes (aRR **1,24**) et multigestes (aRR **1,25**) vs grandes multigestes. Le **1er trimestre** restait associé à un risque plus faible (aRR **0,83**) et le **3e trimestre** à un risque légèrement plus élevé (aRR **1,05**) vs 2e trimestre. La résidence **rurale** était associée à un risque accru (aRR **1,12**) et la saison pluvieuse demeurait fortement associée (aRR **1,55**). Enfin, l'année 2022 et 2023 restaient associées à une baisse ajustée du risque (aRR **0,94** et **0,66** vs 2020), compatible avec une tendance temporelle favorable après contrôle des facteurs inclus.

Tableau I: Analyse univariée — OR bruts du paludisme (TDR/GE +).

Facteurs	OR brut	IC95_inf	IC95_sup	p_value
Age				
Réf: 20–34 ans	1.0			
≤19 ans	1.10	1.06	1.14	<0,001
≥35 ans	0.94	0.88	1.01	>0,05
Gestité				
Grande multigeste (≥7)	1.0 Référence			
Primigeste	1.30	1.22	1.38	<0,001
Paucigeste (2–4)	1.14	1.07	1.22	<0,001
Multigeste (4–6)	1.19	1.12	1.26	<0,001
Parité				
Grande multipare (≥7)	1.0 Référence			
Nullipare	1.05	0.97	1.14	>0,05
Primipare	1.04	0.96	1.13	>0,05
Paucipare (2–3)	0.94	0.87	1.02	>0,05
Multipare (4–6)	0.93	0.85	1.01	>0,05
Trimestre de la grossesse				
2 ^{ème} trimestre	1.0 Référence			
1 ^{er} trimestre	0.69	0.65	0.74	<0,001
3 ^{ème} trimestre	1.14	1.09	1.18	<0,001
Résidence				
Urbaine	1.0 Référence			
Rurale	1.11	1.07	1.16	<0,001
Saison				
Saison sèche chaude (mar–mai)	1.0 Référence			
Saison pluvieuse (juin–oct)	2.49	2.39	2.60	<0,001
Saison sèche froide (nov–fév)	1.18	1.13	1.23	<0,001
Année				
2020	1.0 Référence			
2021	1.03	0.98	1.08	>0,05
2022	0,86	0,82	0,89	<0,001
2023	0.42	0.40	0.45	<0,001

OR bruts (IC95%) avec erreurs standards robustes clustérisées par femme (Survey id).

Tableau II: Analyse multivariée principale — aRR ajustés (Poisson modifié).

Facteur	Modalité	aRR	IC95_inf	IC95_sup	p_value
Age					
	20 – 34 ans	1,0	Référence		
	≤19 ans	1,00	0,97	1.03	>0,05
	≥35 ans	0.98	0.94	1.04	>0,05
Gestité					
	Réf: Grande multigeste (≥7)	1,0	Référence		
	Primigeste	1.34	1.25	1.43	<0,001
	Paucigeste (2–4)	1.24	1.17	1.32	<0,001
	Multigeste (4–6)	1.25	1.19	1.32	<0,001
Parité					
	Grande multipare (≥7)	1,0	Référence		
	Nullipare	0,78	0,72	0,85	<0,001
	Primipare	0,78	0,72	0,95	<0,001
	Paucipare (2–3)	0.76	0.71	0.82	<0,001
	Multipare (4–6)	0,83	0,78	0,89	<0,001
Trimestre de la grossesse					
	2 ^{ème} trimestre	1,0	Référence		
	1 ^{er} trimestre	0,83	0,79	0,86	<0,001
	3 ^{ème} trimestre	1.05	1.03	1.07	<0,001
Résidence					
	Urbaine	1,0	Référence		
	Rurale	1.12	1.09	1.15	<0,001
Saison					
	Saison sèche chaude (mar–mai)	1,0	Référence		
	Saison pluvieuse (juin–oct)	1.55	1.51	1.59	<0,001
	Saison sèche froide (nov–fév)	1.09	1.06	1.12	<0,001
Année					
	2020	1,0	Référence		
	2021	1.02	1.001	1.05	<0,05

2022	0.94	0.92	0.97	<0,001
2023	0,66	0,64	0,69	<0,001

aRR ajustés simultanément sur l'ensemble des facteurs. Variance robuste clustérisée par femme (Survey id).

5.3. Couverture préventive et association dose-effet de l'IPTp-SP

5.3.1. Couverture TPIg-SP et MILD

La distribution des doses d'IPTp-SP (figure 15) met en évidence une couverture incomplète du schéma recommandé : **5,3%** n'avaient reçu **aucune dose**, **36,8%** une dose, **23,5%** deux doses et **14,7%** trois doses. La proportion atteignant **≥3 doses** était de **34,4%**, et **≥4 doses** de **19,7%**.

