

LE PALUDISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE

LARS HVIID

• Centre for Medical Parasitology at Department of Infectious Diseases, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet) and Institute for Medical Microbiology and Immunology, University of Copenhagen, Department of Infectious Diseases M7641, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark • Fax: +45 35457644

• Courriel: lhcmp@rh.dk

• Traduction du texte : S. Cot

Med Trop 2006 ; **66** : 130-132

RÉSUMÉ • Le paludisme de la femme enceinte (PFE) demeure l'une des causes majeures de la dégradation de la santé materno-infantile dans les zones de transmission stable des parasites *P. falciparum*. Pourtant, la compréhension de la pathogénèse du PFE et de l'acquisition de la prémunition à ce syndrome progresse rapidement, comme le présente cette revue bibliographique succincte.

MOTS-CLÉS • Paludisme - Grossesse - Pathogénicité - Immunité.

PREGNANCY-ASSOCIATED MALARIA

ABSTRACT • Pregnancy-associated malaria (PAM) remains a major source of poor mother-child health in areas with stable transmission of *P. falciparum* parasites. However, the understanding of the pathogenesis of PAM and of the acquired protective immune response to this syndrome is progressing at a rapid pace as outlined in this brief review

KEY WORDS • Malaria - Pregnancy - Pathogenesis - Immunity.

Des femmes vivant en zone de paludisme endémique, ayant précédemment développé une prémunition à cette infection, deviennent de nouveau susceptibles de déclarer un accès palustre au cours d'une grossesse. Elles présentent une parasitémie à *P. falciparum* plus souvent que les autres femmes, et ces parasitémies sont plus élevées. Leurs infections se concentrent au niveau du placenta, où la parasitémie peut être très élevée, alors que les parasitémies mesurées dans le sang périphérique sont plutôt faibles (1). Le paludisme de la femme enceinte (PFE) représente une cause importante d'anémie maternelle et un risque majeur d'accoucher d'enfants de faible poids de naissance (2). Toutes les femmes enceintes ne sont pas sensibles à ce risque de la même manière ; en effet, le PFE est plus fréquemment retrouvé chez les femmes paucipares, particulièrement chez les primipares. Tous ces faits sont connus de longue date. Pourtant, aucune explication rendant compte de manière satisfaisante de la susceptibilité plus élevée aux accès palustres des femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes, ainsi que de la sensibilité plus

élevée des femmes primipares, n'avait été proposée jusqu'à une date récente.

Il apparaît de plus en plus clairement que l'immunité protectrice au paludisme que les habitants des zones de transmission stable de *P. falciparum* acquièrent pendant leur enfance est due pour une large mesure aux IgG ayant une spécificité pour un type donné d'antigènes parasitaires, dénommés antigènes variants de surface (AVS) (3). Les AVS sont des molécules synthétisées par les parasites, exprimées à la surface des érythrocytes infectés (EI), où ils jouent un rôle dans l'adhésion (séquestration) des EI matures au niveau de divers tissus. C'est pourquoi seules les formes jeunes (moins de 18 heures après invasion) d'EI sont normalement observées dans le sang périphérique. Comme le terme le suggère, les AVS sont très variables au niveau fonctionnel comme au niveau antigénique, que l'on considère un clone parasitaire unique après isolement ou que l'on compare différents clones parasitaires. Ils sont codés par de nombreux gènes organisés en famille multigéniques dans chaque génome parasitaire. Les gènes *var* représentent un exemple d'une telle famille multi-

génique ; ils comportent environ 60 membres par génome, et codent les molécules PfEMP1 (4, 5).

L'acquisition lente et progressive d'une immunité protectrice au paludisme à *P. falciparum* à la suite d'expositions répétées à l'infection est maintenant généralement considérée comme étant couplée avec l'acquisition d'IgG spécifiques de la plupart des nombreux AVS présents dans la population parasitaire, ou au moins de ceux jouant un rôle prépondérant dans la pathogénicité. Ce point est d'importance pour la compréhension des mécanismes du PFE car le modèle d'immunité protectrice liée aux AVS peut rendre compte des caractéristiques du PFE présentées plus haut, difficiles à expliquer par ailleurs (6).

