

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1711

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Olivia COHEN

le 04 novembre 2022

Paludisme gestationnel :
Etude de la prévalence d'un nouvel haplotype *pf dhfr/pf dhps* au
Cameroun

Directeur de thèse : Pr Antoine BERRY

JURY

Monsieur le Professeur DELOBEL Pierre	Président
Monsieur le Professeur MARTIN-BLONDEL Guillaume	Assesseur
Madame le Docteur LEROY Valériane	Assesseur
Monsieur le Docteur GUERBY Paul	Assesseur
Monsieur le Professeur BERRY Antoine	Assesseur

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTES Yves
Professeur Honoraire	M. BARET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire Associé	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Huques
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLE Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeurs Associés

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme BOURGEOIS Odile
M. BOYER Pierre
M. CHICOULAA Bruno
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. PIPONNIER David
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUD Sandra

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
Mme PUECH Marielle

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre Delobel :

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je souhaite particulièrement te remercier pour m'avoir accompagnée pendant mon internat. Travailler au SMIT est toujours un plaisir et c'est en grande partie grâce à ton travail. Apprendre à tes côtés est une vraie chance, merci pour les cours depuis l'externat, tout ce que tu m'as appris dans le service et ce que tu continues à m'apprendre.

A Monsieur le Professeur Guillaume Martin-Blondel:

Merci pour ton implication dans ma formation et mon internat. Travailler aux soins intensifs avec toi était très formateur et j'ai adoré cette partie de mon stage. Merci pour ton encadrement, ta disponibilité et tout ce que tu m'as appris. Je suis honorée que tu fasses partie de mon jury de thèse aujourd'hui.

A Madame le Docteur Valériane Leroy:

Merci d'avoir accepté de juger ce travail sans me connaître et d'apporter vos compétences en matière de santé publique en Afrique sub-saharienne.

A Monsieur le Docteur Paul Guerby:

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et d'apporter votre expertise sur le suivi des grossesses et de leurs complications.

A Monsieur le Professeur Antoine Berry:

Je souhaite te remercier tout particulièrement pour ton accompagnement depuis mes premières années d'externat. C'est grâce à toi que j'ai découvert le Cameroun, une passion pour les maladies tropicales et parasitaires et un goût pour la recherche. Merci de m'avoir aidé ces 3 dernières années pour terminer ce travail, pour ta patience et surtout, merci pour les colis du Cameroun!

Merci à toutes les patientes d'avoir accepté de participer à cette étude

Merci à toutes les personnes impliquées dans ce projet:

A tous les personnels du CASS de Nkolndongo qui ont participé à ce travail et tout particulièrement à **Martial Tsagué** qui a continué les inclusions après mon départ. A la direction du CASS qui a accepté de me recevoir en stage deux fois et a autorisé le projet.

A **Sandie Ménard** et à tous les membres de l'équipe de **Nicolas Blanchard** d'infinity pour m'avoir accueilli au laboratoire, expliqué les manipulations et aidé à réparer les éventuelles bêtises.

A ma famille camerounaise, **Carine, Michel, Zélie** et **Christy**, pour m'avoir intégrée et accueillie chez vous! A la découverte de Garoua, au ndolé, beignets, frites de plantains et autres réjouissances ... Et merci pour les colis réguliers ces dernières années.

Merci à toute l'équipe du SMIT, ce service ne serait pas ce qu'il est sans vous:

Camille, merci pour ton accompagnement au début de l'internat et ton pragmatisme. **Alexa**, ta petite touche de folie rend les journées avec toi mémorables, ne change pas! **Lucie**, la super-women à vélo.

Muriel, Lydie, Pauline, merci pour votre pédagogie et votre confiance à l'EMI!

Merci aux équipes paramed et tout particulièrement aux équipes des soins: **France, Isa, Marie-sabine, Sandrine, Nat'**... les apéros-covid et autres folies pendant cette première vague ont bien égayé les journées. A **Agnès** pour les petites attentions au quotidien.

A **Marianne** pour les CRH tapés plus vite que l'éclair et tous les petits gâteaux.

Merci aux chefs de la médecine interne du **Pr Rauzy** de m'avoir accueilli dans leur service et désolé à l'EFS pour avoir vidé leurs stocks. **Jérémy, Pierre, (Thibault)**, ce fut un plaisir de travailler avec vous, merci pour l'ambiance et les croissants. Merci à **Karen** pour tes éclairages sur les IFI.

Merci au DNTO de m'avoir accueilli à l'UTO1. **Arnaud, Chloé, Anne-laure**, j'ai énormément appris grâce à vous pendant ce stage, la transplantation est vraiment

une discipline passionnante. **Eloise**, meilleures gardes avec toi! Merci aux **Pr Kamar** et **Faguer** d'avoir accepté de me recevoir de nouveau à l'UTO2.

Merci au **Dr Guerin** de m'avoir accueillie à Rodez et de m'avoir permis de découvrir l'Aveyron.

Merci à l'ensemble des chefs de l'UMIT de Cayenne pour ce super stage! Tuberculose, VIH, histoplasmosse, Toxo amazonienne.... et j'en oublie! Merci au **Pr Djossou** pour l'accueil chez lui. **Loïc, Frédégonde, Lucas**, merci pour votre encadrement en salle. **Paul, Mathilde**, merci pour tous les trajets à Kourou et les petits restos. **Tanya**, merci pour tout ce que tu m'as appris sur le VIH, garde ton énergie sur le dance floor. **Pedro**, merci pour cette escapade sur les bords du Maroni. **Dr Richard**, merci pour ton soutien, ta bonne humeur, la prise en charge du VHB et les cours de danse...

Merci aux équipes de Parasitologie-Mycologie de m'avoir accueillie au labo et m'avoir fait découvrir leur spécialité.

Merci à mes **co-internes** de m'avoir supporté ces 3 dernières années:

A **Nico**, la deuxième moitié de cerveau de cette promo cassos, la tournée des DOM-TOM ne fait que commencer!

A l'équipe de smitologues du premier semestre **Xav', Léo, Pierre...** merci de m'avoir empêché de faire trop de bêtises, les apéros auront été plus fort que le covid.

A **Camille et Aurélie**, l'IUC et Q soins n'auront pas réussi à nous achever.

Au binôme en or de l'UTO1 et fournisseur de fromage officiel, **Colleen!**

A la team ruthénoise, **Caro, Julien, Raph', Louise, Chloé, PL, Hugo** Vive l'Aligot, les via ferrata, Week end adrénaline et autres sorties...

Aux 100 de Guyane: **Anissa, Domi, Lucie, Mehdi, Rachel, Charlotte, Johan...**

Meilleur semestre de l'histoire, merci pour toutes ces aventures perdues dans la forêt amazonienne !!! A la coloc des animaux pour ses soirées mémorables et à **Manon** pour tous les bons petits plats.

A mes co-internes biologistes pour m'avoir initié à la biologie médicale, aux pauses cafés chez Jean et aux potins du labo. A **Suzanne** pour les corrections de fautes d'orthographe.

Merci à l'équipe de BU de D4 pour avoir rendu cette année (presque) sympas.

A **Sofiane**, ma plus belle rencontre de ces années de fac, merci pour ton soutien en toutes circonstances!!

A **Diane et Sab'**, les belles gosses!

A **Patrice**, pour les petits conseils et les séjours au Cameroun.

A **Laura D.**, meilleure rencontre du Lycée et belle gosse en toute circonstance.

A la team de toujours, **Pascalie** (Bientôt 25 ans d'amitié!), **Clément** (le petit parigot) et **Laura S.**

A **Myriam**, pour tous les voyages, les pétales de câbles, les marchés au chocolat... merci d'être toujours là dans toutes les situations!

Merci à ma famille pour m'avoir supporté depuis 27 ans...

A **Papa**, merci pour le soutien et les bons petits plats. J'espère que ça t'inspirera pour enfin passer ta thèse, je te jure c'est faisable!

A **Maman**, même si tu m'as transmis une partie de ta petite folie, tu as réussi à faire de moi une personne à peu près respectable, merci pour les corrections de français!

A **Adam**, le frangin qui m'en fait voir de toutes les couleurs mais sans qui la vie serait quand même moins drôle.

A **Mami Michou, Papi Bernard, Mami Francine et Papi Jacky** merci pour tout votre soutien depuis toujours, vous êtes les meilleurs des grands parents!

A mes oncles et tantes, **Francky, Sabine, Patricia, Oded, Karine et Ron** et à tous les petits ganachons ... Merci pour toutes ces vacances très animées!

A **Simon**, cette année passée avec toi était une des meilleures. Merci pour ta patience à toute épreuve et ton soutien dans toutes mes folies. Je t'aime.

Sommaire

Liste des abréviations	11
Introduction	12
1- Le paludisme gestationnel et ses conséquences	12
2- Le paludisme infantile	17
3- La prévention du paludisme gestationnel et infantile	18
4- Les résistances à la SP	20
Description et Résumé du projet	25
Manuscrit	27
Introduction	27
Material and Methods	28
Results	30
Discussion	35
Bibliography	36
Discussion et conclusion	38
Bibliographie	42
Annexe 1 : Liste des acides aminés	46
Annexe 2 : Questionnaire	47

Liste des abréviations

ACT : Artemisinin-based combination therapy

ADN : Acide désoxyribonucléique

AQ : Amodiaquine

CASS : Centre d'animation sanitaire et social

Ci50 : Concentration inhibitrice médiane

CPN : Consultation prénatale

DNA : Deoxyribonucleic acid

DHFR : Dihydrofolate réductase

DHPS : Dihydroptéroate synthétase

FPN : Faible poids de naissance

HIV : Human immunodeficiency virus

IQR : Interquartile range

IPT : Intermittent preventive treatment

IPTi : Intermittent preventive treatment for infants

IPTp : Intermittent preventive treatment in pregnancy

IUGR : Intrauterine growth retardation

NGS : Next generation sequencing

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONG : Organisation non gouvernementale

PCR : Polymerase chain reaction

Pf : Plasmodium falciparum

pfdhfr : *Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase*

pfdhps : *Plasmodium falciparum dihydropteroate synthetase*

PMA : Pregnancy associated malaria

PMC : Perennial malaria chemoprevention

PNLP : plans nationaux de lutte contre le paludisme

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RDC : République démocratique du Congo

RDT : Rapid diagnostic test

SMC : Seasonal malaria chemoprevention

SP : Sulfadoxine-pyriméthamine

TDR : Test de diagnostic rapide

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WHO : World health organisation

Introduction

Le paludisme est toujours grevé d'une mortalité et morbidité importante en zone d'endémie, principalement en Afrique sub-saharienne. En 2020, il y a eu environ 241 millions de cas de paludisme dans le monde ayant causé presque 627 000 décès(1). Deux groupes de population sont particulièrement à risque : les enfants et les femmes enceintes.

1- Le paludisme gestationnel et ses conséquences

Le paludisme gestationnel est un problème de santé publique majeur en zone endémique palustre (2). Il est estimé que 27% à 45% des femmes enceintes vivant en zone d'endémie développeraient un paludisme gestationnel en l'absence de mesures de protection (3)(4). En 2020, selon le World Malaria report, 11.6 millions de femmes enceintes africaines ont été exposées à un paludisme gestationnel (5).

Le risque de développer un accès palustre est accru pendant la grossesse et celui-ci sera plus fréquemment grave même chez des femmes ayant une forte prémunition. Même si le risque pour le fœtus est prépondérant au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse, il est maintenant démontré que l'infection est délétère dès le premier trimestre de grossesse (6). Les effets sont principalement dus à l'infection par *Plasmodium falciparum* (Pf) mais sont aussi décrits à moindre échelle pour les autres espèces de *Plasmodium*.

Les conséquences, à la fois chez la mère et chez le fœtus, sont détaillées par la suite et résumées dans la Figure 1.

