



Professeur D Malvy  
Responsable pédagogique  
et Directeur du Centre  
[denis.malvy@u-bordeaux.fr](mailto:denis.malvy@u-bordeaux.fr)

Professeur JL Koeck  
Co-responsable  
pédagogique  
[ilkoeck@gmail.com](mailto:ilkoeck@gmail.com)



Docteur BA Gaüzère  
Coordinateur pédagogique  
Pays de l'océan indien  
[bernard.gauzere@chr-reunion.fr](mailto:bernard.gauzere@chr-reunion.fr)

Madame M Estager  
Administration et Gestion  
des enseignements  
[murielle.estager@u-bordeaux.fr](mailto:murielle.estager@u-bordeaux.fr)

## Capacité de Médecine Tropicale

---

# Effet des interventions de prévention contre le paludisme pendant la grossesse à Madagascar

---

Présenté par  
Marielle JOUSSE  
Née le 4 mars 1980

Directeur  
Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA  
Co-Directeur  
Thomas KESTEMAN

Rapporteur  
Bernard-Alex GAÜZÈRE

JURY

---

Président	Pr D Malvy
Membres	Dr Th Pistone Dr B Portal Dr MC Receveur

---



## Sommaire

Sommaire .....	3
Liste de tableaux.....	5
Liste des figures.....	5
Résumé .....	6
Remerciements .....	8
Avertissement.....	8
Liste des acronymes .....	8
1. Introduction .....	10
a. Contexte scientifique et géographique .....	10
i. Rappel sur le paludisme : théorie et santé publique mondiale.....	10
ii. Le paludisme pendant la grossesse, les mesures préventives .....	10
iii. Le paludisme à Madagascar .....	12
iv. L'étude MEDALI (Mission d'Etude des Déterminants de l'Accès aux méthodes de Lutte antipaludique et de leur Impact) .....	13
b. Problématique et justification.....	14
c. Hypothèses .....	14
d. Objectifs .....	14
2. Méthodologie.....	14
a. Sélection de la population étudiée : critères d'inclusion et d'exclusion.....	14
i. Critères d'inclusion .....	14
ii. Critères d'exclusion.....	14
b. Procédure d'exploitation des données collectées et plan d'analyse .....	15
i. Définition des variables.....	15
ii. Analyses statistiques.....	15
3. Résultats .....	17
a. Diagramme de flux et description de la population étudiée .....	17
b. Etude analytique.....	19
i. Etude des facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale ou d'un enfant de moins de 1 an dans les zones de transmission du paludisme à Madagascar.....	19
ii. Etude des facteurs associés à la prise du traitement préventif intermittent .....	21
c. Calcul <i>a posteriori</i> de la puissance de l'étude.....	24

4. Discussion .....	25
a. Validité interne, biais d'information .....	25
b. Validité externe .....	26
i. Effet des mesures préventives sur la survenue de pertes fœtales et des décès néonataux.....	26
ii. Compliance à l'utilisation des mesures préventives pendant la grossesse .....	29
5. Conclusion.....	30
Références bibliographiques .....	30

## Liste de tableaux

Tableau 1: Etude descriptive des 907 femmes étudiées .....	18
Tableau 2: Facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale (fausse couche ou mort-né) ou au décès d'un enfant de moins de 1 an issu de la dernière grossesse datant de moins de 8 ans (analyse univariée, N=907). L'analyse a tenu compte de l'effet grappe des faciès de transmission du paludisme à Madagascar (Ouest, Est, Sud, Marges). .....	19
Tableau 3: Facteurs associés la survenue d'une perte fœtale ou à la perte d'un enfant de moins de 1 an issu de la dernière grossesse: analyse multivariée (N=907). L'analyse statistique a tenu compte de l'effet grappe des faciès de transmission du paludisme à Madagascar (Ouest, Est, Sud, Marges). .....	20
Tableau 4: Association entre variables sociodémographiques et prise du TPI chez les femmes ayant eu au moins une CPN: analyse univariée (N=818). .....	21
Tableau 5: Campagnes de prévention du paludisme : association entre le type d'information reçue et la prise d'au moins une dose de TPI pendant la grossesse (N=818).....	22
Tableau 6: Association entre variables du déroulement de la grossesse et de l'accouchement et prise de TPI pendant la grossesse (N=818).....	23
Tableau 7 : Facteurs associés à la prise d'au moins une dose de TPI chez les femmes ayant eu au moins une consultation prénatale lors de leur dernière grossesse (N=818): analyse multivariée. ....	24

## Liste des figures

Figure 1: Schéma représentant l'état des connaissances sur les conséquences maternelles et fœtales de l'infection palustre pendant la grossesse (source : Desai et al. 2007(2)).....	11
Figure 2: Les faciès de transmission du paludisme dans les districts de Madagascar, les sites de l'étude MEDALI et leurs densité de population (source : Kesteman et al 2014).....	12
Figure 3 : Diagramme de flux du groupe des patientes étudiées.....	17

## Résumé

*A Madagascar, les effets des mesures préventives instaurées pendant la grossesse ont été peu documentés. Ainsi, nous avons entrepris la présente étude afin d'évaluer des facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale ou d'un décès avant l'âge de 1 an dans différentes zones affectées par le paludisme. La base de données de l'enquête nationale MEDALI, réalisée en 2012 et en 2013, a été utilisée. 907 femmes ayant eu une issue de grossesse dans les 8 années ayant précédé l'enquête ont été étudiées. Il s'avère que la prise d'au moins une dose de traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg) (RCa=0,57 IC95% [0,46 – 0,71]) et l'utilisation systématique de moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée d'action (MILD) (RCa=0,53 IC95% [0,36 – 0,77]) sont associés à une diminution du risque de perte fœtale ou de mortalité infantile. Le fait de ne pas avoir été scolarisée par rapport aux mères qui ont été scolarisées au moins jusqu'au collège est associé à une diminution de la probabilité de prendre au moins une dose de TPIg pendant la grossesse (RCa=0,64 IC95% [0,42-0,97]) alors que le fait d'avoir eu plus de deux consultations prénatales est associé à une augmentation de la probabilité de prendre au moins une dose de TPI par rapport aux femmes qui n'ont eu qu'une consultation de suivi pendant leur grossesse (RCa=2,36 IC95% [1,04-5,54]). Cette étude, bien que limitée par l'effectif de femmes incluses dans l'enquête, révèle un effet positif des mesures préventives contre le paludisme (MILD et TPIg) - recommandées dans les zones de transmission du paludisme à Madagascar - sur la survenue de pertes fœtales et de décès avant l'âge de 1 an. Cependant, le nombre de consultations prénatales pendant la grossesse semble influencer directement sur l'accès à ces mesures.*



## **Remerciements**

Je remercie le Professeur Milijoana RANDRIANARIVELOJOSIA pour son accueil chaleureux au sein de l'Unité de Recherche sur le Paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar. Vous m'avez accordé votre confiance pour travailler sur un des projets de votre unité. Je vous remercie pour les précieux conseils que vous m'avez donnés pendant mon séjour à Madagascar.

Je remercie le Dr Thomas KESTEMAN pour sa motivation et son encadrement dans ce travail qui a permis l'exploration de la facette santé maternelle du projet MEDALI. Merci pour ta disponibilité. Je te souhaite une belle continuation dans tes projets professionnels et scientifiques.

Je remercie le Docteur Dolores POURETTE d'avoir accepté que je réalise ce travail.

Je remercie Madame Chiarella MATTERN pour sa bonne idée et son introduction auprès de l'équipe de recherche du projet MEDALI.

Je remercie Madame Murielle ESTAGER, secrétaire du Centre René Labusquière, pour ses conseils, son aide et sa disponibilité dans le cadre de la formation de Médecine Tropicale.

## **Avertissement**

Cette étude a été réalisée avec les données collectées lors de la réalisation du projet MEDALI, financé par le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme via le programme Initiative 5% initié par le Ministère français des Affaires Etrangères et France Expertise Internationale.

Cette étude a été réalisée sur la base de données de l'étude MEDALI (acronyme pour Mission d'Etude des Déterminants de l'Accès aux Méthodes de Lutte antipaludique et de leurs Impacts), laquelle appartient à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le design ainsi que l'enquête ont été réalisés par l'Unité de Recherche sur le Paludisme entre 2011 et 2013. L'objectif principal de cette étude était de connaître la prévalence du paludisme à Madagascar, sa morbi-mortalité et l'impact des mesures de prévention instaurée (publication de *Kesteman et al*, Malaria Journal 2014). Lors de cette enquête, beaucoup d'informations avaient été récoltées concernant la prévention du paludisme pendant la grossesse mais n'avaient pas encore été exploitées. Ce mémoire présente l'analyse et l'interprétation de ces informations. L'auteur de ce mémoire a obtenu l'autorisation du Professeur Milijoana RANDRIANARIVELOJOSIA, chef de service de l'unité de Recherche sur le Paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar, pour l'exploitation des données.