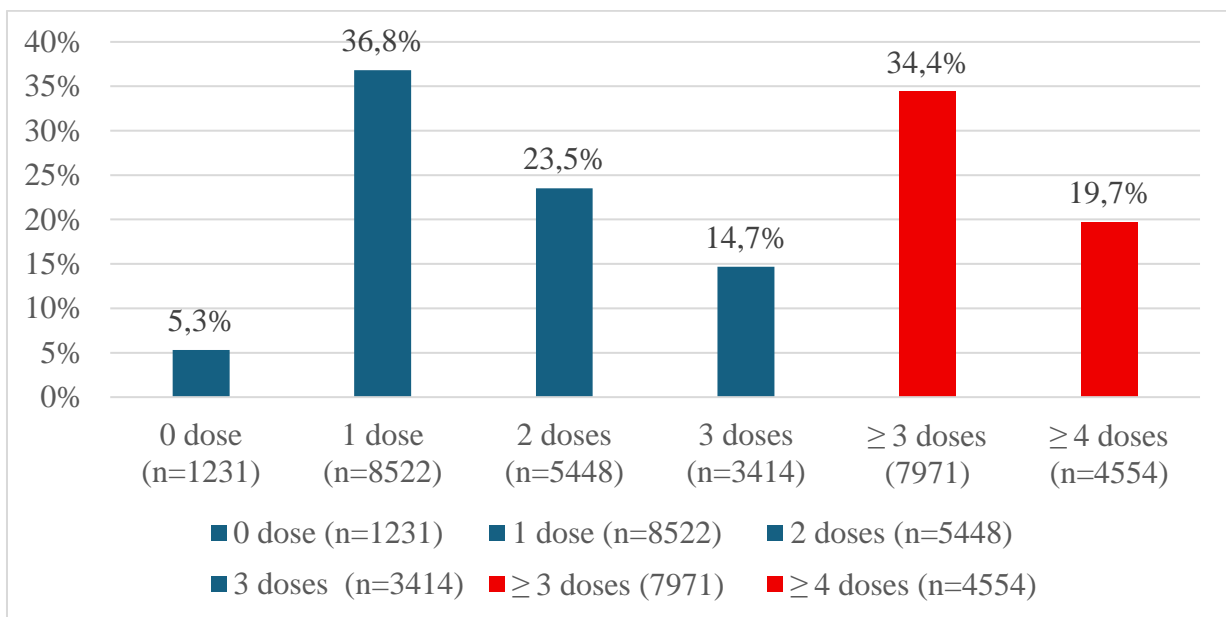


Figure 15: Distribution des doses de SP reçues pendant la CPN dans le district sanitaire de Kita entre le 01er janvier 2020 et le 30 juin 2023

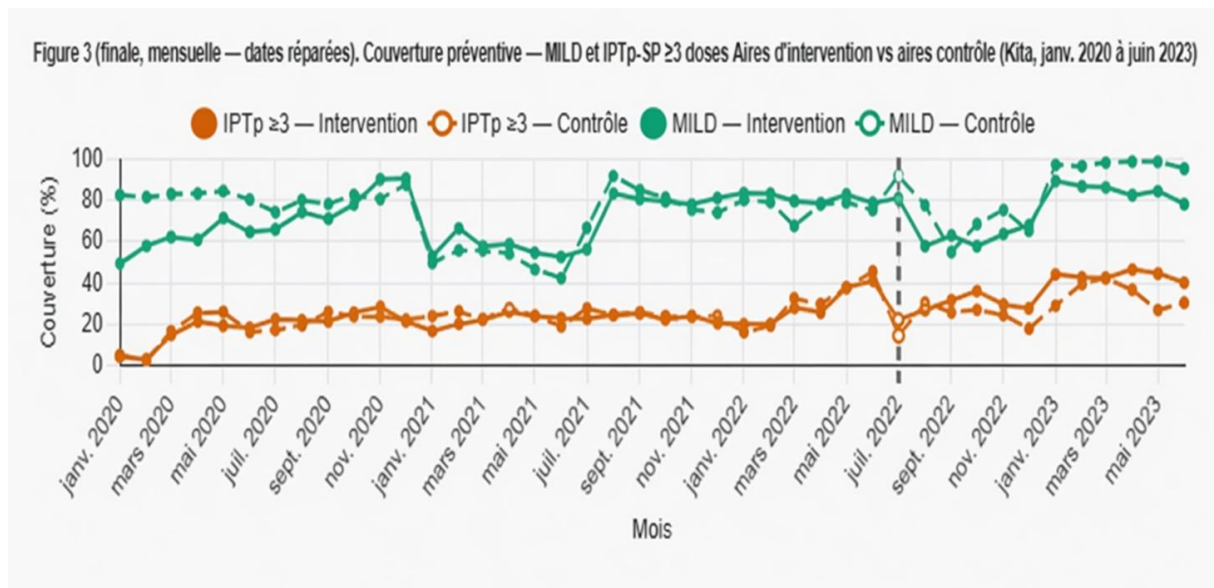


Figure 16:Évolution mensuelle de la couverture préventive (MILD et IPTp SP ≥ 3 doses) selon le bras de l'étude, district sanitaire de Kita, janvier 2020–juin 2023.

Courbes orange : IPTp-SP ≥ 3 doses ; courbes vertes : MILD. Lignes pleines : aires d'intervention ; lignes pointillées : aires contrôle. La ligne verticale indique le début de la période « pendant intervention » (01/07/2022). Les proportions sont agrégées par mois à partir des visites CPN ; les modalités « Rupture » pour la SP ont été exclues du dénominateur pour l'indicateur IPTp-SP ≥ 3 doses.

5.3.2. Descriptif (niveau visite) : paludisme selon la dose

Parmi **60 785** visites avec TDR/GE réalisé, la prévalence du paludisme diminuait avec l'augmentation de l'exposition : **45,18%** (0 dose), **42,41%** (1–2 doses), **38,22%** (≥ 3 doses). De façon concordante, le paludisme grave (sur **61 663** visites informées) diminuait de **17,89%** (0 dose) à **15,20%** (1–2) puis **13,31%** (≥ 3).

Tableau III: Prévalence du paludisme selon les catégories d'exposition 0, 1 – 2 et ≥ 3 doses de SP et la visite prénatale

Issue (visite)	Dose SP	n visites	Prévalence
TDR_GE	0	6 083	45,18 %
	1–2	38 569	42,41 %
	≥ 3	16 133	38,22 %
Paludisme grave	0	6 226	17,89 %
	1–2	39 135	15,20 %
	≥ 3	16 302	13,31 %

5.3.3. Analyse ajustée (GEE Poisson, niveau visite) : interaction dose×période

Dans le modèle GEE ajusté, avant intervention, comparativement à 0 dose, les RR étaient de **0,923** pour 1–2 doses et **0,803** pour ≥ 3 doses. Pendant l’intervention, l’association protectrice était plus marquée (RR **0,746** pour 1–2 doses ; RR **0,553** pour ≥ 3 doses) et l’interaction **dose×période** était hautement significative ($p = 7,8 \times 10^{-6}$), suggérant un renforcement de l’effet protecteur pendant la période d’intervention. Le test de tendance ordinal confirmait une relation dose–réponse ($\beta = -0,129$, $p < 0,001$)

Tableau IV: Risque relatif de paludisme selon la dose de SP et la période d’étude (Modèle GEE Poisson)

Doses de SP	Avant intervention		
	RR	Limite inférieure	Limite supérieure
0	Référence		
1 – 2	0,923	0,888	0,959
≥ 3	0,803	0,763	0,846
	Pendant intervention		
0	Référence		
1 – 2	0,746	0,659	0,845
≥ 3	0,553	0,478	0,640

Test d’interaction SP×Période : $p = 7,8 \times 10^{-6}$ (significatif)

Test de tendance (score ordinal 0–1–2)

Paludisme tout type : $\beta = -0,129$ (SE = 0,012), $z = -10,72$, $p < 0,001$ (tendance décroissante significative)

Pour le paludisme grave, les RR ajustés étaient également inférieurs à 1, avec une relation dose–réponse robuste ($\beta = -0,170$, $p < 0,001$), mais l’interaction dose×période n’était pas significative ($p = 0,361$), ce qui peut refléter une puissance moindre pour détecter une modification d’effet sur un évènement plus rare ou un effet relativement stable dans le temps.