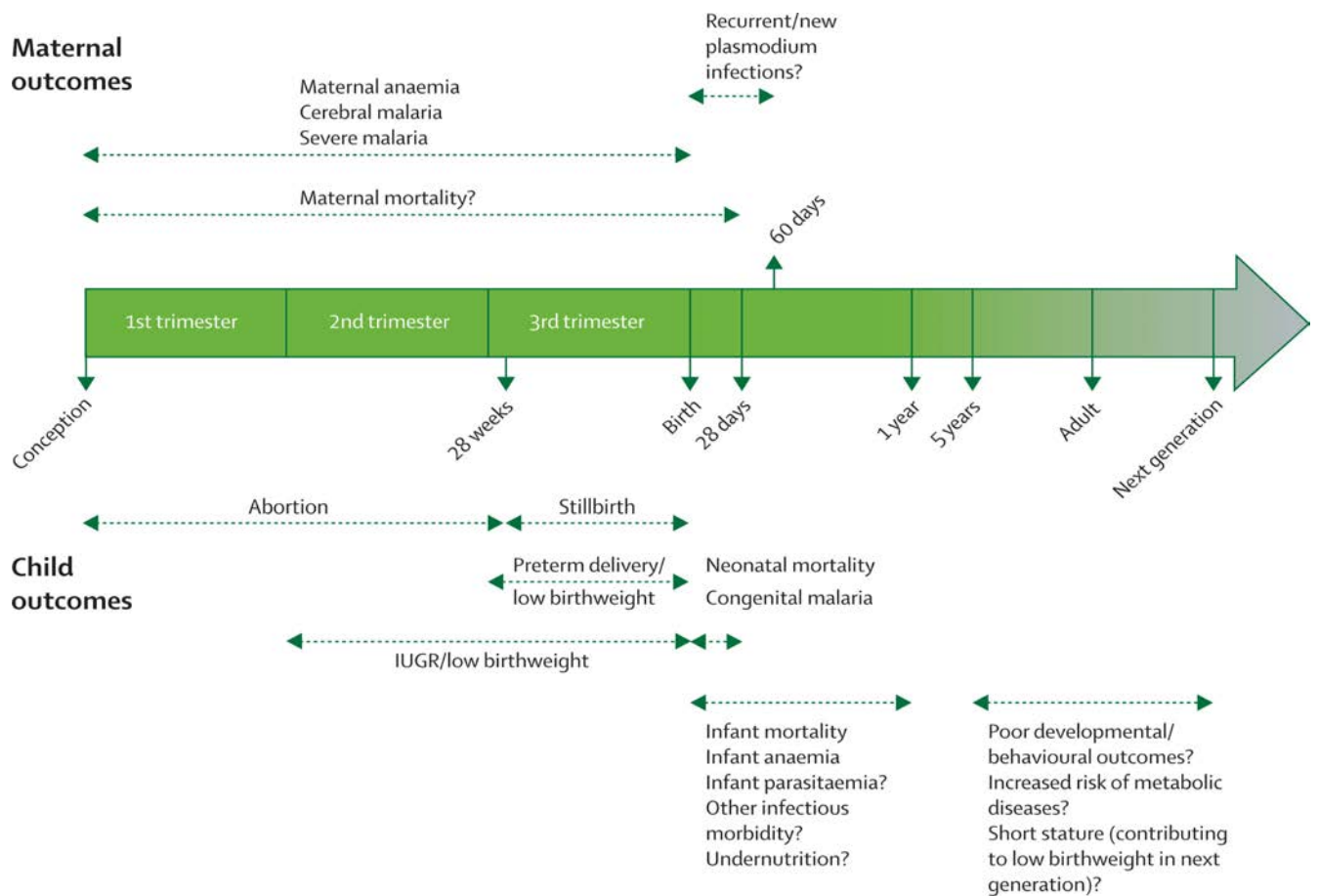


Figure 1 : Résumé des complications du paludisme gestationnel. (2)

Conséquences chez la mère

Le paludisme gestationnel est responsable d'approximativement 10 000 morts maternelles chaque année et constitue donc une des principales causes de mortalité maternelle en Afrique (2)(7). Il est estimé qu'environ 15% des décès maternels en Afrique sub-saharienne sont liés au paludisme (8). En effet, on constate pendant la grossesse un risque accru d'accès palustre grave et de neuro paludisme (9)(10), avec des infections d'autant plus sévères si les femmes sont primipares ou vivent en zone de transmission saisonnière (paludisme instable).

Pendant la grossesse, la fréquence de portage du parasite et la densité parasitaire sont augmentées. Cela est en lien avec une séquestration des hématies parasitées au niveau du placenta et des capillaires cérébraux. Cette séquestration est en partie expliquée par l'existence de VAR2CSA, une protéine parasitaire exprimée sur les hématies qui se fixe au chondroïtine sulphate A au niveau du placenta (11) et

augmente la séquestration parasitaire. En effet, l'expression de la chondroïtine sulfate A par le placenta, pendant la grossesse, entraîne une sélection des variants de *Pf* exprimants VAR2CSA qui sont habituellement éliminés chez les patientes non gestantes. L'infection est donc souvent plus grave chez les primipares, en lien avec une absence de reconnaissance de VAR2CSA par les anticorps maternels. La production plus rapide et plus importante d'immunoglobulines anti-VAR2CSA chez les multipares semble permettre une meilleure protection et une diminution des complications.

Par ailleurs, en zone de paludisme instable, la prémunition moins importante est également impliquée dans l'augmentation de la morbidité-mortalité de l'infection. La prémunition permet une meilleure réponse de l'hôte lors d'infections répétées, mais cette dernière se perd rapidement dès que l'exposition au parasite disparaît.

Enfin, le paludisme gestationnel induit une anémie persistante qui sera aggravée lors de l'accouchement avec une augmentation du risque de décès par hémorragie.

Conséquences sur l'issue de la grossesse

Un nombre important d'avortements spontanés et de mortinaissances sont en lien avec le paludisme gestationnel particulièrement lors des accès fébriles. Il est estimé que le risque d'avortement spontané ou de morts-nés est multiplié par 1.47 à 1.9 en cas de paludisme gestationnel (le risque étant le plus important si il y a atteinte anatomopathologique du placenta). Le nombre réel de fausses couches/morts nés n'est pas connu mais des études permettent de l'estimer à environ 200 000 par an (12).

Le risque d'accouchement prématuré est également augmenté et semble survenir le plus souvent lors de parasitémiées élevées (13).

Conséquences chez l'enfant

Chez l'enfant, la séquestration des hématies parasitées dans le placenta entraîne une altération des échanges entre la mère et le fœtus dès 8 semaines de grossesse. Ces altérations sont en lien avec une inflammation au niveau du placenta et une inhibition de la migration trophoblastique entraînées par l'infection. Associée à l'anémie chronique entraînée chez la mère, l'atteinte placentaire crée un sur-risque

chez le fœtus de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et de faible poids de naissance (FPN = poids de naissance < 2.5kg selon OMS).

Or, les FPN sont un réel problème de santé publique en Afrique sub-saharienne. Environ 20% d'entre eux, soit 819 000 enfants, seraient dus au paludisme gestationnel (14) (5). Ils entraînent un risque de mauvais développement cognitif chez l'enfant et surtout une augmentation de la mortalité infantile. Il est estimé qu'environ 11% (15) de la mortalité néonatale (décès avant 1 mois de vie) en Afrique sub-saharienne et 5 à 7% de la mortalité infantile (16) seraient en lien avec un RCIU et/ou un FPN dus à une infection par *Pf* au cours de la grossesse (tableau 1 et figure 2).

Par ailleurs, il a été démontré que le paludisme gestationnel pouvait être responsable d'une susceptibilité accrue à certaines infections chez l'enfant. En effet, il a été mis en évidence une altération du transfert passif d'anticorps maternels au fœtus par l'atteinte placentaire de *Pf*. Cette altération est responsable d'une diminution des capacités du nouveau-né à se défendre contre de nombreux germes tels que la rougeole et le tétanos (17).

Le paludisme gestationnel est également associé à un sur-risque de transmission materno-foetale du VIH via une augmentation de la charge virale VIH sanguine et placentaire (18)(19). Une augmentation de l'expression du récepteur CCR5 (permettant l'entrée du VIH dans les cellules) a été mise en évidence au niveau des macrophages des placentas infectés par *Pf* (20) et explique en partie ce phénomène.

Subregion	Number of pregnancies	Number of children born alive	Number of pregnancies infected during a 40-week gestation period	Number of children born with low birthweight (<2500 g)	Number of children born with low birthweight (<2500 g) due to malaria
Central Africa	7 654 000	7 187 000	2 647 000	934 000	186 000
West Africa	15 180 000	14 253 000	5 295 000	2 321 000	418 000
East and Southern Africa (+ Sudan and Somalia)	16 137 000	15 174 000	3 224 000	2 280 000	268 000
Sub-Saharan Africa: total	38 971 000	36 614 000	11 166 000	5 535 000	872 000

WHO: World Health Organization.

Tableau 1 : Estimation du nombre de grossesses affectées par le paludisme gestationnel et du nombre de FPN attribuables au paludisme en Afrique sub saharienne d'après l'OMS. *World malaria report 2019 (21)*

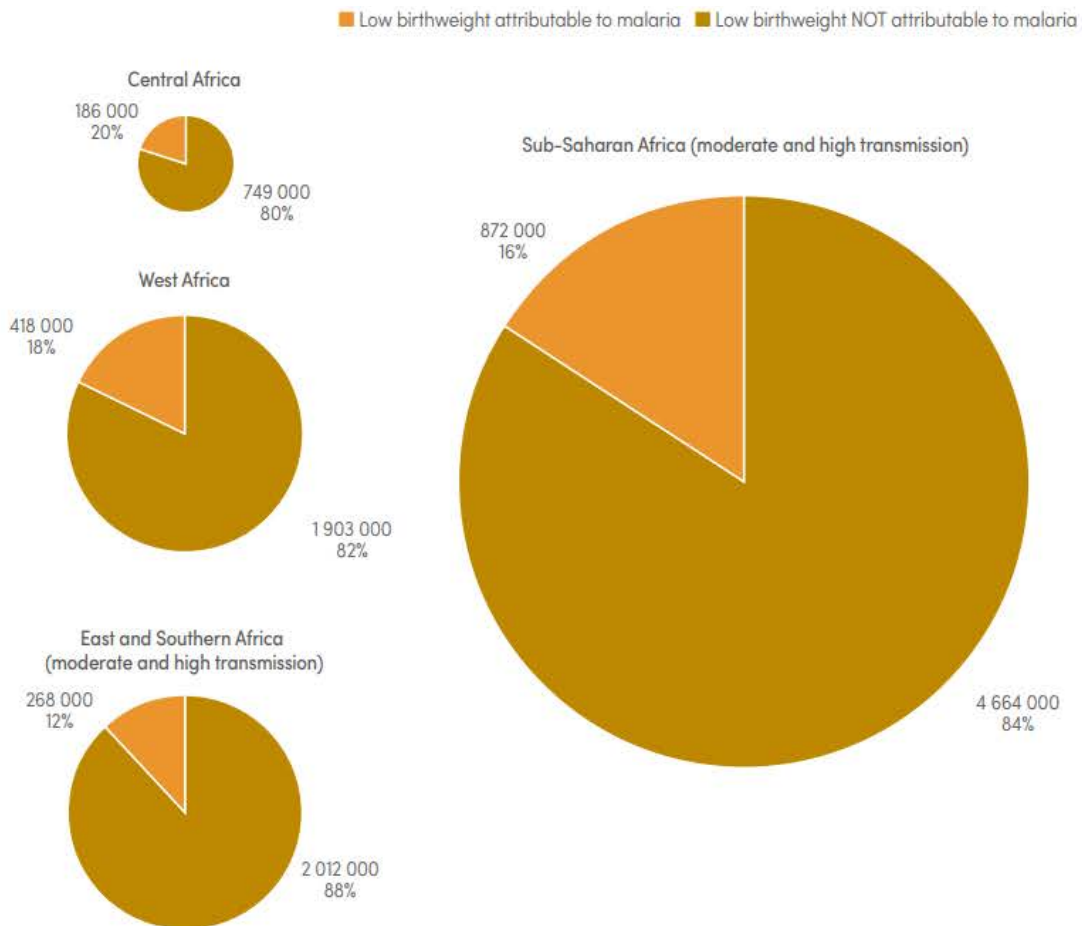


Figure 2 : FPN attribuables à un paludisme gestationnel (en marron) et FPN non attribuables au paludisme (en orange) en 2018 en fonction des régions d'endémie palustres. *World malaria report 2019 (21)*

2- Le paludisme infantile

Le paludisme infantile est particulièrement meurtrier en Afrique sub-saharienne. Il est estimé que 77% (soit environ 482 000 enfants) de la mortalité directe du paludisme en 2020 concernait des enfants de moins de 5 ans (5). Il s'agit de la première cause de mortalité infantile en Afrique de l'ouest et centrale avec 18% de la mortalité des enfants de moins de 5 ans due à des accès palustres (22).