## Liste des acronymes

CPN	Consultation Périnatale
DOT	<i>DirectlyObservedTherapy</i>
FC	Fausse Couche
IEC	Information, Education et Communication
MEDALI	Mission d'Etude des Déterminants de l'Accès aux méthodes de Lutte antipaludique et de leur Impact
MILD	Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à Longue Durée d'Action
MIS	<i>Malaria Indicator Survey</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
SA	Semaine d'aménorrhée
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TPiG	Traitement Préventif Intermittent du paludisme pendant la grossesse

# 1. Introduction

## a. Contexte scientifique et géographique

### i. Rappel sur le paludisme : théorie et santé publique mondiale

Le paludisme est une parasitose provoquée par des protozoaires du genre *Plasmodium*. Cinq espèces de *Plasmodium*, transmises par des anophèles, infectent l'homme (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*). La pathogénicité, la répartition géographique et la fréquence de ces parasites varient suivant l'espèce. Dans l'organisme humain, ces parasites présentent un développement comportant un stage hépatique, et un stade érythrocytaire.

En 2000, le paludisme a été identifié comme l'un des plus grands obstacles au développement mondial. Un des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) visait à stopper et à commencer à inverser l'incidence du paludisme avant 2015. Sous l'effet de l'amélioration conjointe de la lutte anti-vectorielle (distribution de moustiquaires imprégnée d'insecticides à longue durée d'action), du diagnostic rapide, de traitements efficaces, de traitements préventifs intermittents (enfant et femme enceinte) et de changements sociaux (urbanisation, développement économique) le paludisme a régressé dans toutes les régions du monde(1).

Une baisse de 37% du nombre des nouveaux cas de paludisme a été observée en 15 ans(1). Cependant, le paludisme demeure un problème de santé publique dans de nombreuses régions, en particulier, en Afrique subsaharienne. En 2014, on estime à 214 millions le nombre de nouveaux cas de paludisme, et environ 438 000 le nombre de décès, 3,2 milliard de personnes sont exposées dans le monde(1). En Afrique subsaharienne, 15 pays représentent 80% des cas de paludisme et 78% des décès dans le monde. Plus des deux tiers des décès liés au paludisme surviennent chez des enfants de moins de 5 ans.

### ii. Le paludisme pendant la grossesse, les mesures préventives

Les femmes sont plus à risque de développer une infection à *P. falciparum* lorsqu'elles sont enceintes. Environ 25 millions de femmes enceintes sont à risque de développer une infection à *P. falciparum* chaque année et une femme sur quatre présente une infection placentaire au moment de l'accouchement (dans les zones de transmission stable). *P. falciparum* a la capacité d'infecter le placenta.

Le paludisme est la cause de complications périnatales aiguës et graves qui varient selon les zones de transmission. Dans les zones de transmission stable, l'infection pendant la grossesse revêt deux

formes : une infection périphérique et une infection placentaire (ces deux formes peuvent être associées). On retrouve des problèmes d'anémie maternelle et de retard de croissance fœtal intra-utérin, surtout chez les primipares. Dans les régions d'endémie instable, où les cas sont peu fréquents en dehors des épisodes épidémiques, il est retrouvé une augmentation de la mortalité fœto-maternelle et des accès pernecieux palustre chez la femme enceinte. Dans ces zones, l'effet de la gestité est moins marqué. Les jeunes femmes enceintes (adolescentes) présentent une augmentation du risque de développer une infection : le risque de développer une infection est dépendant du développement d'une immunité contre le paludisme qui est liée à l'âge et au nombre de grossesse. Les femmes séropositives pour le VIH constituent aussi un groupe à risque. Les complications liées à un traitement curatif par quinine sont plus fréquentes pendant la grossesse: hypoglycémie sévère, œdème pulmonaire, anémie. La figure 1, ci-après, résume les conséquences de l'infection palustre pendant la grossesse.

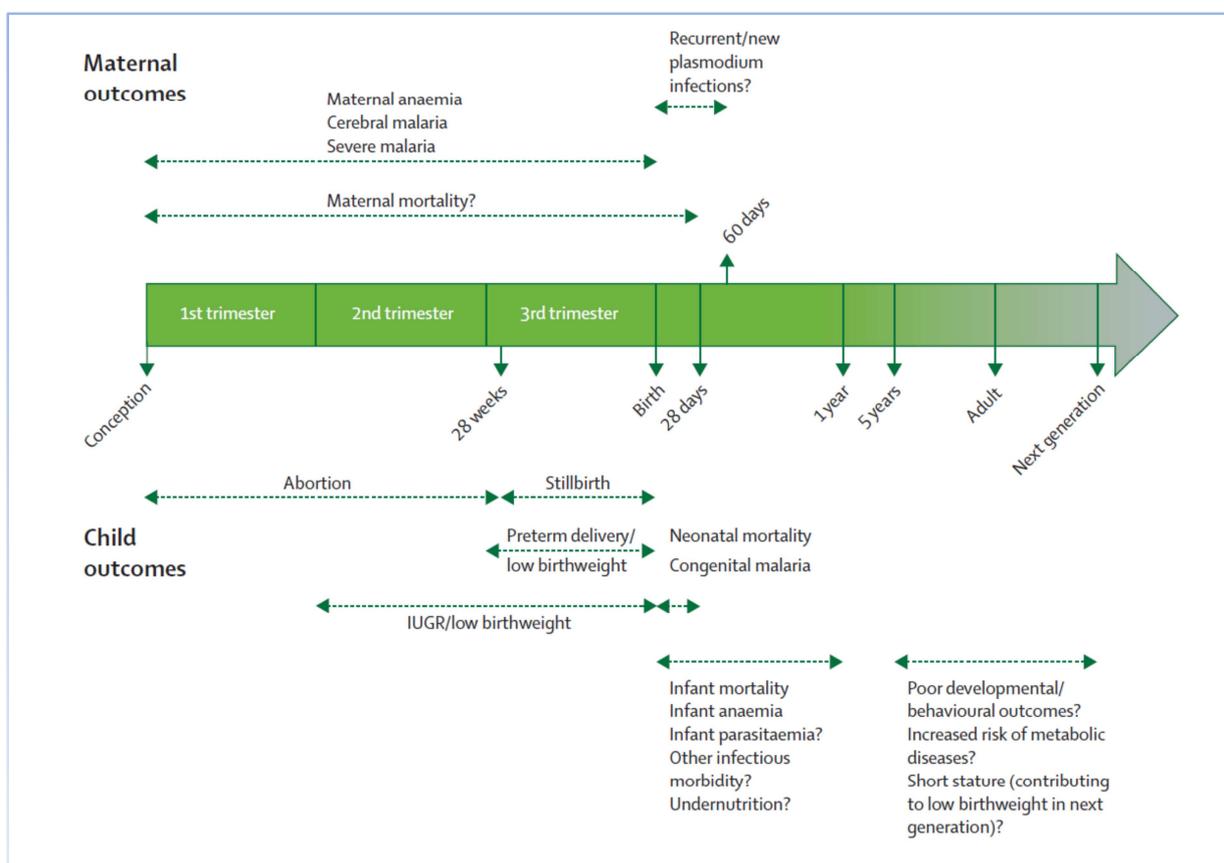


Figure 1: Schéma représentant l'état des connaissances sur les conséquences maternelles et fœtales de l'infection palustre pendant la grossesse (source : Desai et al. 2007(2))

La prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie doit être systématique. Un traitement préventif intermittent contre le paludisme (TPIg) est recommandé par l'OMS pour prévenir le paludisme chez la femme enceinte en Afrique sub-saharienne. Ce traitement consiste à administrer de façon intermittente et systématique l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP). Le TPIg est associée à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD) dans

les zones de haute transmission palustre. Les comprimés de SP sont administrés lors des consultations prénatales (3 comprimés de SP en dose unique, première dose après 16 semaines d'aménorrhée et les deux doses recommandées sont séparées d'au moins un mois). Le TPIg a été adopté par 37 pays en 2013. Près de 57% des femmes enceintes dans ces pays ont reçu au moins une dose de TPI. Quinze million de femmes enceintes sur 35 millions n'ont reçu qu'une dose de TPIg.