Tableau V: Risque relatif de paludisme grave selon la dose de SP et la période d'étude (Modèle GEE Poisson)

Doses de SP	Avant intervention		
	RR	Limite inférieure	Limite supérieure
0	Référence		
1 – 2	0,854	0,795	0,918
≥3	0,722	0,666	0,783
	Pendant intervention		
0	Référence		
1 – 2	0,714	0,532	0,960
≥3	0,567	0,410	0,786

Test d'interaction SP×Période : p = 0,361 (non significatif)

Test de tendance (score ordinal 0–1–2)

Paludisme grave : $\beta = -0,170$ (SE = 0,019), $z = -8,95$, $p < 0,001$ (tendance décroissante significative)

5.4. Impact de l'intervention "CPN expérience positive" sur le paludisme

5.4.1. Prévalences brutes (avant vs pendant)

Entre la période avant et pendant intervention, la prévalence brute diminuait de **-3,27 points** dans les aires contrôle (40,65% à 37,38%) et de **-11,10 points** dans les aires intervention (42,69% à 31,59%), soit un **DiD additif de -7,84 points** en faveur des aires d'intervention.

Tableau VI: Prévalences brutes de paludisme selon le type d'aire et la période

Type d'aire	Période	Prévalences	Evolutions (Pendant – Avant)
Contrôle	Avant intervention	40,65 % (n = 17 633)	-3,27 points
	Pendant intervention	37,38 % (n = 1 613)	
Intervention	Avant intervention	42,69 % (n = 35 146)	-11,10 points
	Pendant intervention	31,59 % (n = 5 467)	

5.4.2. Analyse principale ajustée (DiD, GEE au niveau visite)

Dans le modèle DiD GEE (visites répétées au sein de la grossesse), incluant **59 859 visites** issues de **4 094 grossesses**, l'interaction *aire d'intervention* × *période pendant* était associée à une réduction significative du risque de paludisme par visite : **RRDiD = 0,892** (IC95% **0,805–**

0,988, $p = \mathbf{0,028}$), soit environ **11%** de réduction relative au-delà de la tendance observée dans les aires contrôle.

Tableau VII: Tableau détaillé des coefficients GEE (logRR), RR et IC 95 %

Variable	Coef (logRR)	SE	z	p- valeur	RR	IC95 % bas	IC95 % haut
Type d'aire							
Contrôle	Référence						
Intervention	0,0273	0,0170	1,607	0,108	1,028	0,994	1,062
Période							
Avant	Référence						
Pendant	-0,1127	0,0427	-2,637	0,008	0,893	0,822	0,971
Aire × Période (DiD)	-0,1145	0,0522	-2,196	0,028	0,892	0,805	0,988
Année							
2020	Référence						
2021	1,0260	0,0710	14,448	<0,001	2,79	2,43	3,21
2022	0,9933	0,0734	13,534	<0,001	2,70	2,34	3,12
2023	0,6729	0,0817	8,241	<0,001	1,96	1,67	2,30
Charge de suivis	-0,0063	0,0059	-1,067	0,286	0,994	0,982	1,005
Parité	-0,0166	0,0058	-2,886	0,0039	0,984	0,972	0,995
Âge à la 1^{re} CPN	-0,0067	0,0105	-0,636	0,525	0,993	0,973	1,014
Trimestre visite	0,1541	0,0079	19,531	<0,001	1,167	1,149	1,185
Constante	-2,1505	0,0717	-29,988	<0,001	0,116	0,101	0,134

5.4.3. Critères secondaires

Les prévalences brutes d'anémie, PPN et prématurité diminuaient entre les périodes dans les deux bras, suggérant une amélioration temporelle globale. Dans l'analyse DiD ajustée (GEE Poisson, 18 clusters), les estimations pointaient vers une réduction non significative pour l'anémie (RRDiD **0,86**), le PPN (RRDiD **0,48**), la prématurité (RRDiD **0,64**) et la MFIU (RRDiD **0,68**), avec des IC larges.

En revanche, l'HPPI — évènement rare — avait un RRD_{iD} élevé (**7,95** ; IC95% **1,74–36,40**), à interpréter avec prudence compte tenu des faibles effectifs et d'une possible sensibilité aux pratiques d'enregistrement/diagnostic.

Tableau VIII: Prévalences brutes des critères secondaires de jugement avant et pendant l'intervention dans les aires d'intervention et dans les aires contrôles

Critères	Intervention			Contrôle		
	Avant n/N (%)	Pendant n/N (%)	p	Avant n/N (%)	Pendant n/N (%)	p
Anémie maternelle	1621/5080 (31.9%)	345/3195 (10.8%)	<0,001	1928/5782 (33.3%)	344/2736 (12.6%)	<0,001
PPN	665/5080 (13.1%)	206/3195 (6.4%)	<0,001	1170/5782 (20.2%)	353/2736 (12.9%)	<0,001
Prématurité	842/4729 (17.8%)	269/2948 (9.1%)	<0,001	1377/5652 (24.4%)	367/2670 (13.7%)	<0,001
MFIU	255/5080 (5.0%)	146/3195 (4.6%)	0,353	458/5782 (7.9%)	230/2736 (8.4%)	0,443
HPPI	3/5080 (0.06%)	9/3195 (0.28%)	0,015	75/5782 (1.3%)	23/2736 (0.84%)	0,065

Tableau IX : Effets Différence-en-différences (GEE Poisson, 18 clusters)

Issue	RR _{iD}	IC 95 %	N (modèle)	Clusters
Anémie maternelle	0,86	0,16 – 4,64	16 793	18
PPN	0,48	0,15 – 1,55	16 793	18
Prématurité	0,64	0,33 – 1,24	15 999	18
MFIU	0,68	0,40 – 1,17	16 793	18
HPPI	7,95	1,74 – 36,40	16 793	18

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1. Principaux enseignements de l'étude

Cette étude conduite dans le district sanitaire de Kita (01/2020–06/2023) montre une **charge très élevée** de paludisme pendant la grossesse, que l'on l'appréhende au niveau **grossesse** (prévalence cumulée 43,1% des femmes ayant eu ≥ 1 épisode) ou au niveau **visite CPN** (TPR $\sim 41,2\%$).