Les enfants en zone d'endémie n'ont pas encore eu le temps de développer une prémunition et sont donc plus susceptibles aux accès palustres graves avec atteintes neurologiques, acidose, détresse respiratoire, anémie sévère... L'évolution est souvent rapidement fatale et les ressources médicales limitées en Afrique sub-saharienne empêchent l'administration des antipaludiques à temps.

3- La prévention du paludisme gestationnel et infantile

Plusieurs facteurs ont été évalués pour diminuer l'impact du paludisme chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. La lutte anti-vectorielle contre l'anophèle constitue un axe majeur de la stratégie. Depuis le début des années 2000, des programmes de distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides sont déployés par les PNLP (plans nationaux de lutte contre le paludisme) pour protéger les femmes enceintes et les jeunes enfants. Les moustiquaires sont distribuées gratuitement dans les dispensaires lors des consultations prénatales (CPN), suivant les recommandations de l'OMS.

Le deuxième axe majeur de cette lutte est constitué par la chimioprophylaxie chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. Trois programmes existent et sont recommandés par l'OMS (23) : la PMC (Perennial Malaria Chemoprevention, anciennement connue sous le nom d'IPTi) depuis 2010; la SMC (Seasonal Malaria Chemoprevention) et l'IPTp (Intermittent Preventive Treatment in pregnancy) depuis 2012.

L'IPTp concerne l'ensemble des femmes enceintes à partir du 2ème trimestre de grossesse, la SMC concerne les enfants vivant en zone de paludisme saisonnier jusqu'à l'âge de 6 ans et la PMC concerne les enfants vivant en zone de

transmission permanente du paludisme jusqu'à l'âge de 1 an. En zone de transmission permanente, le risque de décès prédomine avant 1 an puis diminue avec l'acquisition d'une prémunition. En zone de paludisme instable (transmission saisonnière au cours de la saison des pluies), le risque d'accès palustre sévère perdure plus longtemps devant une exposition plus aléatoire au parasite avec une prémunition d'acquisition plus tardive.

Ces 3 programmes de prophylaxie utilisent comme traitement de base la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) donnée une fois par mois qui sera associée à l'amodiaquine (AQ) dans le SMC et le PMC. La SP associe deux molécules à longue demi-vie qui fonctionnent en bloquant 2 enzymes parasitaires : la dihydroptéroate synthétase ou DHPS (bloquée par la sulfadoxine) et la dihydrofolate réductase ou DHFR (bloquée par la pyriméthamine) (24). Ces deux enzymes permettent la synthèse par le parasite de l'acide tétrahydrofolique (dérivé de la vitamine B9) qui est un donneur de méthyl et de radicaux monocarbonés servant à la construction du squelette des bases puriques de l'ADN.

L'amodiaquine est une amino-4-quinoléine, antipaludique de synthèse apparentée à la chloroquine (25). Elle est donnée chez les jeunes enfants en prophylaxie mais n'est pas recommandée chez la femme enceinte devant l'absence de données d'utilisation et un risque de toxicité notamment hépatique.

Ces stratégies de chimioprophylaxie ont été choisies pour plusieurs raisons (26) :

- des associations de molécules pour limiter les échecs dus à des résistances et limiter leurs émergences,
- leurs coûts relativement faibles,
- leur sécurité d'utilisation,
- l'absence de dérivés de l'artémisinine (ACT), conservés pour le traitement curatif, devant le risque majeur que constitue l'émergence de résistances à ces molécules.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la prise de la SP pendant la grossesse sur les FPN, l'anémie, l'atteinte placentaire et la prématurité (27)(28). Le schéma recommandé est d'au moins 3 prises au cours de la grossesse à partir du 2ème trimestre en espaçant les prises d'un mois minimum. Il n'y a pas de prise prévue au

premier trimestre devant un risque important, sous traitement, de malformations chez le fœtus via des anomalies de fermeture du tube neural. Le schéma actuel de chimioprophylaxie est recommandé par l'OMS depuis 2012 mais on note des débuts d'utilisation de la SP en prophylaxie dès 1998 selon des schémas différents. La diffusion de cette pratique s'est faite progressivement à l'ensemble des pays endémiques, le Cameroun l'a adoptée en 2004.

La population cible de l'IPTp est d'environ 30 millions de femmes enceintes chaque année d'après l'OMS, mais on constate que l'observance est très imparfaite. La figure 3 résume le pourcentage de femmes enceintes prenant réellement la SP et réalisant les consultations prénatales recommandées. A noter, une diminution des prises de SP et des suivis de grossesse en 2020 qui serait en lien, au moins en partie, avec la pandémie SarS-CoV2.

Concernant la SMC, 31 millions d'enfants étaient éligibles en 2020 et 19 millions (soit 62%) ont pu en bénéficier. Malheureusement aucune donnée n'est disponible pour la PMC car peu de pays ont mis ces recommandations en application(5).

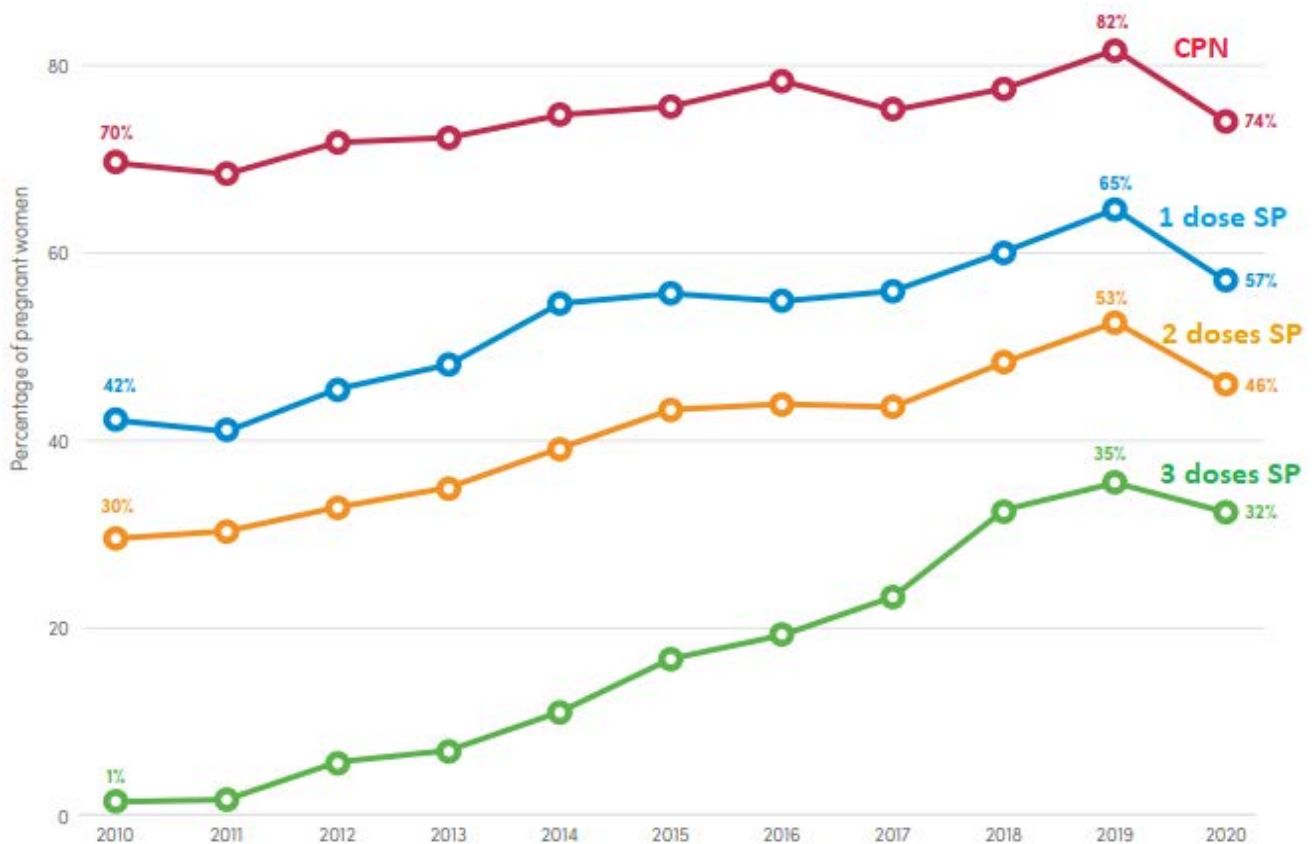


Figure 3 : Pourcentage de femmes enceintes en Afrique sub-saharienne ayant fait au moins une consultation prénatale (CPN) ou ayant pris 1, 2 ou 3 doses de SP pendant leur grossesse de 2010 à 2020. *World malaria report 2021* (5)

4- Les résistances à la SP

Les propriétés antipaludiques de la sulfadoxine et de la pyriméthamine ont été découvertes dans les années 1940 et des dérivés de ces molécules furent utilisés en monothérapie dès les années 1950 dans plusieurs régions du monde (29). Devant l'apparition rapide de résistances avec ces monothérapies, elles restèrent peu utilisées et la chloroquine demeura le traitement de première intention du paludisme jusqu'aux années 1990. La propagation de la résistance à la chloroquine rendit alors cette molécule inutilisable et la bithérapie par SP émergea comme une nouvelle alternative de première intention dans le traitement curatif de l'accès palustre. Mais des résistances à la SP se développèrent rapidement, entraînant des échecs médicamenteux, et celle-ci fut remplacée par d'autres molécules telles que la méfloquine puis les thérapies à base de dérivés de l'artémisinine (ACT). Cependant, la SP conserve une efficacité en traitement prophylactique et est, depuis le début des années 2000, utilisée principalement dans ces indications.

Les résistances à la SP chez *Pf* sont causées par des mutations au niveau des gènes codants pour les 2 enzymes cibles de la SP, *pfdhfr* (plasmodium falciparum dihydrofolate reductase) et *pfdhps* (plasmodium falciparum dihydropteroate synthetase) (30)(31). Nous décrivons uniquement les changements des séquences d'acides aminés induits par chaque polymorphisme de nucléotide simple (SNP). Le code des acides aminés avec les lettres correspondantes est disponible en annexe.

Six mutations potentiellement associées à une résistance sont décrites pour *pfdhps*: I431v, S436a, A437g, K540e, A581g et A613s. Pour *pfdhfr*, cinq mutations sont connues : C50r, N51i, C59r, S108n, I164I. Une seule de ces mutations ne suffit pas pour développer un échec thérapeutique mais des travaux semblent montrer que l'accumulation de plusieurs de ces mutations est associée à une augmentation du niveau de résistance (32)(33).

L'allèle *pfdhfr* combinant les trois mutations N51I, C59r et S108n, créant le mutant CirnI, confère une résistance importante à la pyriméthamine. Il entraîne une diminution de l'effet protecteur de la SP chez la mère mais l'IPTp conserve ses effets bénéfiques sur le fœtus.