### iii. Le paludisme à Madagascar

#### 1. La situation du pays en 2015

Madagascar, une grande île dans la partie sud-ouest de l'Océan Indien, comprend 23 millions d'habitants (35% de la population vivait en milieu urbain et 77,1% de la population vivait sous le seuil d'extrême pauvreté de 1,25\$ par jour en 2013) (3). Depuis l'Indépendance, en 1960, la situation politique dans le pays demeure instable. De 2009 à 2013, le pays a subi une longue période de transition(3). Cette période de crise économique, sociale et politique a entraîné une dégradation des conditions de vie de la population et a accru la vulnérabilité des couches les plus pauvres. L'indice de Gini était de 40,6 en 2010 selon la Banque Mondiale, et l'indice de développement humain de 0,498 en 2013 selon le PNUD. En 2015, les tensions politiques persistent. Ces difficultés politiques constituent un frein au développement du pays, les inégalités sont importantes.

#### 2. Le paludisme à Madagascar : 4 faciès

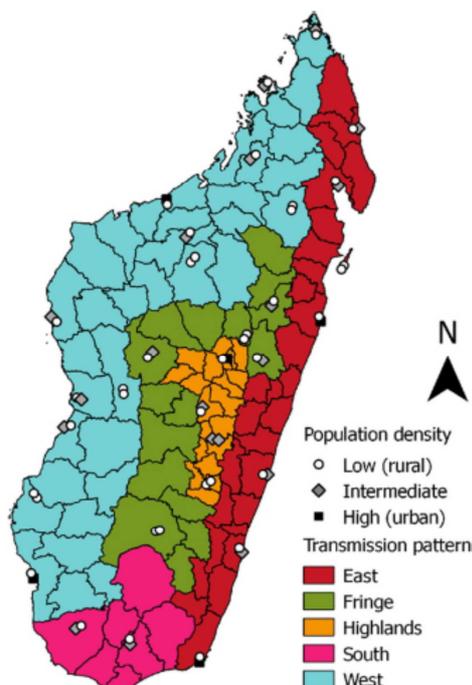


Figure 2: Les faciès de transmission du paludisme dans les districts de Madagascar, les sites de l'étude MEDALI et leurs densité de population (source : Kesteman et al 2014)

A Madagascar, les parasites retrouvés sont *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et de façon moins importante *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*. Les principaux vecteurs sont *Anopheles funestus*, *Anopheles gambiae sensu lato* et *Anopheles mascarensis*. Quatre faciès de transmission du paludisme sont décrits à Madagascar en lien direct avec les différents types climatiques : paludisme stable à forte transmission toute l'année sur le côte Est (faciès équatorial), paludisme stable mais à forte transmission en saison des pluies (de novembre à mars) sur la côte Ouest et le Nord (faciès tropical), paludisme instable à transmission liée aux précipitations dans le Sud (faciès sahélien), paludisme instable et saisonnier (de novembre à avril) sur les « Marges » jusqu'à 1500m d'altitude (faciès montagnard). Au-delà de 1500m, sur les hautes terres centrales, on considère que les conditions environnementales ne sont pas propices à la

transmission du parasite : le TPIg n'est pas recommandé pendant la grossesse dans cette zone de Madagascar. La figure 2, ci-dessus, illustre sur la carte de Madagascar ces différents faciès de transmission(4).

A Madagascar, les mesures de prévention contre du paludisme sont représentées par : l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (MILD), les campagnes d'aspersion intra domiciliaires, le traitement préventif intermittent des femmes enceintes (TPIg), la réalisation d'un test de diagnostic rapide (TDR) ou d'un diagnostic microscopique en cas de fièvre, le traitement des cas de paludisme non compliqués par une combinaison contenant un dérivé de l'artémisinine et les campagnes d'information, d'éducation et de communication (IEC). Le TPIg a été introduit à Madagascar en 2004.

#### **iv. L'étude MEDALI (Mission d'Etude des Déterminants de l'Accès aux méthodes de Lutte antipaludique et de leur Impact)**

En 2012-2013, un projet dont le but a été de mesurer la couverture et l'efficacité des interventions pour la prévention du paludisme à Madagascar en terme d'infection, de morbidité et de mortalité et les facteurs associés à cette efficacité mesurés avec des approches quantitatives et qualitatives a été réalisé. Ce projet a été appelé MEDALI (acronyme pour Mission d'Etude des Déterminants de l'Accès aux Méthodes de Lutte antipaludique et de leur Impact) et s'est tenu à Madagascar(4). Cette enquête nationale a été réalisée en 2012 et en 2013 dans 31 zones représentant tous les faciès de transmission du paludisme à Madagascar. Cette enquête comprenait une étude transversale et une étude sur des cas d'infection palustre. Des données cliniques, sociodémographiques et l'exposition aux interventions de prévention du paludisme ont été collectées. L'objectif de l'étude transversale était d'étudier les taux de prévalence de l'infection palustre et comprenait l'étude des interventions de prévention. Il s'agissait d'un échantillonnage en grappe stratifié sur les zones de transmission (faciès) du pays.

Les principaux résultats de cette enquête ont été l'estimation du taux de prévalence de l'infection palustre de 3,1% : avec un taux de prévalence plus élevé dans les zones de transmission à l'Est et à l'Ouest. La proportion des femmes enceintes ayant dormi sous MILD la nuit ayant précédé la visité était de 38,4% (IC95% [29,0-48,8]). La proportion de femmes enceintes de plus de 4 mois ou de femmes en âge de procréer ayant accouché dans les 12 derniers mois et ayant reçu au moins 2 doses de TPIg ou plus était de 25,3% (IC95% [20,0-30,5]) en considérant seulement les zones cibles (exclusion des femmes vivant sur les hautes terres centrales) : ce taux de couverture en mesures préventives a été jugé faible mais concordant avec les résultats de deux autres enquêtes nationales réalisées dans le pays (MIS 2011 et MIS 2013 : *Malaria Indicator Survey*).

## **b. Problématique et justification**

L'efficacité du traitement préventif intermittent et de l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée d'action pendant la grossesse a été démontrée lors d'essais cliniques randomisés. Cela explique que ces mesures préventives soient fortement recommandées. Cependant, à Madagascar, l'efficacité post-déploiement (sur le terrain) de ces interventions sur la population n'a pas été vérifiée, notamment chez la femme enceinte.

## **c. Hypothèses**

Les interventions de prévention contre le paludisme utilisées pendant la grossesse (TPIg, MILD) ont un effet sur la survenue de pertes fœtales et de décès avant l'âge de 1 an, à Madagascar.

## **d. Objectifs**

L'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'utilisation des mesures préventives contre le paludisme dans les zones de transmission à Madagascar sur la survenue de pertes fœtales (fausses couches, morts nés) et de décès infantiles (enfants de moins de 1 an).

L'objectif secondaire est de connaître les caractéristiques des femmes qui ont reçu au moins une dose de traitement préventif intermittent (TPIg) lorsqu'il y a eu au moins une consultation prénatale pendant la grossesse.

# **2. Méthodologie**

## **a. Sélection de la population étudiée : critères d'inclusion et d'exclusion**

### **i. Critères d'inclusion**

L'ensemble des individus de l'enquête transversale réalisée en communauté dans le projet MEDALI ont été inclus dans cette étude.

### **ii. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion de cette étude ont été :

\*les individus de sexe masculin ;

\*les femmes absentes au moment du passage des enquêteurs car elles n'ont pas été interrogées individuellement ;

\*les femmes vivant sur les Hautes Terres Centrales à Madagascar : zone où la prophylaxie par TPIg n'est pas recommandée pendant la grossesse ;

\*les femmes n'ayant pas eu au moins un antécédent de grossesse ;

\*les femmes dont la dernière grossesse remonte à plus de 8 ans avant le passage des enquêteurs: le TPIg n'était pas administré avant 2004, pendant la grossesse, à Madagascar ;

\*les femmes n'ayant pas été interrogées sur leur dernière grossesse (le questionnaire dit « long » comportant des questions sur la dernière grossesse n'a pas systématiquement été administré aux femmes en âge de procréer, et, les femmes présentes mais ayant refusé d'être prélevées n'ont pas été interrogées) ;

\*les femmes dont l'issue de la dernière grossesse a été un avortement provoqué.

Dans l'analyse des facteurs associés à la prise de TPIg pendant la grossesse, les patientes n'ayant pas eu au moins une consultation prénatale ont été exclues.

## **b. Procédure d'exploitation des données collectées et plan d'analyse**

### **i. Définition des variables**

Les patientes étudiées ont été interrogées sur l'issue de leur dernière grossesse qui pouvait être : la naissance d'un enfant né vivant, la naissance d'un mort-né et la survenue d'une fausse couche (les patientes ayant répondu avortement provoqué ont été exclues de l'analyse). Le critère dit « perte fœtale » inclut fausse couche et naissance d'un mort-né comme issue pour la dernière grossesse.

Le critère « décès infantile » représente les enfants issus de la dernière grossesse qui sont décédés dans leur première année de vie.