La grossesse est associée avec un risque accru de contracter différentes maladies infectieuses, en particulier celles causées par des agents pathogènes habituellement contrôlés par la voie de l'immunité cellulaire (7, 8). On a longtemps considéré que l'immunité cellulaire était primordiale dans l'acquisition de la prémunition au paludisme, principalement sur la base de données provenant d'infections

expérimentales chez la souris (9, 10). Comme les réponses immunitaires cellulaires spécifiques de *P. falciparum* sont altérées lors de la grossesse (11), il a été proposé que la susceptibilité accrue aux infections à *P. falciparum* lors de la grossesse puisse refléter un état d'immunosuppression associé à la grossesse. D'un autre côté, de plus en plus d'éléments suggèrent que la pré-munition au paludisme à *P. falciparum* naturellement acquise soit supportée par l'immunité humorale, qui elle-même ne semble pas affectée lors de la grossesse (3, 12). Dans tous les cas, l'hypothèse de l'immunosuppression ne propose pas d'explication convaincante à la diminution de la susceptibilité au PFE avec l'augmentation du nombre de grossesses, ni autotropisme placentaire des infections à *P. falciparum* lors de la grossesse dans des zones de transmission parasitaire intense.

L'avancée majeure dans la compréhension de la pathogénèse du PFE et de l'immunité protectrice au PFE a été réalisée lorsqu'il a été mis en évidence que les EI collectées au niveau du placenta adhèrent exclusivement à un récepteur inhabituel de l'hôte, le chondroïtin sulfate A (CSA), pratiquement jamais utilisé par les parasites dans le cas d'infections

chez des individus hors période de grossesse (13, 14). Cet élément a été renforcé par l'observation que les hommes, ainsi que les femmes n'ayant jamais été enceintes, ne possèdent pas d'IgG reconnaissant spécifiquement les AVS exprimés par les EI adhérant à la CSA (14, 15). A la lumière de ces observations, les mécanismes impliqués apparaissent plus clairement. Bien que les jeunes femmes vivant dans des zones de paludisme endémique possèdent des IgG à effet protecteur spécifiques des AVS exprimés par des parasites responsables du paludisme chez des femmes non-enceintes avant leur première grossesse, elles ne possèdent pas d'IgG spécifiques des AVS exprimés par les parasites adhérents au placenta (AVSPAP). Ainsi, les femmes primigestes sont fortement sensibles aux parasites exprimant des AVSPAP alors qu'elles sont capables de résister aux infections de parasites exprimant des AVS de type non-PAP. A la suite de l'exposition aux AVSPAP, des IgG spécifiques de ces antigènes sont rapidement produits (15, 16), ce qui est cohérent avec la diminution de la susceptibilité au PFE avec l'augmentation du nombre de grossesses, et semble indiquer le rôle clé des anti-

corps spécifiques des AVSPAP dans la protection à ce syndrome. Des éléments récents renforcent cette dernière hypothèse (17, 18).

Ces découvertes ont motivé un effort de recherche important pour élucider l'identité moléculaire des AVSPAP, qui se présentent comme des candidats prometteurs pour une vaccination spécifique contre le PFE (19, 20). Actuellement, le meilleur candidat est VAR2CSA. Cette molécule du groupe PfEMP1, structurée de manière inhabituelle, est codée par un gène *var* qui est relativement bien conservé entre différents clones parasitaires. Cette protéine est sélectivement synthétisée par les parasites adhérents à la CSA et à localisation placentaire, qui l'expriment d'ailleurs sélectivement à la surface des EI (21, 22, 23). Les niveaux plasmatiques d'IgG spécifiques de VAR2CSA sont associés à une protection au PFE, et les parasites dont le gène VAR2CSA a été inactivé perdent leur capacité à adhérer à la CSA (22, 24). Cependant, le degré d'homologie entre VAR2CSA et AVSPAP n'est pas encore élucidé, et la recherche de nouvelles molécules candidates est en cours. Le contexte actuel est stimulant pour la recherche dans le domaine du paludisme associé à la grossesse ■