Cet allèle s'est propagé rapidement ces dernières années et sa présence est maintenant constatée dans toute l'Afrique sub-saharienne. En plus de ces mutations sur *pfdhfr*, la présence de mutations sur *pfdhps*, telles que A437g, A540e ou A581g, est associée à des échecs de la prophylaxie (32)(34).

Devant l'explosion de la prévalence des parasites mutés, l'effet bénéfique de l'IPTp sur la santé publique est remis en cause dans plusieurs régions d'Afrique (35). En Afrique de l'Est, le quintuple mutant associant l'allèle CirnI de *pfdhfr* aux mutations A437g et K540e sur *pfdhps* est fortement incriminé et sa prévalence est associée à une nette diminution de l'effet de la prophylaxie sur les poids de naissances avec une relation qui semble linéaire. Dans une méta-analyse de *van Eijk et al* reprenant 57 études sur près de 30 ans (36), on retrouve une disparition de l'effet protecteur de la prophylaxie par la SP sur les FPN, dans les zones de forte prévalence de sextuples mutants (combinaison de l'allèle CirnI de *pfdhfr* avec les mutations de *pfdhps* A437g, A540e et A581g). En effet, l'effet protecteur disparaît quand la prévalence de la mutation A540e dans la population est supérieure à 90% et qu'elle est associée, dans plus de 10% des cas, aux mutations A437g et A581g.

Devant ces données inquiétantes, des travaux ont été effectués en Afrique, étudiant les prévalences des mutations clés dans chaque région, afin de prédire de possibles diminutions locales d'efficacité de la prophylaxie. Une étude récente par *Flegg JA et al* (37) a compilé les résultats d'études publiées entre 1990 et 2020 et a établi une carte avec une estimation des prévalences de 3 mutations clés de *pfdhps* : A540e, A581g et A437g (Figure 4). Comme on peut le voir, la mutation A540e est principalement retrouvée en Afrique de l'est et australe mais impacte peu l'Afrique de l'ouest et centrale. Les mutations A581g et A437g ont une répartition plus ubiquitaire.

Également, un site internet élaboré par "the london school of hygiene and tropical medicine" et soutenu par de nombreuses ONG, compile les données disponibles pour fournir une idée la plus précise possible de la prévalence de chaque variant dans les différentes régions d'Afrique. Il est accessible via ce lien: <https://drugresistancemaps.org/> (38) et est mis à jour fréquemment.

Il existe cependant de nombreux génotypes pour lesquels le phénotype de résistance à la SP induit reste inconnu. En effet, la Ci50 (concentration inhibitrice médiane) de la sulfadoxine ne pouvant pas être établie de manière fiable et les corrélations entre Ci50 *in vitro* et efficacité clinique étant très hasardeuses, des études cliniques sont indispensables pour connaître les phénotypes de résistances associés à chaque génotype (39)(40).

Dans une étude menée en 2010 au Cameroun (41), six ans après l'implémentation de l'IPTp au niveau national, un nouvel octuple mutant de *Pf* a été mis en évidence. Il combine l'allèle de *pfdhfr* CirnI avec les mutations I431v, S436a, A437g, A581g, A613s de *pfdhps* formant l'allèle vagKgs. Au moment de l'étude, la prévalence retrouvée de ce nouveau mutant était faible (3%) et aucune sélection par un traitement préalable par SP n'était retrouvée. Depuis, d'autres travaux ont signalé la présence de cet octuple mutant en Afrique centrale et de l'ouest notamment au Ghana, en RDC et au Nigéria (42)(43)(44).

Nous avons voulu évaluer la prévalence de ce nouveau mutant au Cameroun 10 ans plus tard et décrire le comportement des parasites porteurs de ce génotype sous pression par la SP. En effet, le Cameroun, comme la plupart des pays d'Afrique centrale et de l'ouest, est peu affecté par les résistances conférées par la mutation A540e de *pfdhps* (figure 4). Cependant, de nombreuses études montrent une augmentation globale en prévalence des autres mutations connues, avec une distribution quasi ubiquitaire de l'allèle *pfdhfr* CirnI. Il est crucial de savoir si ces nouveaux variants, et notamment l'octuple mutant, ont un impact sur l'efficacité de la SP.

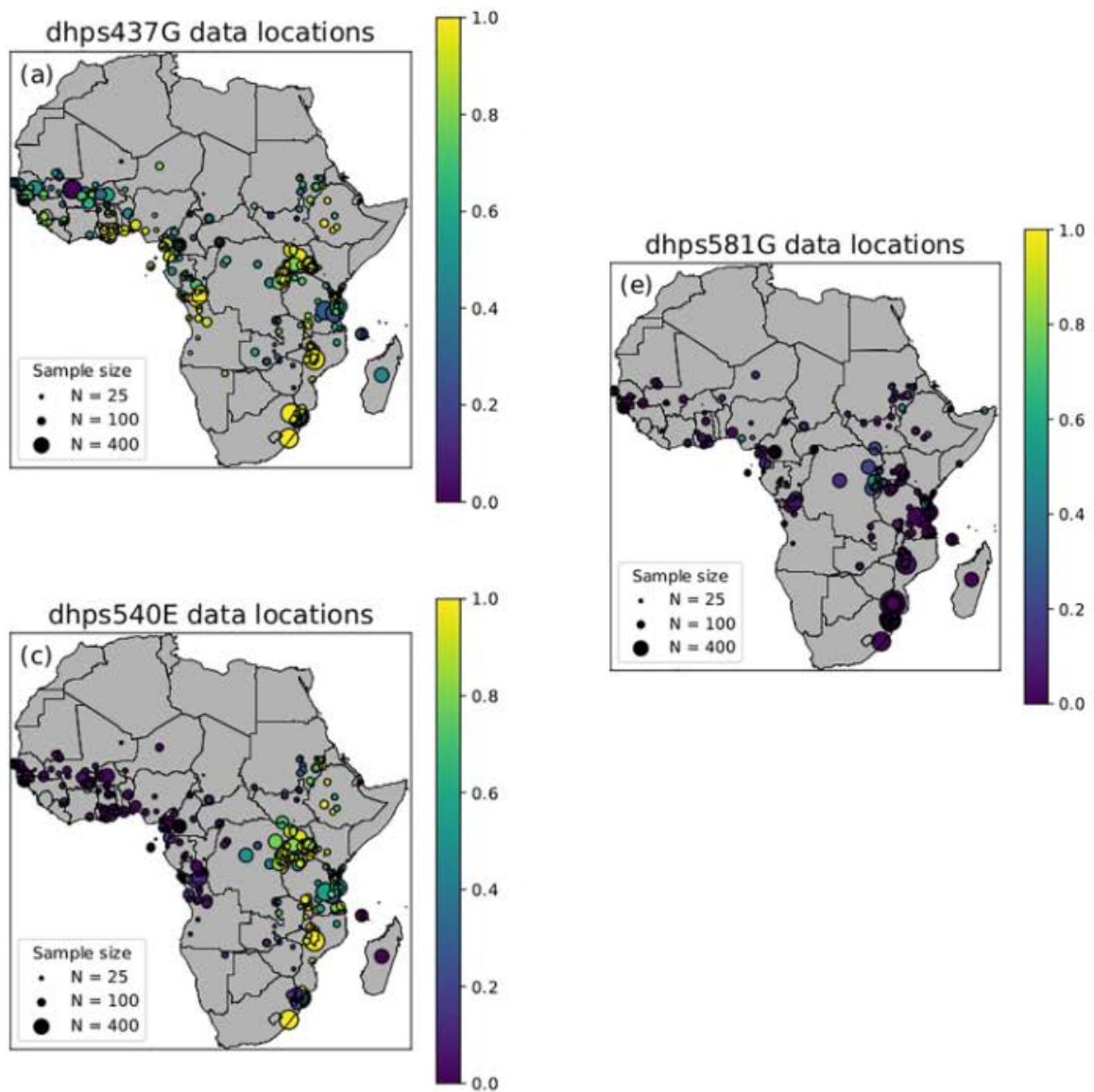


Figure 4 : Prévalence de 3 mutations clés de *pf dhps* sur le continent Africain d'après des données compilées de 1980 à 2020 (37)

Description et Résumé du projet

Nous avons souhaité réaliser un état des lieux de la prévalence des haplotypes de *pfdhfr/pfdhps* présents à Yaoundé au Cameroun. Un intérêt particulier était porté pour l'octuple mutant associant l'allèle CirnI de *pfdhfr* à l'allèle vagKgs de *pfdhps*. L'objectif concernant ce génotype était d'obtenir une indication sur son phénotype de résistance en recherchant une éventuelle sélection par la SP.

Pour cela, nous avons mis en place un protocole d'étude observationnelle au Centre d'animation sanitaire et social de Nkolndongo (CASS), dans un quartier populaire de Yaoundé au Cameroun (figure 5). Nous avons récolté les échantillons sanguins de l'ensemble des femmes enceintes qui se sont présentées en consultation ou à la maternité avec des symptômes compatibles avec un paludisme (fièvre, symptômes digestifs, menace d'accouchement prématuré, fausses-couches...) et un TDR (test de diagnostic rapide) positif avec au minimum la bande *HRP2* (protéine spécifique de *Pf*). Chaque femme incluse a répondu à un questionnaire permettant de colliger plusieurs informations dont la prise préalable de SP, les mesures prophylactiques appliquées quotidiennement, la parité... (cf annexe 1). La coopération avec les personnels du CASS s'est faite progressivement. Les équipes (techniciens, infirmiers et sages-femmes) ont été formées par nos soins pour la récolte des échantillons et le recueil des données.

Les échantillons ont ensuite été ramenés à Toulouse pour extraction de l'ADN de *Pf*, amplification des gènes *pfdhfr* et *pfdhps*, séquençage par méthodes SANGER puis analyse. L'ensemble des manipulations a été effectué par nos soins à l'Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity) de l'Inserm en dehors des séquençages qui ont été envoyés à Genoscreen.

Implication personnelle dans le projet

Ma participation au projet a concerné l'ensemble des étapes :

- la mise en place du protocole d'étude au Cameroun,
- la réalisation des extractions d'ADN et PCR,
- l'analyse des séquences, interprétation des données et rédaction de l'article.

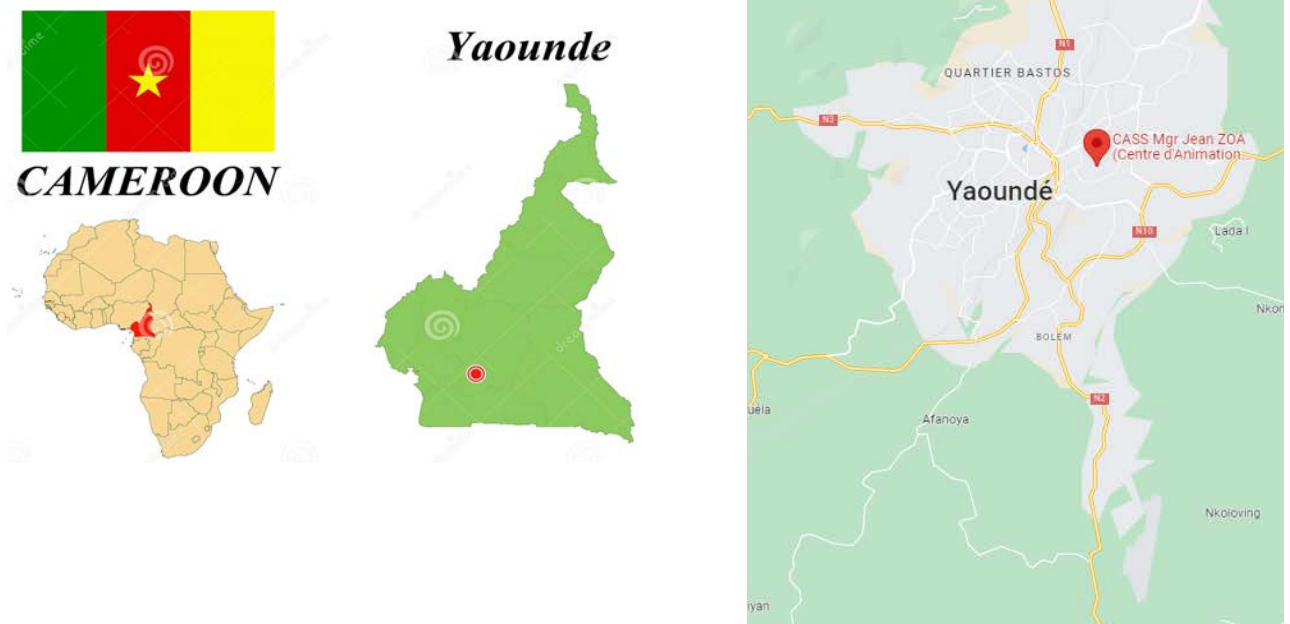


Figure 5 : Situation de Yaoundé sur une carte et plus précisément du Cass de Nkolndongo.
disponible: <https://fr.dreamstime.com/>

Malaria in pregnancy : Study of the prevalence of a new *pf dhfr/pf dhps* haplotype emerging in Cameroon

Abstract

We investigated the effects of sulfadoxine-pyrimethamine chemoprophylaxis in pregnant women on selecting the new *pf dhfr/pf dhps* octuple mutant (N51i, C59r, S108n + I431v, S436a, A437g, A581g, A613s) which as emerged in West and Central Africa. We found that SP has a high selection power suggesting a high level of resistance of *P. falciparum* parasites carrying this genotype.