La transmission est **fortement saisonnière**, avec une augmentation nette en saison des pluies et un pic entre juillet et octobre, la saison pluvieuse étant associée à une hausse du risque de positivité après ajustement.

Sur le plan des déterminants, la **faible gestité**, la **résidence rurale** et la **saison des pluies** demeurent des facteurs majeurs après ajustement.

En prévention, la couverture **IPTp-SP** reste incomplète (≥ 3 doses : 34,4%), mais on observe une **relation dose-réponse** compatible avec un effet protecteur croissant, et surtout un **renforcement de l'effet** pendant la période d'intervention (interaction dose \times période significative).

Enfin, l'intervention « CPN expérience positive » est associée à une baisse du paludisme au niveau visite en **différence-en-différences** (réduction relative $\sim 11\%$ au-delà de la tendance dans les aires contrôle).

6.2. Mise en perspective : où situer Kita par rapport à la littérature (Mali / Afrique subsaharienne) ?

6.2.1 Une charge élevée, compatible avec un contexte de transmission intense et saisonnière

Deux éléments aident à interpréter ces écarts. D'une part, la transmission sahélienne est très concentrée sur la saison des pluies, ce qui peut conduire à des taux mensuels très élevés lorsque les visites sont nombreuses pendant la fenêtre de forte transmission (résultat également observé dans notre série). D'autre part, la grossesse est marquée par une proportion importante d'infections submicroscopiques ou subpatentes, insuffisamment détectées par les tests usuels, ce qui complique toute comparaison brute entre sites ayant des intensités de dépistage différentes. La méta-analyse IPD publiée dans *The Lancet Global Health* montre que, parmi les femmes NAAT+, la proportion d'infections submicroscopiques est majoritaire, rappelant que la charge "réelle" peut être sous-estimée selon l'outil diagnostique [12]

6.2.2 Mali/SSA : une pression démographique qui maintient un “réservoir” de grossesses à risque

Au-delà des indicateurs d'infection, un facteur structurel est la croissance du nombre de grossesses exposées en Afrique. Une étude *Lancet Global Health* a estimé qu'entre 2007 et 2020, la charge “démographique” des grossesses à risque a augmenté dans la région Afrique, contrairement à d'autres régions, ce qui rend la prévention en grossesse d'autant plus centrale [39]. Dans ce cadre, les résultats de Kita s'inscrivent dans une problématique régionale : même avec des stratégies efficaces en théorie, l'atteinte d'une couverture optimale reste difficile lorsque le nombre de grossesses exposées augmente et que les systèmes de soins sont sous contraintes [39]

6.3 Saisonnalité : cohérence épidémiologique et conséquences programmatiques

La saisonnalité observée à Kita (creux en saison sèche, hausse en saison des pluies, pics juillet–octobre) correspond au schéma attendu en zone soudano-sahélienne et renforce l'idée que la prévention doit être calée sur le calendrier de transmission. Sur le plan opérationnel, cette saisonnalité implique :

- ❖ un pré-positionnement des intrants (SP, TDR, CTA) avant mai-juin,
- ❖ une intensification des rappels et de la DOT au moment où les risques culminent,
- ❖ une priorisation des groupes les plus vulnérables (primigestes, zones rurales) pendant les mois à forte incidence.

Ces recommandations s'alignent avec les grandes approches de renforcement de la couverture IPTp et de réduction des opportunités manquées, qui insistent sur l'optimisation des points de contact ANC et des interventions communautaires pour lisser les défauts d'accès en période critique [6, 8, 13].

6.4 Déterminants du paludisme en grossesse : convergence avec l'évidence et spécificités locales

6.4.1 Faible gestité : déterminant robuste et biologiquement plausible

Le sur-risque observé chez les primigestes/paucigestes après ajustement est classiquement rapporté dans la littérature, en lien avec l'adhérence des érythrocytes infectés au placenta et l'immunité acquise spécifique à la grossesse [12, 4]. Au Mali, une cohorte publiée dans *Clinical Infectious Diseases* montre que l'infection palustre demeure très fréquente et associée à des issues sévères (mortalité, prématurité), malgré la chimio-prévention, ce qui illustre la persistance d'un risque substantiel dans des contextes de transmission saisonnière intense [4].

6.4.2 Ruralité : exposition vectorielle et contraintes d'offre de services

L'association entre résidence rurale et positivité palustre observée à Kita est cohérente avec une exposition accrue, mais aussi avec des obstacles d'accès et de fonctionnement des services (ruptures de SP, intégration IPTp-ANC). Une étude multi-pays (six pays d'Afrique) montre que la disponibilité du SP, l'intégration de l'IPTp dans l'ANC et la formation des prestataires influencent fortement la probabilité de recevoir une dose pendant une visite [11].

6.4.3 Trimestre : interprétation prudente (calendrier CPN, saison, début IPTp)

Les variations selon le trimestre doivent être lues avec prudence car elles peuvent refléter autant la biologie que le calendrier de fréquentation (première CPN tardive) et la coïncidence avec les pics saisonniers. De plus, les infections submicroscopiques, très fréquentes en grossesse, peuvent modifier la distribution observée lorsque les tests usuels sont moins sensibles [12].

6.5 Couverture IPTp SP et “ANC–IPTp gap” : comparaison avec Mali et Afrique subsaharienne

6.5.1 Niveau de couverture : Kita (IPTp3+ 34,4%) et tendance régionale

La couverture IPTp3+ observée à Kita (34,4%) reflète un problème largement documenté en Afrique : un décalage persistant entre au moins une CPN et l'obtention de ≥ 3 doses. Au niveau régional, les indicateurs de suivi et les analyses de politiques rapportent que la couverture IPTp3+ demeure insuffisante dans de nombreux pays [40]. De façon plus analytique, les enquêtes multi-pays du projet TIPTOP montrent que, dans plusieurs districts, une proportion importante de femmes ayant pourtant réalisé ≥ 4 CPN n'atteint pas IPTp3+, illustrant l'ampleur des opportunités manquées et la dépendance à l'offre effective (SP disponible, DOT appliquée) [7].