### **ii. Analyses statistiques**

La base de données de l'enquête MEDALI a été utilisée. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R(5). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 et tous les tests ont été bilatéraux. Une analyse descriptive simple a été réalisée sur l'ensemble de la population sélectionnée. Cette description a porté sur les données sociodémographiques, les mesures préventives contre le paludisme (utilisation de MILD pendant la grossesse, prise d'au moins une dose de TPIg, atteinte des campagnes d'information, éducation et communication), le déroulement de la grossesse et de l'accouchement. Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage accompagné des effectifs (variables qualitatives).

Les tests statistiques utilisés sont le test de chi-deux de Pearson (ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable) pour les variables qualitatives. Les associations entre chaque facteur associé supposé et la survenue d'une perte fœtale ou néo-natale ont été estimés au moyen de rapport de cotes (RC) et de leurs intervalles de confiance à 95%. Une première analyse uni-variée par régression logistique multiple a été réalisée afin de déterminer les facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale ou d'un décès infantile lors de la dernière grossesse avec prise en compte de l'effet grappe selon les faciès de transmission du paludisme à Madagascar (Ouest, Est, Marges, Sud) à inclure dans une

analyse multivariée. L'effet grappe a été intégré en utilisant des modèles de type GEE (*Generalized Estimating Equations*). Une analyse multivariée a permis d'estimer les rapports de cotes ajustés (RCa), prenant en compte l'effet grappe des faciès de transmission palustre, et leurs intervalles de confiance à 95% pour chaque facteur retenu (seuil conservateur 0,15). Une deuxième analyse uni-variée par régression logistique multiple a été réalisée afin de déterminer les facteurs associés à la prise d'au moins une dose de TPI pendant la grossesse chez les femmes ayant eu au moins une consultation prénatale à inclure dans une analyse multivariée. Une analyse multivariée a permis d'estimer les rapports de cotes ajustés (effet grappe non pris en compte) et leurs intervalles de confiance à 95% pour chaque facteur retenu (seuil conservateur 0,15). Certaines variables jugées corrélées entres-elles n'ont pas été incluses dans le modèle (par exemple : niveau d'éducation de la femme et le niveau d'éducation du chef de ménage). Aucune variable d'ajustement n'a été forcée dans le modèle. La méthode de sélection des variables adoptées a été la réalisation de tests de Wald pas à pas descendante.

Un calcul de la puissance de l'étude *a posteriori* a été réalisé.

### 3. Résultats

#### a. Diagramme de flux et description de la population étudiée

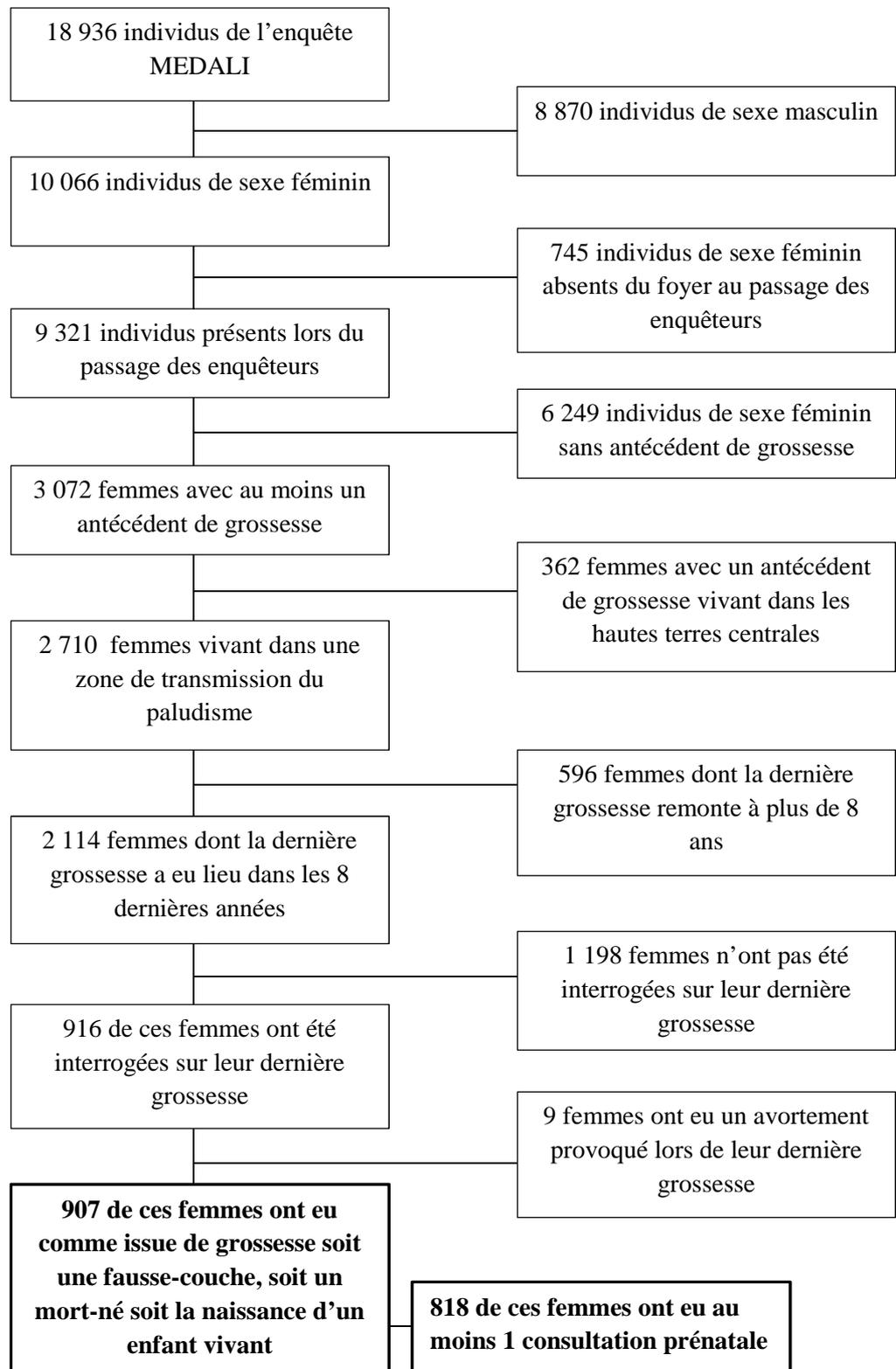


Figure 3 : Diagramme de flux du groupe des patientes étudiées

Sur les 907 femmes étudiées, 183(20,2%) vivaient sur la côte Est, 506(55,8%) sur la côte Ouest, 96(10,6%) en zone Sud subdésertique et 122(13,5%) sur les Marges. Le tableau 1 ci-après décrit la population étudiée.

Tableau 1: Etude descriptive des 907 femmes étudiées

Variables	Effectifs (n)	Pourcentages (%)	IC 95%
<b>A reçu au moins une dose de TPI pendant la dernière grossesse</b>			
Oui	515	56,8	53,5-60,0
<b>A reçu au moins deux doses de TPI pendant la dernière grossesse</b>			
Oui	213	23,5	20,8-26,3
<b>Utilisation systématique de la moustiquaire pendant la grossesse</b>			
Oui	722	79,6	76,8-82,1
<b>Age au moment de l'accouchement (catégories en années)</b>			
<18	103	11,3	9,4-13,6
[19-30]	380	41,9	38,7-45,1
[31-40]	188	20,7	18,2-23,5
>40	29	3,2	2,2-4,5
<b>Nombre d'enfants (vivants et décédés)</b>			
Un ou pas d'enfants	718	79,2	76,4-81,7
2 à 5 enfants	110	12,1	10,2-14,4
Plus de 5 enfants	79	8,7	7,0-10,7
<b>Niveau d'éducation</b>			
Aucun ou inconnu	214	23,6	20,9-26,5
Primaire	398	43,9	40,7-47,1
Collège/Lycée/Sup	295	32,5	29,5-35,6
<b>Niveau d'éducation du chef de ménage</b>			
Aucun ou inconnu	236	26,0	23,3-29,0
Primaire	373	41,1	38,0-44,4
Collège/Lycée/Sup	298	32,9	29,9-36,0
<b>Quintiles socio-économiques du ménage</b>			
1 <sup>ier</sup> (plus pauvre)	248	27,3	24,5-30,3
2ième	197	21,7	19,2-24,5
3ième	182	20,1	17,6-22,8
4 <sup>ième</sup> et 5 <sup>ième</sup> (deux quintiles les plus riches)	280	30,9	27,9-33,9
<b>Densité de population</b>			
Faible (« zone rurale »)	445	49,1	45,8-52,3
Moyenne (« zone suburbaine » ou petite ville)	279	30,8	27,8-33,8
Haute (« zone urbaine »)	183	20,2	17,7-22,9
<b>Issue de grossesse</b>			
Naissance vivante	884	96,5	96,2-98,3
Mort-né	8 <sup>a</sup>	0,9	0,4-1,7
Fausse couche	15 <sup>a</sup>	1,6	1,0-2,7
<b>Décès d'un enfant de moins de 1 an né de la dernière grossesse</b>			
Oui	23 <sup>a</sup>	2,5	1,7-3,8
<b>Perte fœtale (fausse couche et mort-né) OU décès d'un enfant de moins de 1 an né de la dernière grossesse</b>			
Oui	34 <sup>a</sup>	3,7	2,7-5,2

<sup>a</sup>Incohérence dans les totaux des événements probablement liée à une erreur de déclaration de la femme interrogée

## b. Etude analytique

### i. Etude des facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale ou d'un enfant de moins de 1 an dans les zones de transmission du paludisme à Madagascar

Le tableau 2 ci-après présente les résultats de l'analyse univariée recherchant les facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale ou au décès d'un enfant de moins de 1 an issu de la dernière grossesse prenant compte de l'effet grappe par faciès. Le tableau 3 présente les résultats de l'analyse multivariée par régression logistique.