Introduction

Pregnancy-associated malaria (PMA) remains a major public health issue in *Plasmodium falciparum* endemic countries (1). To avoid this risk, intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP) was adopted in most African endemic areas (2).

Nevertheless, effectiveness of this SP prophylaxis is compromised by the development of parasite resistance notably due to mutations in the *Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase (pf dhfr)* and *Plasmodium falciparum dihydropteroate synthetase (pf dhps)* genes which encode enzymes targeting pyrimethamine and sulfadoxine, respectively (3,4). Five main single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with resistance have been described for *pf dhps* (S436a, A437g, K540e, A581g and A613s) and for *pf dhfr* (C50r, N51i, C59r, S108n, I164I). Several studies have shown that the more mutations in these two genes are associated, the more resistant to treatment the parasite becomes (5,6).

A new mutation of *pf dhps*, I431v, was identified in Nigeria in 2009 (7), then in Cameroon (8) and later in several countries of Central and West Africa. This mutation was mostly found in association with 4 other SNPs on *pf dhps* (S436a, A437g, A581g, A613s) forming a quintuple mutant (vagKgs) that is almost always

associated with the already resistance conferring triple *pfdhfr* mutant Cirnl (C50r, N51i, S108n) widely spread in Africa. The prevalence of this new genotype seems to be increasing in recent years, according to the Oguike study in Nigeria (9), which raises the question of its impact on SP resistance. The high number of mutations (n= 5 + 3) could suggest a high level of resistance similar to the genotype found in Eastern and Southern Africa (10) associating the A437g, K540e, A581g and/or A613s *pfdhps* mutations with *pfdhfr* triple mutant Cirnl. A decreased efficacy not only of IPTp-SP, but also of seasonal malaria chemoprevention (SMC) with SP plus amodiaquine (SP+AQ) would be dramatic since no alternative to SP has yet been validated.

The aim of this work was to assess the prevalence of the *pfdhfr/pfdhps* octuple mutant (N51i, C59r, S108n + I431v, S436a, A437g, A581g, A613s) in two groups of PMA, one that took IPTp-SP and one that did not.

Material and Methods

Study design and participants

We conducted a prospective study in one of the major maternity hospitals of Yaounde (Cameroon), “CASS de Nkolndongo”, between June 2019 and June 2020, sixteen years after the introduction of IPTp SP as a national policy.

The CASS (Centre d’animation sanitaire et social) is one of the biggest maternity centers of Yaounde with approximately 4000 births each year. It’s located in a popular neighborhood in the center of the city but women come from all over the city to give birth there. The CASS follows women during their pregnancy in prenatal consultations and administers IPTp SP according to WHO recommendations.

Every woman that presented to the CASS with symptoms of malaria (ie fever, headache, preterm contractions, miscarriage, digestive discomfort) during the period of the study was given a malaria diagnostic test. We included the ones with diagnosed *plasmodium falciparum* malaria and ongoing pregnancy. All of them gave informed consent to participate.

We considered the diagnosis of *plasmodium falciparum* malaria if at least one of the following tests was positive: rapid diagnostic test (RDT) with at least the *pf* band or a positive thick smear with confirmation on a thin blood film.

For each included patient, a drop of blood was collected on a filter paper (Whatman® FTA® Elute) for future DNA conservation and *pfdhfr/pfdhps* sequencing.

At the same time, a form collecting the factors of interest was given to the patient and filled with the help of the nurse or lab technician. It was elaborated by two separate investigators in Toulouse and recorded SP intakes during the current pregnancy, use of mosquito nets, previous malaria attacks during this pregnancy, HIV status, neighborhood of residency and other characteristics that could influence our outcomes.

DNA Extraction

DNA was extracted from the filter papers following the Whatmann FTA elute extraction protocol (11).

PCR and Sanger Sequencing

Screening for mutations of *pfdhfr* and *pfdhps* genes was performed as previously described (12, 13), with minor modifications. The Veriti 96-Well Thermocycler (Applied Biosystems) was programmed as follows: denaturation at 95°C for 15 min for the first cycle, and for 60 s for the subsequent 30 cycles; annealing at 50°C (*pfdhfr*) or 52°C (*pfdhps*) for 90 s for the first cycle and 60 s for the subsequent 30 cycles, plus an extension at 72°C for 60 s for 31 cycles. Then, 1 µl of amplified product was used in the nested PCR, with following program: 95°C for 15 min for initial denaturation, 95°C for 60 s, annealing at 50°C (*pfdhfr*) or 46°C (*pfdhps*) for 90 s for the first cycle and 60 s for the subsequent 45 cycles, plus an extension at 72°C for 46 cycles. The product was sequenced using an ABI PRISM 3730XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

The sequences obtained were analyzed for nucleotide changes at each identified SNP by two separate investigators using the BioEdit sequence alignment editor® version 7.2. For monoclonal samples (i.e., one signal for each nucleotide), one allele could be determined unequivocally. In the case of multiclonal infections, we

considered only the major genotype if it was present with at least a two-to-one ratio (i.e., the signal of the minor sequence was less than half the intensity of the major one). Multiclonal infections with smaller ratios were excluded and considered as mixed infections.

Ethic and statistical analysis

All procedures involving human subjects used in this study were approved by the Cameroonian National Ethical Committee (statements no. 230/CNE/SE/2010).

Data were analyzed with SigmaStat for Windows version 2.03[®]. Data that are not normally distributed are displayed as median (IQR) values and were compared using a Mann–Whitney U-test for two-group comparisons. Proportions were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test as appropriate. A comparison was considered statistically significant if the p value was ≤ 0.05 .

Results

Of the 205 pregnant women included in the study, 46 were excluded from the analysis: 26 because of sequencing failure presumably due to a low parasite load and 20 because of mixed infections making genotype identification hazardous.

A total of 159 patients were evaluated, 70 who had already taken at least one course of SP during their current pregnancy (group SP+) and 89 who had not taken SP during this pregnancy (group SP-) (Figure 1).

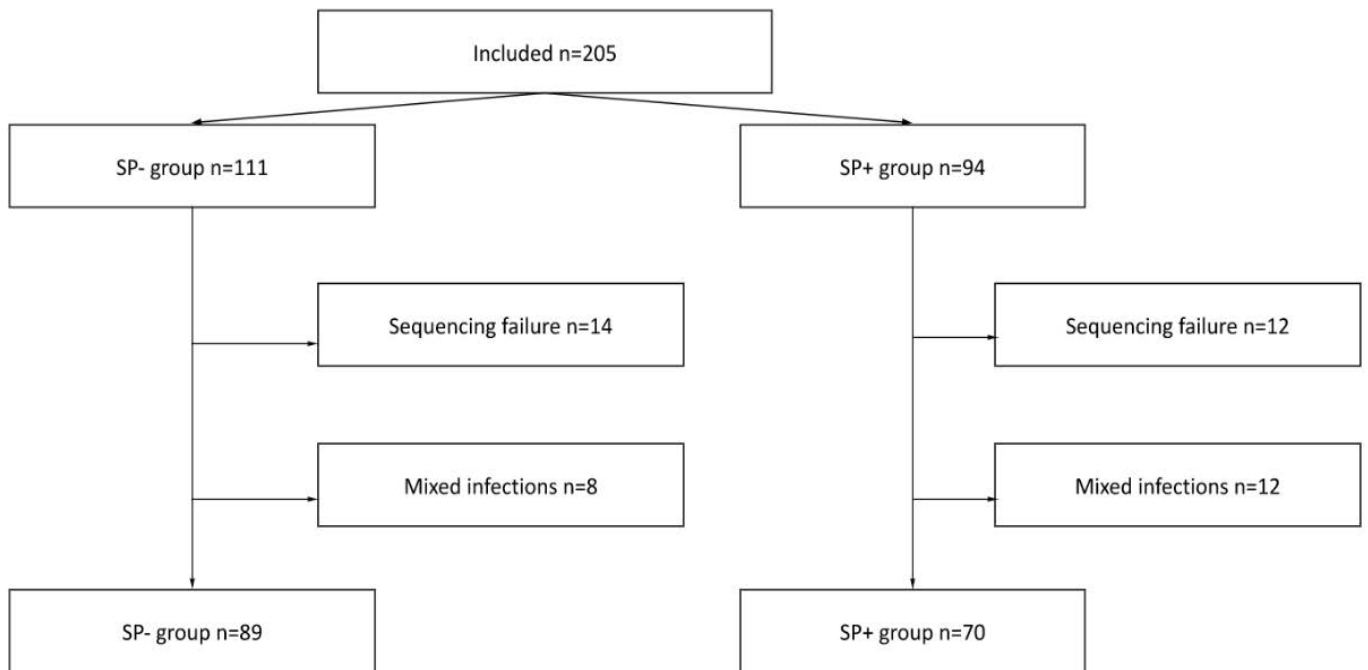


Figure 1: Flow chart

The two groups (SP- and SP+) were not significantly different in terms of age, primiparity, multiplicity of infection (7.2% *versus* 12.7%; $p < 0.18$), and sequencing failure (12.6% *versus* 12.7%; $p < 0.94$) (Figure 1). In contrast, at the time of inclusion, women in the SP+ group had a higher number of weeks of amenorrhoea and used a bednet more frequently. These last two observations could be explained by the fact that the first dose of IPTp SP was only prescribed at the beginning of the second trimester and that a bednet was frequently offered during the first prenatal consultation. Regarding HIV status, HIV-positive patients tended to be more represented in the SP- group, which is explained by the fact that immunocompromised HIV-positive patients were already receiving co-trimoxazole prophylaxis which contraindicates the use of SP due to their redundant mechanisms of action (2).

	SP- (n=89)	SP+ (n=70)	P-value
Age (years), median [IQR]	25 [21-29]	25 [21-29]	0.89 ^a
Primigravity, %	25.9	34.3	0.25 ^b
Weeks of amenorrhoea, median [IQR]	17 [12-22]	31 [25-34]	< 0.001 ^a
HIV +, %	7.9	1.4 ^d	0.14 ^c
Bet net use, %	61.4 ^d	77.1	0.034 ^b

^a Mann Whitney test

^b Chi-square test

^c Fisher's exact test

^d missing data for 1 patient

Table 1: Characteristics of patients

The distribution analysis of the different SNPs in the two groups (SP-/SP+) shows that the 4 SNPs, I431v, A437g, A581g and A613s are strongly associated with the SP+ group (Table 2).