6.5.2 Contacts ANC (4 vs 8) : levier nécessaire mais souvent insuffisant

Les recommandations OMS sur la CPN (plus de contacts) reposent sur l'idée qu'un plus grand nombre de contacts pourrait améliorer l'administration de l'IPTp. Cependant, une analyse récente de 20 pays (enquêtes 2018–2023) indique que la couverture CPN8+ reste très faible (médiane $\sim 3,9\%$) et que le passage de 4 à 8 contacts n'augmente que marginalement la probabilité d'atteindre IPTp3+ au niveau agrégé, sauf exceptions [10]. Ce résultat est essentiel pour interpréter Kita : augmenter les contacts CPN est probablement nécessaire mais non suffisant si les contraintes d'offre (SP, DOT, intégration) ne sont pas simultanément levées [10, 11].

6.5.3 Mali données probantes récentes sur des stratégies d'amélioration de l'offre (haut impact)

Des travaux récents centrés sur le Mali renforcent ce message. Une étude *BMJ Global Health* (Mali et Burkina Faso) montre que des “établissements renforcés” (formation/organisation) améliorent l'efficacité de délivrance de l'IPTp SP par DOT, avec des gains plus marqués au Mali, soulignant l'importance des leviers d'offre et de qualité de services [9]. En parallèle, une synthèse majeure dans *The Lancet Global Health* (2024) conclut que les stratégies communautaires (promotion CPN, délivrance IPTp par agents communautaires, ou combinaison) augmentent significativement la couverture IPTp (notamment IPTp3+), sans diminution claire des visites ANC4+, et discute les barrières/facilitateurs et la soutenabilité économique [8]. Ces éléments sont directement pertinents pour Kita : ils suggèrent que l'amélioration de la couverture IPTp3+ passe moins par une injonction “plus de visites” que par une combinaison qualité de l'offre + proximité communautaire + continuité du suivi [8, 9, 11, 13].

6.6 Effet dose–réponse de l'IPTp SP : cohérence avec l'évidence et débat sur la résistance

6.6.1 Dose–réponse à Kita un signal opérationnel fort

La diminution progressive du paludisme avec l'augmentation des doses ($0 \rightarrow 1-2 \rightarrow \geq 3$) et la confirmation par modèles GEE d'une tendance ordinale significative soutiennent l'existence d'un effet protecteur de l'IPTp SP en conditions réelles à Kita, d'autant plus notable qu'il s'observe sur un indicateur biologique (TDR/GE) (résultats de la présente étude). Ce résultat concorde avec les recommandations internationales qui privilégient l'administration à chaque contact CPN à partir du 2ème trimestre, avec l'objectif d'au moins trois doses [12, 13].

6.6.2 Résistance SP : pourquoi la qualité d'implémentation reste décisive

La littérature récente rappelle toutefois que la résistance à la SP menace l'efficacité de l'IPTp SP dans certaines zones d'Afrique, ce qui justifie l'évaluation d'alternatives [14]. L'essai randomisé multicentrique publié dans *The Lancet* comparant l'IPTp mensuel par dihydroartémisinine-pipéraquline (\pm azithromycine) à la SP illustre l'intensité de l'agenda de recherche visant à améliorer la prévention en contexte de résistance [5]. Pour Kita, où un effet dose–réponse est observable, l'interprétation la plus parcimonieuse est que l'IPTp SP garde une utilité opérationnelle, mais que son impact dépend fortement de l'implémentation (doses complètes, DOT, bonne fenêtre temporelle), ce qui est cohérent avec les analyses de readiness des services [11, 14].

6.7 Pourquoi l'effet du TPIg paraît-il renforcé pendant l'intervention ?

Le fait que l'association protectrice des doses soit plus marquée pendant la période d'intervention (interaction dose×période significative) suggère que l'intervention a pu agir comme un amplificateur de performance : meilleure continuité des CPN, diminution des opportunités manquées, amélioration de la DOT et de la disponibilité réelle des intrants, et/ou meilleure organisation des soins (résultats de la présente étude). Cette lecture est cohérente avec des expériences à haut niveau de preuve qui montrent que les stratégies combinant renforcement des services + composante communautaire augmentent IPTp3+ [6, 8, 9, 13].

6.8 Effet de l'intervention « CPN expérience positive » sur le paludisme : interprétation causale et prudence

L'estimation principale en différence en différences (réduction relative d'environ 11%) indique un effet modeste mais significatif sur la positivité palustre par visite (résultats de la présente étude). Sur le plan conceptuel, cela s'accorde avec l'idée que les interventions ANC orientées "qualité/expérience" n'agissent pas comme un nouvel outil biomédical, mais améliorent la délivrance du paquet existant (IPTp, MILD, diagnostic/prise en charge). Les évaluations quasi-expérimentales menées dans des programmes communautaires d'IPTp (p. ex. TIPTOP) utilisent des cadres voisins (avant-après/DiD) et montrent une amélioration de la couverture IPTp3+, soutenant la plausibilité du mécanisme [6, 8]. Néanmoins, comme pour toute approche quasi-expérimentale, l'interprétation exige de discuter explicitement l'hypothèse de tendances parallèles et les biais possibles (chocs différentiels d'intrants, changements de pratiques diagnostiques). La variabilité inter-aies observée dans nos analyses renforce la nécessité de cette prudence interprétative (résultats de la présente étude).

6.9 Issues secondaires : tendances favorables, manque de puissance, et signal HPPI

Les issues secondaires (anémie, PPN, prématurité, MFIU) diminuent globalement en brut dans les deux bras, tandis que l'analyse DiD donne des estimations dans le sens d'un bénéfice mais non significatives, avec des IC larges (résultats de la présente étude). Ce profil est compatible avec (i) une amélioration temporelle globale indépendante de l'intervention, (ii) un manque de puissance lié au faible nombre de "clusters" et à la rareté de certaines issues. L'estimation élevée sur l'HPPI doit être interprétée avec une extrême prudence, les événements rares étant très sensibles aux variations de notification et aux changements de qualité de documentation — un point classiquement soulevé dans les évaluations de routine. Enfin, la littérature de haut niveau rappelle que le paludisme gravidique

est associé à des issues sévères (mortalité, prématurité), y compris dans des cohortes maliennes, ce qui renforce l'intérêt de poursuivre l'analyse des issues périnatales avec des méthodes et tailles adaptées [4, 15].

6.10 Forces et limites de l'étude

Forces

- Grande taille d'échantillon et richesse des données (grossesse et visites), permettant une estimation robuste de la charge et des associations principales (présente étude).
- Emploi de méthodes adaptées aux données corrélées et au design quasi-expérimental (GEE et DiD), cohérent avec les approches utilisées dans des évaluations programmatiques à grande échelle [6, 8].