Tableau 2: Facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale (fausse couche ou mort-né) ou au décès d'un enfant de moins de 1 an issu de la dernière grossesse datant de moins de 8 ans (analyse uni variée, N=907). L'analyse a tenu compte de l'effet grappe des faciès de transmission du paludisme à Madagascar (Ouest, Est, Sud, Marges).

<u>Variables explicatives</u>	<u>Effectifs n</u> pour chaque catégorie	<u>Pourcentages(%)</u> de perte fœtale ou décès<1an pour chaque catégorie	<u>RC [IC95%]</u>	<u>p</u>
<b>Age au moment de l'accouchement (catégories en années)</b>				
<18	103	4,9	1,33 [0,82 – 2,17]	0,24
[19-30]	380	3,7	1	-
[31-40]	188	4,3	1,16 [0,90 – 1,50]	0,25
>40	29	17,2	5,45 [2,39 – 12,43]	<0,01
<b>Nombre d'enfants (vivants et décédés)</b>				
Un ou pas d'enfants	718	1,4	1	-
2 à 5 enfants	110	16,4	14,61 [6,40 – 33,34]	<0,01
Plus de 5 enfants	79	7,6	6,02 [3,00 – 12,08]	<0,01
<b>A reçu au moins une dose de TPI pendant la dernière grossesse</b>				
Oui	515	2,9	0,59 [0,42 – 0,83]	<0,01
Non	392	4,8	1	-
<b>Utilisation systématique de la moustiquaire pendant la grossesse</b>				
Oui	722	3,2	0,50 [0,34 – 0,72]	<0,01
Non	185	5,9	1	-
<b>Niveau d'éducation</b>				
Aucun ou inconnu	214	1,9	0,37 [0,21 – 0,65]	<0,01
Primaire	398	4,0	0,82 [0,40 – 1,56]	0,55
Collège/Lycée/Sup	295	4,7	1	-
<b>Niveau d'éducation du chef de ménage</b>				
Aucun ou inconnu	236	3,4	1,02 [0,55 – 1,89]	0,95
Primaire	373	4,3	1,29 [0,73 – 2,26]	0,38
Collège/Lycée/Sup	298	3,4	1	-
<b>Quintiles socio-économiques du ménage</b>				
1 <sup>ier</sup> (plus pauvre)	248	3,6	0,78[0,52-1,16]	0,22
2 <sup>ième</sup>	197	4,6	0,98[0,68-1,40]	0,89
3 <sup>ième</sup>	182	1,6	0,34[0,23-0,50]	<0,01
4 <sup>ième</sup> et 5 <sup>ième</sup> (deux quintiles les plus riches)	280	4,6	1	-

<b>Densité de la population</b>					
Faible (« zone rurale »)	445	3,4	1,18[0,75-1,86]	0,48	
Moyenne (« zone suburbaine » ou petite ville)	279	2,9	1	-	
Haute (« zone urbaine »)	183	6,0	2,17[1,44-3,28]	<0,01	

Tableau 3: Facteurs associés la survenue d'une perte fœtale ou à la perte d'un enfant de moins de 1 an issu de la dernière grossesse: analyse multivariée (N=907). L'analyse statistique a tenu compte de l'effet grappe des faciès de transmission du paludisme à Madagascar (Ouest, Est, Sud, Marges).

<b>Variables explicatives</b>	<b>Effectifs n</b> pour chaque catégorie	<b>Proportions(%)</b> de perte fœtale ou décès<1an pour chaque catégorie	<b>RC [IC95%]</b>	<b>p</b>	<b>RC ajusté [IC95%]</b>	<b>p</b>
<b>Nombre d'enfants (vivants et décédés)</b>						
Un ou pas d'enfants	718	1,4	1	-	1	-
2 à 5 enfants	110	16,4	14,61 [6,40 – 33,34]	<0,01	15,89 [6,14 – 41,08]	<0,01
Plus de 5 enfants	79	7,6	6,02 [3,00 – 12,08]	<0,01	7,56 [3,13 – 18,29]	<0,01
<b>Prise de TPI pendant la grossesse</b>						
Oui	515	2,9	0,59 [0,42 – 0,83]	<0,01	0,57 [0,46 – 0,71]	<0,01
Non	392	4,8	1	-	1	-
<b>Utilisation systématique de la moustiquaire pendant la grossesse</b>						
Oui	722	3,2	0,50 [0,34 – 0,72]	<0,01	0,53 [0,36 – 0,77]	<0,01
Non	185	5,9	1	-	1	-
<b>Niveau d'éducation</b>						
Aucun ou inconnu	214	1,9	0,37 [0,21 – 0,65]	<0,01	0,22 [0,10 – 0,52]	<0,01
Primaire	398	4,0	0,82 [0,44 – 1,56]	0,55	0,50 [0,26 – 0,98]	0,04
Collège/Lycée/Sup	295	4,7	1	-	1	-

## ii. Etude des facteurs associés à la prise du traitement préventif intermittent

Les tableaux 4 à 6, ci-après, présentent les résultats de l'analyse univariée pour la recherche des facteurs associés à la prise de TPIg chez les femmes qui ont eu au moins une consultation prénatale pendant leur grossesse. Le tableau 7 présente les résultats de l'analyse multivariée par régression logistique.

Tableau 4: Association entre variables sociodémographiques et prise du TPI chez les femmes ayant eu au moins une CPN: analyse uni variée (N=818).

<b><u>Variabiles explicatives</u></b>	<b><u>Effectifs n</u></b> pour chaque catégorie	<b><u>Proportions(%)</u></b> de prise de TPIg	<b><u>RC [IC95%]</u></b>	<b><u>p</u></b>
<b><u>Variabiles sociodémographiques</u></b>				
<b><u>Age au moment de l'accouchement (catégories en années)</u></b>				
<18	97	66,0	0,97 [0,61 – 1,57]	0,89
[19-30]	348	66,7	1	-
[31-40]	173	64,7	0,92 [0,63 – 1,35]	0,66
>40	26	50,0	0,50 [0,22 – 1,12]	0,09
<b><u>Nombre d'enfants (vivants et décédés)</u></b>				
Un ou pas d'enfants	651	63,1	1	-
2 à 5 enfants	95	62,1	0,96 [0,62 – 1,50]	0,85
Plus de 5 enfants	72	62,5	0,97 [0,59 – 1,63]	0,92
<b><u>Niveau d'éducation</u></b>				
Aucun ou inconnu	173	56,1	0,55 [0,37 – 0,81]	<0,01
Primaire	365	60,8	0,67 [0,48 – 0,92]	0,02
Collège et plus	280	70,0	1	-
<b><u>Quintiles du niveau socio-économique</u></b>				
Le plus pauvre	204	60,3	0,58 [0,39 – 0,85]	<0,01
Moins pauvre	182	57,7	0,52 [0,35 – 0,77]	<0,01
Moyen	171	57,3	0,51 [0,34 – 0,77]	<0,01
Les 2 plus riches	261	72,4	1	-
<b><u>Zone habitée</u></b>				
Rurale	396	59,1	0,95 [0,69 – 1,32]	0,77
Suburbaine	249	60,2	1	-
Urbaine	173	75,7	2,06 [1,35 – 3,19]	<0,01
<b><u>Niveau d'éducation du chef de ménage</u></b>				
Aucun ou inconnu	194	58,8	0,55 [0,38 – 0,82]	<0,01
Primaire	342	57,9	0,54 [0,38 – 0,75]	<0,01
Collège et plus	282	72,0	1	-

Tableau 5: Campagnes de prévention du paludisme : association entre le type d'information reçue et la prise d'au moins une dose de TPI pendant la grossesse (N=818).