The prevalence of the combined *pf dhfr* (codons 50, 51, 59, 108, 164) and *pf dhps* (codons 431, 436, 437, 540, 581, 613) alleles in both SP- and SP+ groups is described in Table 3. For *pf dhfr*, 99.4% of patients were infected with the triple mutated allele CirnI (N51i, C59r, S108n) (Table 3), so for the following results, we will only consider *pf dhps* alleles associated with CirnI *pf dhfr* allele.

Only the vagKgs allele is significantly overrepresented in the SP+ group (21.4% versus 3.4%; $p < 0.001$), while the quadruple mutant, ISgKAA, known to be less susceptible to SP (10) and widely distributed in this area, seems less abundant in the SP+ group (48.6% versus 64.0%; $p = 0.0503$). These results suggest that IPTp-SP efficacy is less affected by the ISgKAA allele than the vagKgs one.

The resistance does not seem to be based solely on the I431V mutation. In fact, the prevalence of the *vagKAA* allele is identical to that of the *vagKgs* allele in the SP- group, but is not selected in the SP+ group. Similarly, the A581G and A613S mutations alone do not seem to be sufficient to confer this resistance, as the *IaAKgs* or *ISgKgs* allele are not over-represented in the SP+ group. Concomitance of SNPs seems required for resistant phenotype expression.

Samples		<i>pfdhfr</i> SNP					<i>pfdhps</i> SNP					
		n (%)					n (%)					
group	n	C50R	N51I	C59R	S108N	I164L	I431V	S436A	A437G	K540E	A581G	A613S
SP -	89	0 (0)	89 (100)	89 (100)	89 (100)	0 (0)	6 (6.7)	26 (29.2)	77 (86.5)	1 (1.1)	5 (5.6)	6 (6.7)
SP +	70	0 (0)	69 (98.6)	69 (98.6)	70 (100)	0 (0)	18 (25.7)	30 (43)	68 (97.1)	3 (4.3)	17 (24.3)	20 (28.6)
p value		1.000 ^b	1.000 ^b	1.000 ^b	1.000 ^b	1.000 ^b	< 0.001 ^a	0.074 ^a	0.003 ^a	1,000 ^b	< 0.001 ^a	< 0.001 ^a

Mutated amino-acids are in bold.

^a Calculated by chi-square test.

^b Calculated by Fisher's exact test.

Table 2: Prevalence of Single Nucleotide Polymorphisms in *pfdhfr* and *pfdhps* genes in both SP- and SP+ groups

Allele		group		Number of mutation	p value
<i>Pfdhfr</i>	<i>Pfdhps</i>	SP- n (%)	SP+ n (%)		
CNCnI	ISgKAA	2	0 (0)	1 (1.4)	0.44 ^b
CirnI	ISAKAA	3	4 (4.5)	0 (0)	0.13 ^b
CirnI	IaAKAA	4	7 (7.9)	2 (2.9)	0,30 ^b
CirnI	ISgKAA	4	57 (64.0)	34 (48.6)	0.0503 ^a
CirnI	IagKAA	5	11 (12.4)	7 (10.0)	0.64 ^a
CirnI	ISgeAA	5	1 (1.1)	3 (4.3)	0.32 ^b
CirnI	ISgKgs	6	1 (1.1)	2 (2.9)	0.156 ^b
CirnI	IagKAs	6	1 (1.1)	3 (4.3)	0.32 ^b
CirnI	IaAKgs	6	1 (1.1)	0 (0)	1.000 ^b
CirnI	vagKAA	6	3 (3.4)	3 (4.3)	1.000 ^b
CirnI	vagKgs	8	3 (3.4)	15 (21.4)	< 0.001 ^b
Total			89	70	

Wild amino-acids are in majuscule and mutated amino-acids in minuscule and bold.

^a Calculated by chi-square test.

^b Calculated by Fisher's exact test

Table 3: Prevalence of combined *pdfhfr* (codons 50, 51, 59, 108, 164) and *pdfhps* (codons 431, 436, 437, 540, 581, 613) alleles in both SP- and SP+ groups.

Discussion

Ten years earlier, Chauvin *et al.* carried out a similar study in the same maternity hospital with a similar methodology (8). The prevalence of the octuple mutant in the SP- group was not different in the two studies (2.0% versus 3.4%). Surprisingly, while there was no difference between the SP- and SP+ groups in Chauvin's study (2% versus 4.1%; $p=0.614$), the prevalence of the octuple mutant in the SP+ group was markedly higher in our study (3.4% vs 21.4%, $p<0.001$). The smaller number of samples in the 2010 study cannot in itself account for the extent of this discrepancy. One hypothesis would be that the prevalence of the octuple mutants has increased since 2010, even in the SP-unexposed general population, but their detection could have passed under the radar. Indeed, octuple mutant parasites may suffer the cost of resistance. Competition with susceptible parasites (in absence of treatment) could reduce their density making them undetectable with poor sensitive tools (14, 15). This competition between parasites is particularly important when the multiplicity of infections is high, a situation frequently observed in a high-level transmission area (16) such as the south of Cameroon (14). The persistence of this octuple mutant amongst the human host in absence of SP pressure may be related to the ability of the mosquito vector to favour minority clones during the sexual cycle of *P. falciparum*, as it was shown for the *pfcr* K76T mutant allele (17). If this was the case, an increase in prevalence of these octuple mutants would only be visible under selective pressure by SP.

Conclusion

The strong selection of the CirnI / vagKgs haplotype by SP suggests a high resistance level of this mutant to SP. This could compromise the efficacy of IPTp-SP but also of SMC (AQ + SP) now widely implemented and recognized as highly effective in protecting young children from seasonal malaria throughout the Sahelian belt (18). Further studies are now required to determine the real impact of such parasites on SP prophylaxis, but also their distribution area and prevalence.

Bibliography

1. Rogerson SJ, Desai M, Mayor A, Sicuri E, Taylor SM, van Eijk AM. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):e107–18.
2. World Health Organization. WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HTM-GMP-2014.4>
3. Peterson DS, Walliker D, Wellems TE. Evidence that a point mutation in dihydrofolate reductase-thymidylate synthase confers resistance to pyrimethamine in falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(23):9114-8.
4. Triglia T, Menting JG, Wilson C, Cowman AF. Mutations in dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and sulfonamide resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(25):13944-9.
5. Amimo F, Lambert B, Magit A, Sacarlal J, Hashizume M, Shibuya K. *Plasmodium falciparum* resistance to sulfadoxine-pyrimethamine in Africa: a systematic analysis of national trends. *BMJ Glob Health*. 2020;5(11):e003217.
6. Plowe CV. The evolution of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103 (Suppl 1):S11-14.
7. Sutherland CJ, Fifer H, Pearce RJ et al. Novel pfdhps haplotypes among imported cases of *Plasmodium falciparum* malaria in the United Kingdom. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(8):3405–10.
8. Chauvin P, Menard S, Iriart X, Nsango SE, Tchioffo MT, Abate L, Awono-Ambéné PH, Morlais I, Berry A. Prevalence of *Plasmodium falciparum* parasites resistant to sulfadoxine/pyrimethamine in pregnant women in Yaoundé, Cameroon: emergence of highly resistant pfdhfr/pfdhps alleles. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2566-71.
9. Oguike MC, Falade CO, Shu E, Enato IG, Watila I, Baba ES, Bruce J, Webster J, Hamade P, Meek S, Chandramohan D, Sutherland CJ, Warhurst D, Roper C. Molecular determinants of sulfadoxine-pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* in Nigeria and the regional emergence of dhps 431V. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2016;6(3):220-229.

10. Naidoo I, Roper C. Mapping “partially resistant”, “fully resistant”, and “super resistant” malaria. *Trends Parasitol.* 2013;29(10):505–15.
11. FTA-Elute-Applications-Whatman. Disponible à :
<https://dna.uga.edu/wp-content/uploads/sites/51/2013/12/FTA-Elute-Applications-Whatman.pdf>
12. Tahar R, Basco LK. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XXVII. Clinical and parasitological response to sulfadoxine/pyrimethamine treatment and *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase alleles in Cameroonian children. *Acta Trop* 2007; 103: 81–9.
13. Basco LK, Ringwald P. Molecular epidemiology of malaria in Yaounde, Cameroon II. Baseline frequency of point mutations in the dihydropteroate synthase gene of *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:374–7.
14. Sarah-Matio EM, Guillochon E, Nsango SE, Abate L, Ngou CM, Bouopda GA, Feufack-Donfack LB, Bayibéki AN, Tchioffo Tsapi M, Talman A, Marin-Menendez A, Ayong L, Claessens A, Lefèvre T, Berry A, Morlais I. Genetic Diversity of *Plasmodium falciparum* and Distribution of Antimalarial Drug Resistance Mutations in Symptomatic and Asymptomatic Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022:e0018822.
15. Bushman M, Morton L, Duah N, Quashie N, Abuaku B, Koram KA, Dimbu PR, Plucinski M, Gutman J, Lyaruu P, Kachur SP, de Roode JC, Udhayakumar V. Within-host competition and drug resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Proc Biol Sci.* 2016;283(1826):20153038.
16. Eldh M, Hammar U, Arnot D, et al. Multiplicity of Asymptomatic *Plasmodium falciparum* Infections and Risk of Clinical Malaria: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participant Data. *J Infect Dis* 2020;221:775-85
17. Berry A, Menard S, Nsango SE, Abate L, Concordet D, Tchioffo Tsapi M, Iriart X, Awono-Ambéné PH, Roche B, Morlais I. The Rare, the Best: Spread of Antimalarial-Resistant *Plasmodium falciparum* Parasites by Anopheles Mosquito Vectors. *Microbiol Spectr.* 2021;9(2):e008522.
18. ACCESS-SMC Partnership. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central Africa: an observational study. *Lancet.* 2020;396(10265):1829-1840.

Discussion et conclusion

La sélection de mutants résistants par les antipaludiques représente un frein important dans la lutte contre le paludisme dans le monde. La progression rapide de la résistance à la chloroquine dans les années 1990 a abouti à l'utilisation de la SP comme traitement de première ligne de l'accès simple. Cette large utilisation de la SP en traitement curatif a rapidement entraîné la sélection de mutations, d'abord sur le gène *pfdhfr* puis sur *pfdhps*. Devant l'importance des échecs thérapeutiques, un switch vers les ACT a été opéré progressivement (29) . Cependant la SP conserve une efficacité en prophylaxie et est depuis le début des années 2000 utilisée dans la prévention du paludisme gestationnel et infantile.

Dans ce travail, la sélection par la SP donnée en prophylaxie de l'octuple mutant de *Pf* associant l'allèle de *pfdhfr* Cirnl avec l'allèle de *pfdhps* vagKgs, montre l'émergence d'un nouveau phénotype de résistance.

En comparant nos résultats à ceux de l'étude similaire de 2010 menée par *Chauvin et al.* (41), nous mettons en évidence une augmentation nette de la prévalence de l'octuple mutant chez les femmes enceintes de Yaoundé exposées à la SP (4.1% vs 21.4%, $p < 0.001$). Cependant, cette différence disparaît si l'on compare les groupes non exposés SP- (2% vs 3.4%, $p = 0.48$). Ces derniers peuvent correspondre, en extrapolant, à un échantillonnage de la population générale de Yaoundé non exposée à la SP. Cette absence de différence entre les 2 études dans le groupe non exposé ne peut être expliquée uniquement par un manque de puissance. Une hypothèse qui peut être avancée est la non détection des parasites mutants minoritaires chez les patientes non exposées à la SP. En effet, dans les zones de forte endémie, dont fait partie le Sud du Cameroun, la plupart des infections palustres sont dues à des infections polyclonales (45). Or, il a été mis en évidence que lors d'infections polyclonales, les parasites mutés ont une diminution de fitness par rapport aux sauvages ("prix à payer de la résistance") (46). Ainsi, en l'absence d'exposition à la SP, il est possible que les octuples mutants soient présents mais minoritaires et donc indétectables avec un séquençage de type SANGER (détection des populations minoritaires représentant au moins 20% de l'effectif). D'après cette théorie, la prévalence des octuples mutants aurait donc bien augmenté dans la

population générale mais ne deviendrait détectable qu'en présence d'une pression de sélection par la SP qui renverserait le ratio de la densité parasites résistants/ parasites sensibles. Une analyse complémentaire des échantillons par NGS (Next generation sequencing) pourrait permettre d'apporter des arguments en faveur de cette théorie.