RÉFÉRENCES

- 1 - BRABIN BJ - An analysis of malaria in pregnancy in Africa. *Bull World Health Organ* 1983; **61** : 1005-16.
- 2 - STEKETEE RW, NAHLEN BL, PARISE ME *et Coll* - The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **64 Suppl 1-2** : 28-35.
- 3 - HVIID L - Naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in Africa. *Acta Trop* 2005; **95** : 270-275.
- 4 - LEECH JH, BARNWELL JW, MILLER LH *et Coll* - Identification of a strain-specific malarial antigen exposed on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med* 1984; **159** : 1567-75.
- 5 - GARDNER MJ, HALL N, FUNG E *et Coll* - Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2002; **419** : 498-511.
- 6 - HVIID L - The immuno-epidemiology of pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria: a variant surface antigen-specific perspective. *Parasite Immunol* 2004; **26** : 477-86.
- 7 - WEINBERG ED - Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984; **6** : 814-31.
- 8 - OKOKO BJ, ENWERE G, OTA MO - The epidemiology and consequences of maternal malaria: a review of immunological basis. *Acta Trop* 2003; **87** : 193-205.
- 9 - GRUN JL, WEIDANZ WP - Immunity to *Plasmodium chabaudi adami* in the B-cell-deficient mouse. *Nature* 1981; **290** : 143-5.
- 10 - BRAKE DA, WEIDANZ WP, LONG CA - Antigen-specific, Interleukin 2-propagated T lymphocytes confer resistance to a murine malarial parasite, *Plasmodium chabaudi adami*. *J Immunol* 1986; **137** : 347-52.
- 11 - RILEY EM, SCHNEIDER G, SAMBOU I *et Coll* - Suppression of cell-mediated immune responses to malaria antigens in pregnant Gambian women. *Am J Trop Med Hyg* 1989; **40** : 141-4.
- 12 - Mc GREGOR IA - Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984; **33** : 517-25.
- 13 - FRIED M, DUFFY PE - Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulphate A in the human placenta. *Science* 1996; **272** : 1502-4.
- 14 - BEESON JG, BROWN GV, MOLYNEUX ME *et Coll* - *Plasmodium falciparum* isolates from infected pregnant women and children are associated with distinct adhesive and antigenic properties. *J Infect Dis* 1999; **180** : 464-72.
- 15 - RICKE CH, STAALSOE T, KORAM K *et Coll* - Plasma antibodies from malaria-exposed pregnant women recognize variant surface antigens on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in a parity-dependent manner and block parasite adhesion to chondroitin sulphate A. *J Immunol* 2000; **165** : 3309-16.
- 16 - FRIED M, NOSTEN F, BROCKMAN A *et Coll* - Maternal antibodies block malaria. *Nature* 1998; **395** : 851-2.

- 17 - DUFFY PE, FRIED M - Antibodies that inhibit *Plasmodium falciparum* adhesion to chondroitin sulfate A are associated with increased birth weight and the gestational age of newborns. *Infect Immun* 2003; **71** : 6620-6623.
- 18 - STAALSOE T, SHULMAN CE, BULMER JN *et Coll* - Variant surface antigen-specific IgG and protection against the clinical consequences of pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 2004; **363** : 283-9.
- 19 - ROWE JA, KYES SA - The role of *Plasmodium falciparum* var genes in malaria in pregnancy. *Mol Microbiol* 2004; **53** : 1011-9.
- 20 - SMITH JD, DEITSCH KW - Pregnancy-associated malaria and the prospects for syndrome-specific antimalaria vaccines. *J Exp Med* 2004; **200** : 1093-7.
- 21 - SALANTI A, STAALSOE T, LAVSTSEN T *et Coll* - Selective upregulation of a single distinctly structured var gene in CSA-adhering *Plasmodium falciparum* involved in pregnancy-associated malaria. *Mol Microbiol* 2003; **49** : 179-91.
- 22 - SALANTI A, DAHLBÄCK M, TURNER L *et Coll* - Evidence for the involvement of VAR2CSA in pregnancy-associated malaria. *J Exp Med* 2004; **200** : 1197-203.
- 23 - TUIKUE-NDAM NG, SALANTI A, BERTIN G *et Coll* - High level of VAR2CSA transcription by *Plasmodium falciparum* isolated from the placenta. *J Infect Dis* 2005; **192** : 331-5.
- 24 - VIEBIG NK, GAMAIN B, SCHEIDIG C *et Coll* - A single member of the *Plasmodium falciparum* var multigene family determines cytoadhesion to the placental receptor chondroitin sulphate A. *EMBO Reports* 2005; **6** : 775-81.