<b><u>Variables explicatives</u></b>	<b><u>Effectifs n</u></b> pour chaque catégorie	<b><u>Proportions(%)</u></b> de prise de TPIg	<b><u>RC [IC95%]</u></b>	<b><u>p</u></b>
<b><u>Information et communication</u></b>				
<b>A déjà entendu au moins un message radio sur le paludisme</b>				
Oui	534	62,5	1	-
Non	283	63,6	1,05 [0,78 – 1,41]	0,77
<b>A déjà vu au moins une affiche sur le paludisme</b>				
Oui	682	61,9	1	-
Non	134	67,9	1,30 [0,88 – 1,95]	0,19
<b>A déjà assisté à au moins une séance de vidéo mobile sur le paludisme</b>				
Oui	796	62,3	1	-
Non	20	85,0	3,43 [1,14 – 14,77]	0,05
<b>A déjà vu au moins un message télévisuel sur le paludisme</b>				
Oui	745	61,7	1	-
Non	72	75,0	1,86 [1,09 – 3,32]	0,03
<b>A déjà lu un article sur le paludisme</b>				
Oui	796	63,1	1	-
Non	21	61,9	0,95 [0,40 – 2,43]	0,91
<b>A déjà eu au moins une séance d'information sur le paludisme</b>				
Oui	720	61,9	1	-
Non	95	70,5	1,47 [0,93 – 2,37]	0,10

Tableau 6: Association entre variables du déroulement de la grossesse et de l'accouchement et prise de TPI pendant la grossesse (N=818).

<b><u>Variables explicatives</u></b>	<b><u>Effectifs n</u></b> pour chaque catégorie	<b><u>Proportions(%)</u></b> de prise de TPIg	<b><u>RC [IC95%]</u></b>	<b><u>p</u></b>
<b><u>Histoire de la grossesse et de l'accouchement</u></b>				
<b>Utilisation systématique d'une moustiquaire pendant la grossesse</b>				
Oui	669	65,0	1,60 [1,12 – 2,30]	0,01
Non	149	53,7	1	-
<b>Nombre de consultations prénatales (CPN)</b>				
1 CPN	29	37,9	1	-
2 CPN	62	53,2	1,86 [0,76 – 4,69]	0,18
Plus de 2 CPN	715	65,0	3,04 [1,43 – 6,75]	<0,01
<b>Catégorie professionnelle de la personne ayant fait le suivi de grossesse en CPN</b>				
Un médecin	775	62,6	1	-
Une sage-femme	42	69,0	1,33 [0,70 – 2,69]	0,40
<b>Lieu de l'accouchement</b>				
Une structure de santé	415	66,7	1	-
Autre	387	59,2	0,72 [0,54 – 0,96]	<0,03
<b>Personne ayant réalisé l'accouchement</b>				
Un médecin	86	69,8	1	-
Une sage-femme	410	66,8	0,87 [0,52 – 1,43]	0,60
Autre	306	56,2	0,56 [0,33 – 0,92]	0,02

Tableau 7 : Facteurs associés à la prise d'au moins une dose de TPI chez les femmes ayant eu au moins une consultation prénatale lors de leur dernière grossesse (N=818): analyse multivariée.

<b><u>Variabiles explicatives</u></b>	<b><u>Effectifs n</u></b> pour chaque catégorie	<b><u>Proportions(%)</u></b> de prise de TPIg	<b><u>RC [IC95%]</u></b>	<b><u>p</u></b>	<b><u>RC ajusté [IC95%]</u></b>	<b><u>p</u></b>
<b><u>Variable sociodémographique</u></b>						
<b>Niveau d'éducation</b>						
Aucun ou inconnu	173	56,1	0,55 [0,37 - 0,81]	<0,01	0,64 [0,42-0,97]	0,03
Primaire	365	60,8	0,67 [0,48 - 0,92]	0,02	0,75 [0,53-1,06]	0,10
Collège et plus	280	70	1	-	-	-
<b><u>Histoire de la grossesse et de l'accouchement</u></b>						
<b>Nombre de consultations prénatales (CPN)</b>						
1 CPN	29	37,9	1	-	-	-
2 CPN	62	53,2	1,86 [0,76 - 4,69]	0,18	1,54 [0,60-4,09]	0,38
Plus de 2 CPN	715	65	3,04 [1,43 - 6,75]	<0,01	2,36 [1,04-5,54]	0,04
<b>Lieu de l'accouchement</b>						
Structure de santé	415	66,7	1	-	-	-
Autre	387	59,2	0,72 [0,54 - 0,96]	0,03	0,84 [0,62-1,14]	0,25
<b><u>Information et communication</u></b>						
<b>A déjà assisté à au moins une séance de vidéo mobile sur le paludisme</b>						
Non	796	62,3	1	-	-	-
Oui	20	85	3,43 [1,14 - 14,77]	0,05	2,14 [0,68-9,43]	0,24
<b>A déjà eu au moins une séance d'information sur le paludisme</b>						
Non	720	61,9	1	-	-	-
Oui	95	70,5	1,47 [0,93 - 2,37]	0,10	1,34 [0,83-2,18]	0,24

### c. Calcul *a posteriori* de la puissance de l'étude

Un calcul de la puissance de l'analyse statistique a été réalisé *a posteriori*. Le calcul s'est basé sur le taux d'utilisation d'au moins une dose de TPI chez les femmes qui ont eu une perte fœtale ou un enfant de moins de 1 an décédé issu de la dernière grossesse (44%) à celles qui n'en ont pas eu (57%). Le résultat obtenu est une puissance de 32,3% IC95% [31,9-33,7].

## 4. Discussion

A Madagascar, les effets des mesures préventives instaurées pendant la grossesse ont été peu documentés. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer les facteurs associés à la survenue d'une perte fœtale ou du décès d'un enfant dans sa première année dans les zones de transmission du paludisme à Madagascar. Une analyse statistique utilisant une régression logistique prenant en compte l'effet grappe par faciès des différentes zones de transmission du paludisme à Madagascar a été réalisé. Les facteurs associés à une diminution du risque de perte fœtale ou de mortalité infantile ont été : la prise d'au moins une dose de TPIg (RCa=0,57 IC95% [0,46 – 0,71]), l'utilisation systématique de MILD (RCa=0,53 IC95% [0,36 – 0,77]). Le fait de ne pas avoir été scolarisé par rapport aux femmes qui ont été scolarisé au moins jusqu'au collège est associé à une diminution de la probabilité de prendre au moins une dose de TPIg pendant la grossesse (RCa=0,64 IC95% [0,42-0,97]) alors que le fait d'avoir eu plus de deux consultations prénatales est associé à une augmentation de la probabilité de prendre au moins une dose de TPI par rapport aux femmes qui n'ont eu qu'une consultation de suivi pendant leur grossesse (RCa=2,36 IC95% [1,04-5,54]). Cette étude met en évidence une efficacité des mesures préventives contre le paludisme (moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action et traitement préventif intermittent) dans les zones de transmission du paludisme contre la survenue de pertes fœtales et de décès néonataux alors même que la couverture de ces mesures préventives est jugée insuffisante.

### a. Validité interne, biais d'information

Cette étude est basée sur un recueil d'informations rétrospectives (informations sur la dernière grossesse). Il s'agissait d'une enquête communautaire, les femmes ont été interrogé si elles étaient présentes dans leur foyer au moment de l'enquête: des biais de sélection et d'information sont possibles. Les femmes absentes de leur foyer au moment du passage des enquêteurs n'ont pas été interrogées sur leur dernière grossesse, la cause de l'absence de la femme au sein du foyer est inconnue (travail, autre). Les femmes qui n'étaient pas en âge de procréer, au moment de l'enquête, n'ont pas été interrogées sur l'issue de leur dernière grossesse or certaines femmes de plus de 50 ans ont pu avoir une grossesse dans les 8 dernières années. Un biais de mémorisation est possible de par le caractère rétrospectif de l'enquête : les femmes ont été interrogées sur leur dernière grossesse. Un biais de prévarication (omission ou mensonge) est envisageable dans cette enquête qui a été réalisée en communauté à Madagascar. Les femmes issues des couches de la population les plus défavorisées ont pu ne pas déclarer le décès d'un enfant du fait de représentations culturelles marquées sur la mort dans le pays (culte des morts, caractère sacré voire tabou d'évoquer la personne défunte). Cela pourrait expliquer que, contrairement à ce qui était attendu, le faible niveau d'éducation de la personne interrogée soit un facteur protecteur vis-à-vis des pertes fœtales ou de la mortalité infantile.