Dans la mesure où cette pression de sélection par la SP s'exerce sur un sous-groupe de population très minoritaire (environ 1.7% de la population prenant la SP à Yaoundé par an), il serait tout à fait vraisemblable que les clones de parasites mutés soient amenés à disparaître dans la population générale, non soumise à une pression de sélection (fitness négatif et recombinaison). Cependant, un mécanisme de sélection des clones minoritaires de *Pf* par l'anophèle a récemment été mis en évidence (47). Il semblerait que dans les zones avec une forte multiplicité des infections, le moustique favoriserait la reproduction des génotypes minoritaires avec comme principale avantage pour les parasites un maintien ou une augmentation de leur diversité. On peut donc supposer qu'à l'arrêt de l'exposition à la SP, la prévalence des mutants résistants retrouvés diminuerait, comme ce fut le cas dans cette étude de Zhou et al. (48), mais que cette diminution ne serait qu'apparente. En effet, les clones résistants ayant un fitness réduit seraient présents chez les Hommes infectés mais en quantité indétectable. Ils resteraient sélectionnés par les anophèles ce qui permettrait leur persistance et leur ré-émergence en cas de réintroduction du traitement.

Dans notre échantillon, 99% des allèles de *pf dhfr* étaient des mutants Cirn1. Il semble que cet allèle, responsable d'une résistance au moins partielle à la pyriméthamine (30) soit devenu l'allèle prédominant circulant à Yaoundé comme cela a été retrouvé dans de nombreux travaux en Afrique sub-saharienne (42)(43) (49). Les prévalences de plusieurs mutations connues de *pf dhps* semblent avoir progressées et cela a permis la mise en évidence d'une sélection de plusieurs d'entre elles par la SP. En effet, cette étude montre, pour la première fois à notre connaissance, une sélection de 2 mutations clés de *pf dhps*: A613s et I431v et une très probable sélection de S436a même si les résultats ne sont pas significatifs par manque de puissance ($p = 0.07$). Des études précédentes avaient déjà pu montrer la sélection des mutations A437g et A581g que nous retrouvons dans notre travail.

Cependant, quand nous regardons de façon plus large les allèles de *pf dhps* sélectionnés par la SP, une seule mutation ne semble pas être capable d'induire une résistance mais c'est bien leur accumulation qui est en cause. En effet, seul l'allèle combinant 5 mutations, *vagKgs*, est clairement sélectionné.

Ce travail comporte plusieurs limites. Premièrement, les données concernant l'exposition à la SP étaient recueillies de façon déclarative au moyen d'un questionnaire. Celles-ci étaient vérifiées par la consultation du carnet de santé quand ce dernier était présent mais il y a néanmoins pu y avoir un biais de mémorisation.

Par ailleurs, notre étude étant monocentrique, les données de prévalence ne concernent que la ville de Yaoundé et sa périphérie. Des études de prévalence dans d'autres régions d'endémie palustre sont à encourager afin d'évaluer plus précisément la répartition de cet octuple mutant. En effet, la résistance à la SP entraînée par cet haplotype pourrait provoquer une perte de l'effet protecteur de la prophylaxie sur la santé publique à partir d'une certaine prévalence.

On remarque que l'on ne retrouve aucun octuple mutant chez les patientes vivant avec le VIH dans cette cohorte. Ces patientes étaient régulièrement traitées par cotrimoxazole pour la prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose. Ce médicament ayant un mécanisme d'action fortement similaire à celui de la SP (action sur DHFR et DHPS), l'administration de cette dernière était contre-indiquée et seule une des patientes vivant avec le VIH de notre cohorte recevait de la SP. Les données concernant l'existence de résistances croisées entre la SP et le cotrimoxazole sont controversées. En effet, des études *in vitro* montrent une sélection similaire des résistances par les 2 traitements (50) mais ces données ne semblent pas se confirmer *in vivo* (51)(52). Une évaluation spécifique de la prévalence de l'octuple mutant de *Pf* chez des patients vivant avec le VIH et traités par cotrimoxazole au long cours serait nécessaire.

Enfin, nous n'avons pas pu évaluer l'impact qu'entraîne la présence de cet octuple mutant sur l'issue de la grossesse. Il serait nécessaire d'évaluer s'il persiste un bénéfice de la prophylaxie par la SP en présence de ces mutants résistants ou si l'efficacité du traitement disparaît dans les zones de forte prévalence. En effet, pour

le sextuple mutant associant l'allèle *pfdhfr* Cirnl à l'allèle *pfdhps* ISgegA, il avait été montré une perte de l'efficacité de la SP sur les FPN au-dessus d'une certaine prévalence (36). Il est possible que cela soit également le cas pour l'octuple mutant.

Devant la montée des résistances à la SP, qui remettent en cause l'efficacité de cette prophylaxie, de nouveaux traitements ont été proposés et les ACT sont mis en avant ces dernières années. Le traitement peut être pris dès le premier trimestre et plusieurs études ont montré une bonne tolérance avec très peu d'effets indésirables sur la grossesse ou le fœtus (53). Une étude randomisée a même retrouvé une supériorité des ACT en prophylaxie (54).

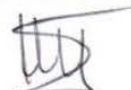
Cependant, des résistances aux ACT émergent en Afrique (55). Une crainte majeure est qu'une généralisation de l'utilisation de ces molécules en prophylaxie en zone d'endémie (chez la femme enceinte ou le jeune enfant) accélère la propagation des mutants résistants. Or, les ACT constituent pour l'instant nos meilleures armes dans le traitement du paludisme et une progression de la résistance pourrait nous laisser sans alternative. Par ailleurs, l'implémentation d'une stratégie de prophylaxie en Afrique prend du temps et le changement de molécule n'est jamais immédiat. Celui-ci pourrait mettre une dizaine d'années à se mettre en place et l'efficacité des ACT risquerait de ne plus être la même d'ici là avec la progression de la résistance.

Conclusion

Cette étude clinique met en évidence une nette sélection par la sulfadoxine-pyriméthamine de l'octuple mutant de l'haplotype *pfdhfr/pfdhps* (Cirnl / vagKgs) suggérant une résistance importante. Ces données pourraient remettre en cause l'efficacité de la SP en prophylaxie chez la femme enceinte mais aussi chez le jeune enfant dans le cadre des programmes SMC et PMC. Les conséquences sur la santé publique de cette résistance seraient majeures avec des risques d'augmentation de la mortalité infantile et maternelle dans les prochaines années. De nouvelles stratégies de prévention doivent être envisagées de façon urgente.

vu le 11/10/2022
à Toulouse,
Le Professeur Pierre DELOBELJURY
RPPS: 4004386842
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan
Place Baylac 31054 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 77 50 08 - Fax 05 61 77 21 38

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



Bibliographie

1. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Principaux messages. WHO 2021
2. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*. 1 févr 2007;7(2):93-104.
3. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg*. févr 2001;64(1-2 Suppl):28-35.
4. Walker PG, ter Kuile FO, Garske T, Menendez C, Ghani AC. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to *Plasmodium falciparum* malaria in Africa in 2010: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014 Aug;2(8):e460-7.
5. World malaria report 2021 . Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>
6. Accrombessi M, Yovo E, Fievet N, Cottrell G, Agbota G, Gartner A, et al. Effects of Malaria in the First Trimester of Pregnancy on Poor Maternal and Birth Outcomes in Benin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 27 sept 2019;69(8):1385-93.
7. Schantz-Dunn J, Nour NM. Malaria and Pregnancy: A Global Health Perspective. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):186-92.
8. Malaria in Pregnancy. Maternal Health Task Force 2015 - Harvard Chan School Center of Excellence in Maternal and Child Health . Disponible sur: <https://www.mhtf.org/topics/malaria-in-pregnancy/>
9. Rogerson SJ, Desai M, Mayor A, Sicuri E, Taylor SM, Eijk AM van. Burden, pathology, and costs of malaria in pregnancy: new developments for an old problem. *Lancet Infect Dis*. 1 avr 2018;18(4):e107-18.
10. Ayres Pereira M, Mandel Clausen T, Pehrson C, Mao Y, Resende M, Daugaard M, et al. Placental Sequestration of *Plasmodium falciparum* Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *PLoS Pathog*. août 2016;12(8):e1005831.
11. Takem EN, D'Alessandro U. Malaria in pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013010.
12. Taylor SM, Kuile FO ter. Stillbirths: the hidden burden of malaria in pregnancy. *Lancet Glob Health*. 1 nov 2017;5(11):e1052-3.
13. Sullivan AD, Nyirenda T, Cullinan T, Taylor T, Harlow SD, James SA, et al. Malaria Infection during Pregnancy: Intrauterine Growth Retardation and Preterm Delivery in Malawi. *J Infect Dis*. 1 juin 1999;179(6):1580-3.
14. Guyatt HL, Snow RW. Impact of Malaria during Pregnancy on Low Birth Weight in Sub-Saharan Africa. *Clin Microbiol Rev*. oct 2004;17(4):760-9.
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*. 1 déc 2012;12(12):942-9.
16. Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. déc 2001;95(6):569-76.
17. Rogerson SJ, Hviid L, Duffy PE, Leke RFG, Taylor DW. Malaria in pregnancy: pathogenesis and immunity. *Lancet Infect Dis*. févr 2007;7(2):105-17.
18. Ezeamama A, Duggan C, Manji K, Spiegelman D, Hertzmark E, Bosch R, et al. Clinical malaria diagnosis in pregnancy in relation to early perinatal mother-to-child transmission

- of HIV: a prospective cohort study. *HIV Med.* mai 2014;15(5):276-85.
19. Mwapasa V, Rogerson SJ, Molyneux ME, Abrams ET, Kamwendo DD, Lema VM, et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on peripheral and placental HIV-1 RNA concentrations in pregnant Malawian women. *AIDS Lond Engl.* 30 avr 2004;18(7):1051-9.
 20. Tkachuk AN, Moormann AM, Poore JA, Rochford RA, Chensue SW, Mwapasa V, et al. Malaria enhances expression of CC chemokine receptor 5 on placental macrophages. *J Infect Dis.* 15 mars 2001;183(6):967-72.
 21. World malaria report 2019. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565721>
 22. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health.* 1 févr 2022;6(2):106-15.
 23. Updated WHO recommendations for malaria chemoprevention among children and pregnant women. Juin 2022. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/03-06-2022-Updated-WHO-recommendations-for-malaria-chemoprevention-among-children-and-pregnant-women>
 24. Résumé des caractéristiques du produit: Sulfadoxine-pyriméthamine. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229390.htm>
 25. Résumé des caractéristiques du produit: Amodiaquine. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0267014.htm>
 26. Chimio-prévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine aux enfants. Guide de terrain. Organisation mondiale de la Santé; Juillet 2013. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331761>
 27. Gies S, Coulibaly SO, Ouattara FT, D'Alessandro U. Individual efficacy of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine in primi- and secundigravidae in rural Burkina Faso: impact on parasitaemia, anaemia and birth weight. *Trop Med Int Health TM IH.* févr 2009;14(2):174-82.
 28. Diakite OSM, Maiga OM, Kayentao K, Traoré BT, Djimde A, Traoré B, et al. Superiority of 3 over 2 doses of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the prevention of malaria during pregnancy in mali: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2011;53(3):215-23.
 29. Drugs I of M (US) C on the E of A, Arrow KJ, Panosian C, Gelband H. A Brief History of Malaria. *Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance.* National Academies Press (US); 2004. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215638/>
 30. Peterson DS, Walliker D, Wellems TE. Evidence that a point mutation in dihydrofolate reductase-thymidylate synthase confers resistance to pyrimethamine in *falciparum* malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* déc 1988;85(23):9114-8.
 31. Triglia T, Menting JG, Wilson C, Cowman AF. Mutations in dihydropteroate synthase are responsible for sulfone and sulfonamide resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 déc 1997;94(25):13944-9.
 32. Picot S, Olliaro P, de Monbrison F, Bienvenu AL, Price RN et al. A systematic review and meta-analysis of evidence for correlation between molecular markers of parasite resistance and treatment outcome in *falciparum* malaria. *Malar J.* 4 mai 2009;8:89.