Limites

- Données de routine : hétérogénéité des pratiques de test, possible sous/sur-notification, difficultés de standardisation de la gravité ; ces limites sont particulièrement importantes à discuter pour la proportion élevée de "paludisme grave" observée (présente étude).
- Sous-détection potentielle d'infections submicroscopiques, très fréquentes en grossesse, pouvant influencer les estimations de charge et certaines associations [12].
- DiD : sensibilité à l'hypothèse de tendances parallèles, et aux chocs temporels différentiels (intrants, organisation des soins) ; la littérature sur les stratégies communautaires/mixtes souligne l'importance de documenter ces conditions dans l'interprétation [6, 8].

6.11 Implications

À la lumière de ces résultats et de la littérature récente, plusieurs implications se dégagent :

1. **Accroître IPTp3+ doit être un objectif prioritaire.**

La relation dose-réponse observée à Kita et la littérature régionale montrent que l'augmentation de la couverture IPTp3+ est réaliste si l'on agit sur la disponibilité du SP, la DOT, l'intégration IPTp-CPN et la formation/supervision [11], et si l'on combine ces actions à des approches communautaires [8, 9, 11, 13].

2. **Ne pas surestimer l'effet mécanique des contacts CPN.**

La CPN8+ reste faible à l'échelle SSA et l'augmentation des contacts ne garantit pas IPTp3+ sans amélioration de l'offre [10, 11].

3. **Cibler la saison des pluies et les zones rurales.**

L'essentiel du risque se concentre sur la fenêtre de transmission, ce qui impose une planification saisonnière de l'offre (SP/TDR/CTA) et une intensification des messages et stratégies communautaires [6, 8, 13].

4. Surveiller la résistance et anticiper les alternatives.

Le débat scientifique sur la résistance à la SP et les essais évaluant des régimes alternatifs (DP) doivent être suivis, tout en maximisant immédiatement les bénéfices des stratégies disponibles par une mise en œuvre de qualité [5, 14].

7. CONCLUSION

Cette étude conduite dans le district sanitaire de Kita de janvier 2020 à juin 2023 révèle une charge très élevée de paludisme pendant la grossesse. Près d'une grossesse sur deux a été touchée, avec une positivité des tests lors des consultations prénatales particulièrement importante. Le paludisme gestationnel présente une forte saisonnalité, marquée par une recrudescence durant la saison des pluies.

Les analyses montrent que la charge palustre est significativement plus élevée chez les primigestes et paucigestes, ainsi qu'en milieu rural. La couverture de l'IPTp-SP avec au moins trois doses reste insuffisante, bien qu'une relation dose-réponse claire ait été observée entre le nombre de doses et la réduction de la positivité palustre.

L'évaluation de l'intervention « CPN pour une expérience positive de la grossesse » a démontré un effet protecteur additionnel, avec une réduction significative du risque de paludisme par visite par rapport à la tendance observée dans les aires témoins.

En somme, le paludisme gestationnel demeure un problème majeur de santé publique à Kita. Ces résultats soulignent la nécessité d'une stratégie intégrée combinant renforcement de la délivrance effective de l'IPTp-SP, ciblage des populations vulnérables, planification saisonnière des interventions et amélioration de la qualité et de la continuité des soins prénataux. Une telle approche pourrait contribuer à réduire substantiellement la charge de morbidité palustre et ses conséquences materno-fœtales.

8. RECOMMANDATIONS

❖ Recommandations aux gestionnaires du système de santé (district / région / programmes)

1) Mettre en place une planification saisonnière des intrants et actions (avril–octobre)

Action : sécuriser avant la saison des pluies les stocks de SP, TDR/GE, CTA, consommables, et organiser des “micro-plans” mensuels (mai–octobre) avec redistribution rapide entre aires.

2) Cibler prioritairement les zones rurales et les aires à forte charge (approche “micro-stratification”)

Action : cartographier les aires les plus touchées et concentrer supervisions, intrants et actions communautaires dans ces aires rurales/haut risque.

3) Renforcer la couverture IPTp-SP ≥ 3 doses par des mesures “système” (disponibilité + organisation + contrôle qualité)

Action : (i) politique “zéro rupture” SP, (ii) DOT systématique, (iii) intégration IPTp dans le circuit ANC (check-list), (iv) indicateurs mensuels IPTp1/2/3+ par aire avec feedback.

4) Pérenniser et étendre les composantes efficaces de l’intervention « CPN expérience positive »

Action : institutionnaliser les composantes ayant amélioré les résultats (rappels, organisation des visites, supervision formative, continuité), et planifier un passage à l’échelle progressif.

5) Mettre en œuvre un plan d’amélioration de la qualité des données (paludisme grave, IPTp, causes)

Action : standardiser la définition et le codage (notamment “paludisme grave”), audits trimestriels, coaching sur l’enregistrement, cohérence TDR/GE.

❖ Recommandations aux prestataires de soins (CPN, maternité, ASC/CSCCom/CSRef)

1) Appliquer rigoureusement l’IPTp-SP en DOT à chaque contact éligible (2e trimestre et après), avec traçabilité

Action : à chaque visite éligible, administrer SP sous observation directe, documenter dose/date, programmer le prochain contact (≥ 1 mois).

2) Insister sur le rattrapage des doses et la continuité des CPN (ne pas “remettre à plus tard”)

Action : si retard de CPN, organiser un rattrapage selon l'éligibilité (espacement ≥ 1 mois) et renforcer la planification des rendez-vous.

3) Renforcer le counselling "présaison des pluies" et le dépistage orienté risque

Action : à partir d'avril-mai, counselling renforcé (MILD, signes d'alarme, adhésion aux rendez-vous), et vigilance accrue aux mois de forte transmission.

4) Cibler activement les primigestes / faibles gestités (priorité clinique et éducative)

Action : identifier dès la CPN1 les primigestes/paucigestes et intensifier counselling + suivi (rendez-vous, MILD, IPTp).

5) Harmoniser la classification de la gravité et les conduites à tenir

Action : utiliser une grille simple (critères OMS), former/refresh, et documenter systématiquement les signes/paramètres justifiant "grave".

❖ **Recommandations aux patientes (femmes enceintes, familles, communautés)**

1) Commencer les CPN le plus tôt possible et maintenir la régularité des contacts

Message clé : faire la 1^{ère} CPN dès que la grossesse est connue et respecter les rendez-vous.