On constate une incohérence dans les totaux des issues défavorables pour les issues de la dernière grossesse : 23 pertes fœtales (fausse couche ou mort-né), 23 enfants de moins de 1 an nés de la dernière grossesse décédés alors que 34 pertes fœtales ou enfant de moins de 1 an décédés sont retrouvés. Ce résultat est probablement lié à une erreur ou à une incertitude dans la déclaration de quelques femmes (questionnaire mal construit, formation insuffisante des enquêteurs, réponse imprécise de la répondante) qui a amené l'enquêteur à enregistrer le décès à la fois dans l'issue de la grossesse (fausses couche ou enfant mort-né) et dans l'histoire génésique (cela a concerné 12 femmes). Cette erreur de recueil n'interfère pas avec les résultats statistiques obtenus car cette répétition n'a pas été prise en compte (le même individu n'a pas été pris en compte 2 fois dans l'analyse).

D'après l'équipe qui a mené l'enquête, même si le terme de l'issue de la dernière grossesse était inconnu, on entend par « fausse couche » en langue malgache : l'expulsion ou l'arrêt de la grossesse survenant à partir du 2<sup>ième</sup> trimestre de la grossesse. Pourtant, certaines de ces femmes ont pu ne pas avoir le temps d'avoir une consultation prénatale (CPN) et donc au moins une dose de TPIg. Ce biais important peut également jouer en faveur des MILD si la structure sanitaire de référence offre une MILD à la première CPN. Ce biais est donc potentiellement important en ce qui concerne les pertes fœtales mais il serait fortement atténué en ce qui concerne la mortalité infantile.

On note une puissance de l'étude (calcul *a posteriori*) faible de 32,3% (IC95% [31,9-33,7]). Les résultats négatifs (absence d'association) obtenus doivent donc être interprétés avec prudence. Cette puissance faible tient au fait que cette étude a utilisé la base de donnée de l'enquête MEDALI dont l'objectif principal était la mesure de la prévalence de l'infection palustre à Madagascar en population générale sur lequel a été calculé un nombre de sujet nécessaire adapté à l'obtention d'une puissance satisfaisante.

## **b. Validité externe**

### **i. Effet des mesures préventives sur la survenue de pertes fœtales et des décès néonataux**

#### **1. Le fardeau du paludisme chez la femme enceinte**

L'infection palustre est souvent asymptomatique chez l'adulte et notamment chez la femme enceinte. A Madagascar, *Maïga-Ascofaré et al* ont récemment étudié la séroprévalence chez des femmes enceintes malgaches dans les 4 faciès de transmission du pays. Sur les marges, la séroprévalence est de 67,4% (9,2% parasitémies) alors que sur la côte elle est de 95,6% (14,8% parasitémies)(6). La prévalence du paludisme pendant la grossesse est élevée à Madagascar.

La plupart des études sur les effets du paludisme pendant la grossesse différencient deux types d'infection : le paludisme pendant la grossesse (diagnostic biologique sur sang périphérique pendant la

grossesse) et le paludisme placentaire (recherche du parasite sur un prélèvement placentaire réalisé à l'accouchement). L'association entre infection placentaire et petit poids de naissance (prématurité ou retard de croissance intra-utérin) est bien établie : le petit poids de naissance est une cause de mortalité néonatale (avant 1 mois). *Schwarz et al* ont mis en évidence qu'il existe une augmentation du risque d'infection palustre, chez l'enfant, pendant les 30 premiers mois de vie en cas de paludisme pendant la grossesse (ce qui peut constituer une cause de mortalité infantile). Dans cette étude, ce risque est augmenté lorsque l'infection palustre survient chez les multipares en comparaison avec ce qui est observé chez les primipares (ces dernières sont plus sujettes à une infection placentaire). Pour l'auteur, la différence constatée est d'ordre immunitaire(7). *Borgella et al* ont étudié plus spécifiquement l'effet de l'infection à *Plasmodium falciparum* pendant la grossesse (test diagnostique réalisé sur sang périphérique pendant le suivi de grossesse). Le fait de présenter un paludisme au troisième trimestre de la grossesse est associé à une augmentation du risque pour l'enfant de développer une crise de paludisme ou une infection autre dans ses 12 mois(10). Le paludisme pendant la grossesse est maintenant considéré comme une cause directe en plus d'une cause indirecte (petit poids de naissance) de mortalité néonatale et infantile. Les conséquences du paludisme concernent primipares et multipares.

*Bardaji et al*, dans un essai randomisé placebo versus TPIg réalisée au Mozambique sur 1030 femmes enceintes, met en évidence une augmentation significative du risque de mortalité néonatale en cas d'infection placentaire (RC=5,08 IC95% [1,77-14,53]), en cas de parasitémie dans le sang de cordon ombilical à la naissance (RC=19,31 IC95% [4,44-84,02], en cas de petit poids de naissance et de naissance prématurée(8). Dans une autre publication du même essai, une diminution significative de la mortalité néonatale (moins de 28 jours après la naissance) et de la mortalité néonatale précoce (avant une semaine de vie) est observée dans le groupe des patientes qui ont reçu le TPIg(9). Les auteurs avancent que dans le groupe de femmes enceintes ayant utilisé le TPIg la diminution globale de la mortalité néonatale a été de 61,3% (IC95% [7,4-83,8]). L'utilisation de mesures préventives contre le paludisme pendant la grossesse tient une place importante pour protéger la femme enceinte d'une infection palustre et d'une infection placentaire ayant pour conséquence une importante morbidité pour elle comme pour son enfant.

## **2. Les mesures préventives**

L'efficacité (*efficacy*) de l'utilisation de la MILD pendant la grossesse n'est plus à démontrer : diminue le risque de paludisme placentaire (RR=0,79 IC95% [0,63-0,98]) pour toutes les grossesses, diminue le risque de petit poids de naissance (RR=0,77 IC95% [0,61-0,98]) et de mort fœtale in utéro ou d'avortement (RR=0,67 IC95% [0,47-0,97]) dans les premières grossesses(11). L'utilisation du

TPIg avec SP est associé à une diminution du risque d'anémie mais aussi du petit poids de naissance : ces effets ne sont plus remis en cause(12).

Le problème actuel repose sur la couverture de son utilisation par les populations. Dans notre étude, 79,6% des femmes ont dormi systématiquement sous une MILD pendant leur dernière grossesse, 56,8% ont utilisé au moins une dose de TPI pendant leur dernière grossesse et 23,5% ont utilisé au moins deux doses. L'OMS avait pour objectif une couverture de 100% de ces deux mesures préventives en 2015. Ce défaut de couverture est constaté dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne (13) : l'estimation combinée pour tous les pays ayant une politique contenant l'utilisation du TPIg est de 24% en 2013(14). On constate que la couverture de l'utilisation systématique de la MILD pendant la grossesse est satisfaisante, à Madagascar, même si l'objectif de l'OMS n'est pas atteint. Toutefois, malgré une faible utilisation du TPIg pendant la grossesse constatée à Madagascar dans l'étude MEDALI(4), on retrouve un effet positif de l'utilisation systématique de la MILD et de l'utilisation du TPIg pendant la grossesse. L'utilisation du TPIg pendant la dernière grossesse a été retrouvée associée à une diminution significative et indépendante du risque de la survenue d'une perte fœtale ou d'un décès d'un enfant de 1 an issu de la dernière grossesse : cet effet est constaté lorsqu'au moins une dose de TPIg a été prise.

*Maïga-Ascofaré et al* ont mis en évidence un taux de patientes infectées par *Plasmodium falciparum* significativement moins important chez les utilisatrices de TPIg (RC=0,43 IC95% [0,26-0,69], dans la population de femmes vivant sur la côte Est de Madagascar) et chez les utilisatrices de MILD (non significatif, RC=0,57 IC95% [0,28-1,16]). Pour eux, l'utilisation de ces mesures préventives entraîne une diminution de 50% du risque de présenter une parasitémie surtout sur les côtes, population cible des interventions contre la transmission du paludisme à Madagascar. Cette équipe évalue une proportion d'utilisation des MILD de 70,8% sur toutes les zones de transmission à Madagascar et de 41,3% de TPIg(6) ce qui correspond à ce qui est retrouvé dans notre étude.