33. Plowe CV. The evolution of drug-resistant malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* avr 2009;103 Suppl 1:S11-14.
34. Gutman J, Kalilani L, Taylor S, Zhou Z, Wiegand RE, Thwai KL, et al. The A581G Mutation in the Gene Encoding Plasmodium falciparum Dihydropteroate Synthetase Reduces the Effectiveness of Sulfadoxine-Pyrimethamine Preventive Therapy in Malawian Pregnant Women. *J Infect Dis.* 15 juin 2015;211(12):1997-2005.
35. Harrington WE, Mutabingwa TK, Kabyemela E, Fried M, Duffy PE. Intermittent Treatment to Prevent Pregnancy Malaria Does Not Confer Benefit in an Area of Widespread Drug Resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2011;53(3):224-30.
36. Van Eijk AM, Larsen DA, Kayentao K, Koshy G, Slaughter DEC, Roper C, et al. Effect of Plasmodium falciparum sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the effectiveness of intermittent preventive therapy for malaria in pregnancy in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2019;19(5):546-56.
37. Flegg J, Humphreys G, Montanez B, Strickland T, Jacome-Meza Z, Barnes K, et al. Spatiotemporal spread of Plasmodium falciparum mutations for resistance to sulfadoxine-pyrimethamine across Africa, 1990–2020. *PLOS Comput Biol.* 11 août 2022;18:e1010317.
38. Drugs resistance maps - Mapping the distribution of resistance genes of malaria in Africa. Disponible sur: <https://drugresistancemaps.org/>
39. Payne D, Wernsdorfer WH. Development of a blood culture medium and a standard in vitro microtest for field-testing the response of Plasmodium falciparum to antifolate antimalarials. *Bull World Health Organ.* 1989;67(1):59-64.
40. Wang P, Sims PF, Hyde JE. A modified in vitro sulfadoxine susceptibility assay for Plasmodium falciparum suitable for investigating Fansidar resistance. *Parasitology.* sept 1997;115 (Pt 3):223-30.
41. Chauvin P, Menard S, Iriart X, Nsango SE, Tchioffo MT, Abate L, et al. Prevalence of Plasmodium falciparum parasites resistant to sulfadoxine/pyrimethamine in pregnant women in Yaoundé, Cameroon: emergence of highly resistant pfdhfr/pfdhps alleles. *J Antimicrob Chemother.* sept 2015;70(9):2566-71.
42. Nkoli Mandoko P, Rouvier F, Matendo Kakina L, Moke Mbongi D, Latour C, et al. Prevalence of Plasmodium falciparum parasites resistant to sulfadoxine/pyrimethamine in the Democratic Republic of the Congo: emergence of highly resistant pfdhfr/pfdhps alleles. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2018;73(10):2704-15.
43. Quan H, Igbasi U, Oyibo W, Omilabu S, Chen SB, Shen HM, et al. High multiple mutations of Plasmodium falciparum-resistant genotypes to sulphadoxine-pyrimethamine in Lagos, Nigeria. *Infect Dis Poverty.* 11 juill 2020;9(1):91.
44. Zhao L, Pi L, Qin Y, Lu Y, Zeng W, Xiang Z, et al. Widespread resistance mutations to sulfadoxine-pyrimethamine in malaria parasites imported to China from Central and Western Africa. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 29 nov 2019;12:1-6.
45. Touray AO, Mobegi VA, Wamunyokoli F, Herren JK. Diversity and Multiplicity of P. falciparum infections among asymptomatic school children in Mbita, Western Kenya. *Sci Rep.* 3 avr 2020;10(1):5924.
46. Rosenthal PJ. The interplay between drug resistance and fitness in malaria parasites. *Mol Microbiol.* sept 2013;89(6):1025-38.

47. Berry A, Menard S, Nsango SE, Abate L, Concordet D, Tchioffo Tsapi M, et al. The Rare, the Best: Spread of Antimalarial-Resistant *Plasmodium falciparum* Parasites by Anopheles Mosquito Vectors. *Microbiol Spectr*. 9(2):e00852-21.
48. Zhou Z, Griffing SM, de Oliveira AM, McCollum AM, Quezada WM, Arrospide N, et al. Decline in Sulfadoxine-Pyrimethamine-Resistant Alleles after Change in Drug Policy in the Amazon Region of Peru. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2008;52(2):739-41.
49. Chaponda EB, Mharakurwa S, Michelo C, Bruce J, Chandramoha D, Matthew Chico R. Sulfadoxine-pyrimethamine parasitological efficacy against *Plasmodium falciparum* among pregnant women and molecular markers of resistance in Zambia: an observational cohort study. *Malar J*. 22 janv 2021;20(1):61.
50. Iyer JK, Milhous WK, Cortese JF, Kublin JG, Plowe CV. *Plasmodium falciparum* cross-resistance between trimethoprim and pyrimethamine. *Lancet Lond Engl*. 29 sept 2001;358(9287):1066-7.
51. Juma DW, Muiruri P, Yuhas K, John-Stewart G, Ottichilo R, Waitumbi J, et al. The prevalence and antifolate drug resistance profiles of *Plasmodium falciparum* in study participants randomized to discontinue or continue cotrimoxazole prophylaxis. *PLoS Negl Trop Dis*. 21 mars 2019;13(3):e0007223.
52. Malamba SS, Mermin J, Reingold A, Lule JR, Downing R, Ransom R, et al. Effect of cotrimoxazole prophylaxis taken by human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons on the selection of sulfadoxine-pyrimethamine-resistant malaria parasites among HIV-uninfected household members. *Am J Trop Med Hyg*. sept 2006;75(3):375-80.
53. Augusto O, Stergachis A, Dellicour S, Tinto H, Valá A, Ruperez M, et al. First trimester use of artemisinin-based combination therapy and the risk of low birth weight and small for gestational age. *Malar J*. 8 avr 2020;19(1):144.
54. Kakuru A, Jagannathan P, Muhindo MK, Natureeba P, Awori P, Nakalembe M, et al. Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Prevention of Malaria in Pregnancy. *N Engl J Med*. 10 mars 2016;374(10):928-39.
55. Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, Katuro OT, Tachibana SI, Yamauchi M, et al. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa. *N Engl J Med*. 23 sept 2021;385(13):1163-71.

Annexe 1 : Liste des acides aminés avec lettre correspondante

Acide aminé	Abréviation (3 lettres)	Abréviation (1 Lettre)
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Acide aspartique	Asp	D
Cystéine	Cys	C
Acide glutamique	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Méthionine	Met	M
Phénylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Tryptophane	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

Annexe 2 : Questionnaire

N° Inclusion:

Date inclusion:

NOM : |__|__|__|

(3 premières lettres)

Prénom : |__|__|__|

(3 premières lettres)

Date de naissance:

N° CCPN (numéro d'enregistrement du CASS):

Informations générales

ATCD (maladies chroniques) et traitements:

Statut VIH:

Si positif, nombre CD4:

Charge virale:

Traitement:

ATCD obstétricaux :

Nb grossesses:

Nb accouchements:

Enfants vivants / décédés:

Niveau formation : primaire - collège - lycée - université

Activité: salariée - commerçante - élève - étudiante - mère au foyer - sans activité

Quartier d'habitation:

Données actuelles

Date dernières règles/ semaines d'aménorrhées:

Terme prévu:

Nombre d'accès palustre depuis le début de la grossesse:

Preuve diagnostic (TDR, GE):

Traitements antipaludiques pris et lieu de prise en charge:

Prévention du paludisme :

Avez-vous déjà pris de la SP au cours de cette grossesse?

Oui Non

Si oui, combien de fois?

Dates et lieu de la délivrance:

Lieu où le traitement a été pris (domicile ou lors de la consultation):

Si pas de prise de SP, pourquoi ?

Protection anti vectorielle :

Avez-vous des moustiquaires : Oui Non
Si non pourquoi ?

Si oui : Où sont-elles placées? - Autour du lit ? Oui Non
- Aux fenêtres ? Oui Non

Sont-elles imprégnées ? Oui Non

L'utilisez-vous ? - Pour vous ? Oui Non
- Pour vos enfants ? Oui Non

Date d'acquisition de la moustiquaire que vous utilisez:

Où vous l'êtes-vous procuré ?

Si vous n'utilisez pas de moustiquaire, pourquoi ?
..... |

- 1 - Sensation d'étouffement ou de chaleur 2 - Mauvaises odeurs
3 - Manque d'habitude 4 - Autres

Combien avez-vous passé de nuit(s) en dehors de Yaoundé depuis le début de votre grossesse ?

.....

Avez-vous alors utilisé une moustiquaire ? Oui Non

Accouchement

Date/ SA:

Mode accouchement : voie basse - césarienne

Si voie basse, présentation:

Durée du travail:

Dystocique : Oui Non Si oui, causes :

APGAR:

Poids de naissance:

Poids du placenta:

Sexe:

Poids de sortie du CASS / date :

Type d'allaitement:

Paludisme gestationnel: Etude de la prévalence d'un nouvel haplotype *pfdhfr/pfdhps* au Cameroun

Le paludisme gestationnel est un problème de santé publique majeur en Afrique sub-saharienne et notamment au Cameroun. En effet, il est responsable d'une morbidité-mortalité maternelle et néonatale importante. Depuis 2004, un traitement prophylactique intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine (SP) est proposé systématiquement aux femmes enceintes. Cependant, des mutants de plus en plus résistants de *Plasmodium falciparum* (*Pf*) ont émergé ces dernières années avec des mutations sur 2 gènes clés, *pfdhfr* et *pfdhps*. Nous nous sommes intéressés aux effets de la chimioprophylaxie par SP sur la sélection d'un nouvel octuple mutant de l'haplotype *pfdhfr/pfdhps* (N51I, C59R, S108N + I431V, S436A, A437G, A581G, A613S), qui émerge en Afrique de l'ouest et centrale. Les résultats montrent une forte sélection de ce dernier par la SP, suggérant un haut niveau de résistance. Devant ces résultats alarmants, il est urgent de trouver une nouvelle alternative pour la prophylaxie du paludisme gestationnel.

Malaria in pregnancy: Study of the prevalence of a new *pfdhfr/pfdhps* haplotype emerging in Cameroon

Malaria during pregnancy is a major public health issue in *Plasmodium falciparum* (*pf*) endemic countries including Cameroon. To reduce its impact, Intermittent preventive treatment (IPT) with Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP) was adopted in endemic areas like Cameroon as a systematic malaria prophylaxis for pregnant women. But these past few years, new *Pf* mutants have started to emerge with mutations on two key genes, *pfdhfr* and *pfdhps*. We investigated the effects of sulfadoxine-pyrimethamine (SP) chemoprophylaxis on selecting the new *Plasmodium falciparum* *pfdhfr* / *pfdhps* octuple mutant (N51I, C59R, S108N + I431V, S436A, A437G, A581G, A613S) which as emerged in West and Central Africa. We found that SP has a high selection power suggesting a high level of resistance of *P. falciparum* parasites carrying this genotype. In regards to these results, new alternatives for malaria prophylaxis in pregnant women need to be investigated urgently.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Paludisme, Résistance aux antipaludiques, Afrique, Femmes enceintes, Sulfadoxine, Pyriméthamine, *Plasmodium falciparum*

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Antoine BERRY