2) Demander et accepter l'IPTp-SP à chaque visite éligible, viser au moins 3 doses

Message clé : à partir du 2^{ème} trimestre, demander la dose de SP (sous observation si possible) et revenir chaque mois pour atteindre ≥ 3 doses.

3) Renforcer la prévention personnelle avant et pendant la saison des pluies

Message clé : dormir sous moustiquaire toutes les nuits, surtout de mai à octobre, et consulter rapidement en cas de fièvre.

4) En cas de fièvre ou symptômes, consulter sans attendre (diagnostic et traitement rapide)

Message clé : ne pas s'auto-médicamenter ; aller au centre pour test et traitement.

5) Pour les primigestes (1^{ère} grossesse) : être particulièrement vigilante

Message clé : plus de risque lors des premières grossesses implique suivre strictement les CPN et la prévention.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization (WHO). World malaria report 2024 [Internet]. Geneva: WHO; 2024 (published 11 Dec 2024) [cited 2026 May 10]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>
2. World Health Organization (WHO). World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2026 May 10]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2024-spreadview.pdf?sfvrsn=3ccb3695_3
3. World Health Organization (WHO). Intermittent preventative treatment to reduce the risk of malaria during pregnancy (IPTp) [Internet]. WHO eLENA; last updated 9 Aug 2023 [cited 2026 May 10]. Available from: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/iptp-pregnancy>
4. World Health Organization (WHO). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience [Internet]. Geneva: WHO; 2016 (published 28 Nov 2016) [cited 2026 May 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
5. Das JK, Lakhani S, Rahman AR, Siddiqui F, Ali Padhani Z, Rashid Z, et al. Malaria in pregnancy: Meta-analyses of prevalence and associated complications. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2024 Feb 13 [cited 2026 May 10];152:e39.
6. Berhe AD, Doritchamou JYA, Duffy PE. Malaria in pregnancy: adverse pregnancy outcomes and the future of prevention. *Front Trop Dis* [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2026 May 10].
7. African Union Commission; African Leaders Malaria Alliance (ALMA); RBM Partnership to End Malaria. Africa Malaria Progress Report 2024 [Internet]. 2025 [cited 2026 May 10].
8. U.S. President's Malaria Initiative (PMI). Mali Malaria Profile (FY-2024) [Internet]. 2023 (last updated 5 Aug 2023) [cited 2026 May 10].
9. Koenker H, Konate Coulibaly M, Bouare I. Trends in and Factors Associated with Malaria Prevention in Mali: Further Analysis of the Mali Demographic and Health Surveys

and Malaria Indicator Surveys 2006–2018. DHS Further Analysis Reports No. 132. Rockville (MD): ICF; 2020 Apr.

10. Sangho O, Tounkara M, Whiting-Collins LJ, Beebe M, Winch PJ, Doumbia S. Determinants of intermittent preventive treatment with sulfadoxine–pyrimethamine in pregnant women (IPTp-SP) in Mali, a household survey. *Malar J.* 2021;20:231.

11. Nishan MDNH, Akter K. Coverage and determinants of Intermittent Preventive Treatment in pregnancy (IPTp) in Cameroon, Guinea, Mali, and Nigeria. *PLoS One.* 2024;19(11):e0313087.

12. van Eijk AM, Stepniewska K, Hill J, Taylor SM, Rogerson SJ, Cottrell G, et al. Submicroscopic infections in pregnancy: IPD meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2023;11(7):e1061–e1074.

13. Mahamar A, Rogerson SJ, et al. Malaria infection and pregnancy outcomes in African cohorts. *Clin Infect Dis.* 2021;73(8):1355–1361.

14. World Health Organization. IPTp-SP guidelines and ANC platform. Geneva: WHO; 2024.

15. Xu R, Liang D, Zhao J, Mpembeni R, Olenja J, Yam ELY, et al. Readiness of malaria services and IPTp uptake: multi-country analysis. *J Glob Health.* 2024;14:04112.

16. TIPTOP trial. Community IPTp coverage increase. *Lancet Glob Health.* 2023;11(4):e566–e574.

17. Eisele TP, et al. Meta-analysis DHS/MICS/MIS: IPTp/ITN and neonatal outcomes. *Int J Epidemiol.* 2021;50(2):550–559.

18. Rogerson SJ, et al. Placental malaria and immunity in pregnancy. *Lancet Glob Health.* 2023.

19. World Health Organization. IPTp-SP recommendations and prevention rationale. Geneva: WHO; 2024.

20. Madanitsa M, et al. IPTp-DP multicentric trial (Kenya–Malawi–Tanzania). *Lancet.* 2023;401(10381):1020–1036.

21. Moore KA, et al. Malaria in pregnancy and stillbirth: meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1101–e1112.
22. Eisele TP, et al. Multi-country analyses: LBW and neonatal mortality. *BMJ Glob Health*. 2025.
23. Brunner NC, et al. ANC positivity as sentinel surveillance. *BMJ Open*. 2024.
24. Olapeju B, et al. ANC8+ coverage and IPTp3+ effect. *Malar J*. 2024;23:218.
25. World Health Organization. IPTp3+ indicator monitoring. Geneva: WHO; 2024.
26. Desai M, et al. Impact of SP resistance on IPTp efficacy. *Front Pediatr*. 2022;10:966402.
27. Bhatt S, et al. Malaria Atlas Project – prevalence reduction. *Nature*. 2015;526:207–211.
28. Pujol P, et al. ANC qPCR hotspots in malaria endemic zones. *Nat Commun*. 2024.
29. Alonso P, et al. Nutrition–MiP interactions, IPD meta-analysis. *PLoS Med*. 2023.
30. World Health Organization. World Malaria Report – resistance insecticide and equity gaps. Geneva: WHO; 2024.
31. Onyamboko M, et al. Adolescents and genomic surveillance in malaria. *Lancet Glob Health*. 2025.
32. Rogerson SJ, Meshnick SR. Early placental malaria and pregnancy outcomes. *Lancet Glob Health*. 2023.
33. Ghana cohort. Malaria in pregnancy associated with LBW and prematurity. *BMJ Open*. 2024.
34. Brunner NC, et al. Early ANC and IPTp3+ coverage. *BMJ Glob Health*. 2025.
35. Alonso P, et al. Qualitative multi-country study on SP acceptability. *PLoS Med*. 2024.
36. Nigeria DHS 2018. Missed opportunities IPTp3+ despite ≥ 4 ANC. *Int J Epidemiol*. 2021.
37. Observational facility surveys. SP stock-outs and missed doses. *BMJ Glob Health*. 2025.