Une efficacité en population (*effectiveness*) est constatée dans d'autres études réalisées dans d'autres pays. La méta-analyse de *Eisele et al* rapporte un effet protecteur du TPIg sur la mortalité néonatale (Rapport de taux d'incidence (RTI) de 0,82, 95% CI [0,70–0,96]) et de l'utilisation de TPIg et/ou de MILD sur la survenue d'un petit poids de naissance (RTI=0,79, IC95% [0,73–0,86]) si ces mesures préventives sont appliquées pendant les deux premières grossesses(15). Même si des effets sont visibles avec une couverture en mesures préventives insuffisante, il est nécessaire de poursuivre les efforts visant à l'améliorer. *Hill et al*, dans une région du Kenya, évaluent une différence de 5207 cas d'enfants nés avec un petit poids de naissance (IC95% [1436-8080]) entre ce qui est observé actuellement (avec une couverture insuffisante) et ce qui pourrait être observé si la couverture en mesures préventives était optimale.

## ii. Compliance à l'utilisation des mesures préventives pendant la grossesse

La faible couverture en mesures préventives est un problème à Madagascar et dans d'autres pays d'Afrique subsaharienne. Des barrières empêchent l'augmentation du taux d'utilisation du TPIg pendant la grossesse : l'OMS recommande depuis 2012 l'administration d'une dose de TPIg à chaque consultation prénatale en DOT (*Directly Observed Therapy*). Dans le compte rendu du séminaire « Global call to action » de 2014(14), le problème de la délivrance du TPIg pendant la consultation prénatale est soulevé (exemples du Kenya et du Mali) : certains problèmes peuvent être liés au centre de santé, aux agents de santé, aux patientes (les problèmes de stocks de médicaments sont rarement constatés). Une évaluation qualitative révèle que les facteurs associés à la prise du TPIg sont : les motifs de consultation pendant la grossesse (si la femme va consulter pour un problème autre que son suivi habituel, le TPIg pourrait ne pas lui être administré), le possible caractère payant du TPIg, le terme de la grossesse (il est possible qu'une mauvaise interprétation des recommandations sur les limites de terme auquel le traitement peut être donné constitue une barrière à son administration). Les participants à ce séminaire ont rappelé la nécessité de renforcer les systèmes de santé et les soins anténataux dans les pays concernés.

L'administration du TPIg est largement dépendante du fait de consulter pour son suivi pendant la grossesse or, à Madagascar, le recours aux services de santé pendant la grossesse n'est pas systématique. L'OMS recommande, au moins, quatre visites prénatales, à intervalles réguliers tout au long de la grossesse. A Madagascar, parmi les femmes ayant eu une naissance vivante au cours des cinq années ayant précédé l'enquête, 49% ont effectué, au moins, les quatre visites recommandées. Dans 37% des cas, les femmes n'ont effectué que 2 à 3 visites et une faible proportion n'en a effectué qu'une (4%)(16).

Le fait de ne pas avoir été scolarisée par rapport aux femmes qui ont été scolarisées au moins jusqu'au collège a été associé à une diminution de la probabilité de prendre au moins une dose de TPIg pendant la grossesse (RCa=0,64 IC95% [0,42-0,97]) chez les femmes qui ont eu au moins une CPN alors que le fait d'avoir eu plus de deux consultations prénatales est associé à une augmentation de la probabilité de prendre au moins une dose de TPIg par rapport aux femmes qui n'ont eu qu'une consultation de suivi pendant leur grossesse (RCa=2,36 IC95% [1,04-5,54]). Au Kenya, *Hill et al* retrouvent comme facteurs associés à la prise du TPIg pendant la grossesse : le fait d'avoir de faibles connaissances sur le paludisme (RC=0,26 IC95% [0,08-0,83]), le fait d'avoir perdu un enfant (RC=0,36 IC95% [0,14-0,95]), le fait d'avoir eu sa première consultation prénatale (CPN) tard dans la grossesse (RC=0,20 IC95% [0,06-0,67]). Cette étude retrouve aussi que le nombre de doses de TPIg reçu est fonction du nombre de CPN pendant la grossesse. Au Kenya, 89% des femmes enceintes ont dormi

systématiquement sous MILD pendant leur grossesse, la source pour obtenir la MILD était la CPN dans 76% des cas(17).

Les données de l'enquête n'ont pas permis de déterminer à quel terme de la grossesse la femme a eu sa première CPN et/ou la femme a reçu sa première dose de TPIg. La première dose de TPIg est préférentiellement administrée au début du deuxième trimestre de la grossesse or il est possible que les femmes aient eu tardivement leurs consultations prénatales (1 ou 2) à proximité de l'accouchement ce qui a pu constituer un frein pour l'administration du TPIg. Dans l'Enquête Démographique de Santé de Madagascar en 2008, il est retrouvé un nombre médian de mois de grossesse à la première visite prénatale estimé à 4,8 pour l'ensemble des femmes et il est plus élevé en milieu rural (4,9 mois) qu'en milieu urbain (4,0 mois)(16).

## 5. Conclusion

L'utilisation de mesures préventives contre le paludisme pendant la grossesse est efficace pour prévenir la survenue de complication pendant la grossesse et, chez l'enfant, durant sa première année de vie. L'application de ces mesures préventives, à Madagascar, est rendue complexe de par l'existence de différents faciès de transmission du paludisme et par un faible recours au soin, notamment pendant la grossesse (faible couverture en consultations prénatales). Il est souhaitable que ces mesures, qui concernent la lutte contre le paludisme, s'intègrent aux programmes visant à l'amélioration de la santé maternelle à Madagascar. Il est nécessaire de poursuivre les efforts pour l'amélioration de la couverture en mesures préventives contre le paludisme dans le pays.

## Références bibliographiques

1. WHO. Achieving the malaria MDG target: reversing the incidence of malaria 2000–2015 [Internet]. WHO; 2015. [consulté le 23 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241509442/en/>
2. Desai M, Kuile FO ter, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7(2):93-104.
3. CIA. The World Factbook [Internet]. [consulté le 24 juill 2015]. Disponible sur: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ma.html>
4. Kesteman T, Randrianarivehojosa M, Mattern C, Raboanary E, Pourette D, Girond F, et al. Nationwide evaluation of malaria infections, morbidity, mortality, and coverage of malaria control interventions in Madagascar. *Malar J*. 2014;13:465.
5. R foundation for statistical computing. Vienna, Austria. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. [consulté le 24 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.R-project.org/>

6. Maïga-Ascofaré O, Rakotozandrindrainy R, Girmann M, Hahn A, Randriamampionona N, Poppert S, et al. Molecular epidemiology and seroprevalence in asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections of Malagasy pregnant women in the highlands. *Malar J*. 2015;14:188.
7. Schwarz NG, Adegnika AA, Breitling LP, Gabor J, Agnandji ST, Newman RD, et al. Placental malaria increases malaria risk in the first 30 months of life. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;47(8):1017-25.
8. Bardají A, Sigauque B, Sanz S, Maixenchs M, Ordi J, Aponte JJ, et al. Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity. *J Infect Dis* 2011;203(5):691-9.
9. Menéndez C, Bardají A, Sigauque B, Sanz S, Aponte JJ, Mabunda S, et al. Malaria prevention with IPTp during pregnancy reduces neonatal mortality. *PloS One* 2010;5(2):e9438.
10. Borgella S, Fievet N, Huynh B-T, Ibitokou S, Hounguevou G, Affedjou J, et al. Impact of pregnancy-associated malaria on infant malaria infection in southern Benin. *PloS One* 2013;8(11):e80624.
11. Gamble C, Ekwaru P, Garner P, Kuil F Ter. Insecticide-treated nets for the prevention of malaria in pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials (Structured abstract). *PLOS Med* 2007;4(3):e107.
12. Menéndez C, D'Alessandro U, Kuile FO ter. Reducing the burden of malaria in pregnancy by preventive strategies. *Lancet Infect Dis* 2007;7(2):126-35.
13. van Eijk AM, Hill J, Larsen DA, Webster J, Steketee RW, Eisele TP, et al. Coverage of intermittent preventive treatment and insecticide-treated nets for the control of malaria during pregnancy in sub-Saharan Africa: a synthesis and meta-analysis of national survey data, 2009-11. *Lancet Infect Dis* 2013;13(12):1029-42.
14. Agarwal K, Alonso P, Chico RM, Coleman J, Dellicour S, Hill J, et al. Global Call to Action to scale-up coverage of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: seminar report. *Malar J* 2015;14:206.
15. Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz PA, Keating J, Yukich J, Bennett A, et al. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *Lancet Infect Dis* 2012;12(12):942-9.
16. Institut National de la Statistique. Ministère de l'Economie et de l'Industrie. Madagascar. Enquête Démographique et de Santé 2008-2009. Antananarivo, Madagascar: 2010.
17. Hill J, Dellicour S, Bruce J, Ouma P, Smedley J, Otieno P, et al. Effectiveness of antenatal clinics to deliver intermittent preventive treatment and insecticide treated nets for the control of malaria in pregnancy in Kenya. *PloS One*. 2013;8(6):e64913.