INSTITUT PASTEUR

SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

LE LABORATOIRE EN ZONE TROPICALE
 7 juin 2006 - C15, Institut Pasteur, Paris
 sous la présidence du Professeur Saliou

Bulletin d'inscription à télécharger sur le site de la SPE
<http://www.pathexo.fr/pages/agenda.html>

MATIN

Présidents : Pierre SALIOU & Pierre AMBROISE-THOMAS

09 h 00 Introduction.
Pierre SALIOU

09 h 30 Expérience du réseau des Instituts Pasteur.
Marcel HOMMEL (Institut Pasteur, Paris)

09 h 45 Systèmes nationaux de laboratoires dans le contexte du règlement sanitaire international révisé.
Christian MATHIOT (DMS Lyon)

10 h 15 - 10 h 45 - Pause

Présidents : Yves DUSSON & Alain CHEPRAUX

10 h 45 ONG : l'expérience de biologistes sans frontières.
Yves GILLI (ISF, Lyon)

11 h 05 Formation des techniciens de laboratoire.
Nelly MARCHAL (Assist'FIRCOM, Paris)

11 h 25 Transferts de technologie : expérience du laboratoire exoté AMP-Centre Murat de PCR.
Betty LAFOURCADE (AMP, Paris)

11 h 45 Le CREP (Centre de ressources biologiques de l'Institut Pasteur) : un modèle opérationnel pour la gestion des collections de matériels biologiques en zone tropicale.
Chantal BZET (Institut Pasteur, Paris)

12 h 05 Conférences (cliniques et microscopiques en dermatologie tropicale).
Roger PRADIGNAUX (DPE, Lyon)

APRÈS-MIDI

Présidents : Jean ROUX & Marcel HOMMEL

14 h 15 Les besoins : quelle biologie pour la médecine en zone tropicale ?
Yves DUSSON (MITSU, Marseille)

14 h 35 Les tests rapides de diagnostic : succès et réserves.
Suzanne CHANTEAU (CSRMIS, Nancy)

14 h 55 Vers une biologie délocalisée ?
Michel GOUBAUD (Biomérieux, Lyon)

15 h 15 Repenser la formation des biologistes.
Pierre HANCE (ISA Laveran, Marseille)

15 h 25 - 16 h 00 - Pause

Présidents : François RODHAIN & Claude CHASTEL

16 h 05 Concept de laboratoire mobile de biologie médicale pour l'investigation et la surveillance épidémiologique, la formation et la recherche en Afrique caribéenne.
Alfred DA SILVA (AMR, Paris)

16 h 25 Un laboratoire portable pour surveiller la sensibilité des plasmodies.
Daniel PIRLET (MITSU, Marseille)

16 h 45 Laboratoires mobiles ou génériques mobiles ?
Pierre RODHAIN (MITSU, Marseille)

17 h 05 Réseaux de contrôle de qualité pour le renforcement des capacités de laboratoires.
Sébastien COGNAT (DMS Lyon)

17 h 25 Synthèse de la journée.



SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE
 25, rue du Docteur Roux, F-75015 Paris
 Tél : (33) 1 45 66 68 69; fax : (33) 1 45 66 44 85; e-mail : sopatex@pasteur.fr
 web : <http://www.pathexo.fr>