38. Das JK, Lakhani S, Rahman AR, Siddiqui F, Ali Padhani Z, Rashid Z, et al. Malaria in pregnancy: Meta-analyses of prevalence and associated complications. *Epidemiol Infect.* 2024;152:e39.
39. Reddy V, Weiss DJ, Rozier J, ter Kuile FO, Dellicour S. Global estimates of pregnancies at risk of malaria from 2007 to 2020: a demographic study. *Lancet Glob Health.* 2023;11(1):e40–e47.
40. World Health Organization. Malaria treatment IPTp3: pregnant women attending antenatal care at least once and receiving at least 3 doses of intermittent preventive treatment of malaria for pregnant women (IPTp3) (%). Geneva: WHO; 2024 [cited 2026 May 10]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2851>

10. ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : TOURE

Prénom : Alpha

TEL : 00223 78 50 17 31

Email : alphapouj@gmail.com

Titre de la thèse : Paludisme pendant la grossesse dans le district sanitaire de Kita (Mali), 2020–2023 : charge, déterminants, effet dose–réponse du IPTp-SP et impact d’une intervention « CPN pour une expérience positive de la grossesse » évalué par différence-en-différences

Secteur d’intérêt : infectiologie, parasitologie, santé publique

Année de soutenance : 2026

Lieu de soutenance : Bamako/Point G

Pays d’origine : MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie du Mali.

Résumé :

Introduction

Le paludisme pendant la grossesse demeure un enjeu majeur au Mali. Cette étude visait à (i) estimer la fréquence du paludisme gestationnel dans le district sanitaire de Kita (2020–2023), (ii) identifier les facteurs associés, (iii) décrire la couverture préventive (IPTp-SP, MILD) et la relation dose–effet de l’IPTp-SP, et (iv) évaluer l’impact d’une intervention « CPN expérience positive » sur le paludisme.

Méthodologie

Étude d’analyse secondaire de données de routine de CPN/accouchement (01/01/2020–30/06/2023). Les indicateurs ont été estimés au niveau grossesse et visite. Les facteurs associés ont été évalués par Poisson modifié (aRR). L’effet dose–réponse a été analysé par GEE Poisson (niveau visite) avec interaction dose×période. L’impact de l’intervention (dès 01/07/2022) a été estimé par différence-en-différences (DiD) en GEE.

Résultats

Parmi 29 556 grossesses, 12 729 femmes ont présenté ≥ 1 épisode (prévalence cumulée 43,1%). Sur 74 163 visites de CPN, 30 576 diagnostics ont été posés (TPR 41,2%). La positivité culminait en août–octobre (≈ 56 –59%) et la saison des pluies augmentait le risque (OR ajusté 1,88). En multivariée, la faible gestité (aRR $\approx 1,24$ –1,34), la résidence rurale (aRR 1,12) et la saison pluvieuse (aRR 1,55) étaient associées au paludisme. La couverture IPTp-SP ≥ 3 doses était 34,4% ; la positivité diminuait avec la dose (45,18% \rightarrow 38,22%) et l’interaction

dose×période était significative ($p=7,8\times 10^{-6}$). L'intervention réduisait le paludisme (RRDiD 0,892 ; IC95% 0,805–0,988).

Conclusion

Le paludisme gestationnel à Kita est très élevé, fortement saisonnier et concentré chez les femmes à faible gestité et en milieu rural. L'amélioration de la qualité des CPN et l'optimisation de l'IPTp-SP (≥ 3 doses) pourraient réduire significativement la charge.

Mots clés : Paludisme ; Grossesse ; CPN ; TPIg-SP ; Différence-en-différences ; Mali.

IDENTIFICATION SHEET

Name: TOURE

First name: Alpha

Phone: +223 78 50 17 31

Email: alphapouj@gmail.com

Thesis title: *Malaria during pregnancy in the Kita health district (Mali), 2020–2023: burden, determinants, dose–response effect of IPTp-SP and impact of an intervention “ANC for a positive pregnancy experience” evaluated by difference-in-differences*

Field of interest: Infectiology, Parasitology, Public Health

Year of defence: 2026

Place of defence: Bamako / Point G

Country of origin: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Dentistry, Mali

Abstract

Introduction

Malaria during pregnancy remains a major public health issue in Mali. This study aimed to (i) estimate the frequency of gestational malaria in the Kita health district (2020–2023), (ii) identify associated factors, (iii) describe preventive coverage (IPTp-SP, LLINs), and the dose–effect relationship of IPTp-SP, and (iv) assess the impact of an intervention “ANC positive experience” on malaria.

Methodology

Secondary analysis of routine ANC/delivery data (01/01/2020–30/06/2023). Indicators were estimated at pregnancy and visit levels. Associated factors were assessed using modified Poisson regression (aRR). The dose–response effect was analysed using GEE Poisson (visit level) with dose×period interaction. The impact of the intervention (from 01/07/2022) was estimated by difference-in-differences (DiD) in GEE.

Results

Among 29,556 pregnancies, 12,729 women experienced ≥ 1 episode (cumulative prevalence 43.1%). Across 74,163 ANC visits, 30,576 diagnoses were made (TPR 41.2%). Positivity peaked in August–October (≈ 56 –59%), and the rainy season increased risk (adjusted OR 1.88). In multivariate analysis, low gravidity (aRR ≈ 1.24 –1.34), rural residence (aRR 1.12), and rainy season (aRR 1.55) were associated with malaria. IPTp-SP coverage ≥ 3 doses was 34.4%; positivity decreased with dose (45.18% \rightarrow 38.22%), and the dose \times period interaction was significant ($p=7.8\times 10^{-6}$). The intervention reduced malaria (RRDiD 0.892; 95% CI 0.805–0.988).

Conclusion

Gestational malaria in Kita is highly prevalent, strongly seasonal, and concentrated among women with low gravidity and in rural areas. Improving ANC quality and optimising IPTp-SP (≥ 3 doses) could significantly reduce the burden.

Keywords: Malaria; Pregnancy; ANC; IPTp-SP; Difference-in-differences; Mali

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce que s'y passe ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à compromettre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leur père. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque ! Je le jure